



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

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

## **Análisis de registros MEG en pacientes con depresión**

Autor:

**D. Saúl José Ruiz Gómez**

Tutor:

**D. Carlos Gómez Peña**

Valladolid, 9 de julio de 2014



---

TÍTULO: **Análisis de registros MEG en pacientes con depresión**

AUTOR: **D. Saúl José Ruiz Gómez**

TUTOR: **D. Carlos Gómez Peña**

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

---

**TRIBUNAL**

---

PRESIDENTE: **D. Roberto Hornero Sánchez**

VOCAL: **D. Jesús Poza Crespo**

SECRETARIO **D. Carlos Gómez Peña**

SUPLENTE **Dña. María García Gadañón**

SUPLENTE **D. Mario Martínez Zarzuela**

---

FECHA: **9 de julio de 2014**

CALIFICACIÓN:

---



## RESUMEN

---

En este Trabajo Fin de Grado se ha analizado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) de 20 enfermos diagnosticados con depresión, antes y después de un tratamiento de 6 meses con 30 mg de mirtazapina al día, y de 18 sujetos sanos de control. Para ello se han empleado diversos parámetros de red calculados a partir de una medida de conectividad, la coherencia. El objetivo de este trabajo es estudiar las alteraciones que la depresión provoca en la actividad MEG espontánea de los pacientes para así poder distinguir entre pacientes enfermos y sujetos sanos y ver la evolución de las dinámicas cerebrales tras 6 meses de tratamiento.

La depresión se ha convertido en los últimos años en una de las enfermedades de carácter psicosocial más extendida y con un diagnóstico más complejo. Aproximadamente 350 millones de personas en todo el mundo, lo que representa entre el 3 y el 5% de la población mundial, ha padecido síntomas depresivos en algún momento de su vida. El principal hándicap que presenta esta enfermedad es que a menudo no se diagnostica correctamente ya que en muchos casos las causas de la enfermedad no son claras. Por ello, es necesario caracterizar la dinámica cerebral asociada a la depresión y controlar las evoluciones después de seguir un tratamiento.

Con respecto a los métodos utilizados, se ha calculado la coherencia entre los distintos canales como medida de conectividad, a partir de la cual se han calculado una serie de parámetros de red. Estos parámetros de red son: grado del nodo, densidad, densidad global, coeficiente de agrupamiento, modularidad, longitud de camino promedio, eficiencia global y coeficiente de asortatividad.

Los resultados obtenidos muestran una disminución de la coherencia entre canales para los enfermos con depresión. A partir de estos valores de coherencia, se obtienen valores menores en los parámetros de red que miden la conexión en los sujetos enfermos que en los controles. Por el contrario, se obtienen valores mayores para la longitud de camino promedio, único parámetro que mide la desconexión de los nodos de la red.

En resumen, se ha visto como el análisis de redes complejas mediante teoría de grafos permite detectar ciertas alteraciones que la depresión provoca en la actividad cerebral de los enfermos que la sufren. Sin embargo, este estudio es únicamente un primer paso en esta línea de investigación.



## ABSTRACT

---

In this work, we have analyzed the magnetoencephalographic (MEG) activity of 20 depressive patients, before and after a 6-month treatment with 30 mg of mirtazapine once a day, and 18 healthy control subjects. Several network parameters have been calculated from the coherence measure. Our goal was to test the hypothesis that cerebral activity changes due to the illness and to check the evolution after the treatment.

In recent years, depression has become the most prevalent psychosocial disease. Approximately 350 million people worldwide, representing between 3 and 5% of the world population, have suffered depressive symptoms at least once in their lives. Misdiagnosed is the main handicap of this disease. Hence, it is necessary to characterize the cerebral dynamics associated with depression and follow the patient's developments after treatment.

To analyze the spontaneous MEG activity, coherence between different channels has been calculated as a connectivity measure. From this measure we have calculated the following network parameters: node degree, density, global density, clustering coefficient, modularity, path length, global efficiency and assortativity coefficient.

Our results show a decrease of coherence between channels for depressive patients. Lower values for the parameters that quantify the network connection are obtained. On the other hand, higher values for path length are obtained, the single parameter that quantify the network disconnection.

In summary, we have seen how the complex networks analysis using graph theory is used to detect certain alterations that depression causes in the cerebral activity of depressive patients. Nevertheless, this study is only the first step in this research line.





## **PALABRAS CLAVE**

---

Magnetoencefalografía, depresión, análisis de teoría de grafos, redes neuronales, parámetros de red.

## **KEYWORDS**

---

Magnetoencephalography, depression, graph theoretical analysis, brain networks, network parameters.



## **AGRADECIMIENTOS**

---

En primer lugar quisiera dar las gracias a mi tutor Carlos Gómez Peña y a Jesús Poza Crespo, por su tiempo y por toda la ayuda que me han proporcionado a lo largo de la realización del Trabajo Fin de Grado, ya que sin su orientación no podría haberlo llevado a cabo.

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

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

A Alba, gracias por estar ahí, por animarme y apoyarme en cada momento.



# Índice

## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN**

1.1 Introducción al procesado de señales biomédicas.....	3
1.2 Hipótesis .....	4
1.3 Objetivos.....	4
1.4 Metodología empleada .....	5
1.5 Estructura del TFG .....	6

## **CAPÍTULO 2: DEPRESIÓN**

2.2 Síntomas .....	11
2.3 Tipos de depresión .....	12
2.3.1 Según su origen.....	12
2.3.2 Según la personalidad del paciente .....	12
2.3.3 Según su duración.....	13
2.3.4 Según sus características .....	13
2.3.5 Según el ritmo de la transmisión del impulso nervioso.....	13
2.4 Factores que afectan a la depresión .....	14
2.4.1 Factores biológicos .....	14
2.4.2 Factores psicosociales.....	14
2.4.3 Medicamentos .....	15
2.5 Epidemiología .....	15
2.6 Diagnóstico .....	16
2.6.1 Manuales nosológicos de enfermedad mental .....	16
2.6.2 Técnicas de neuroimagen .....	16
2.6.3 Escalas de evaluación.....	17
2.6.4 Aspectos bioquímicos .....	18

## **CAPÍTULO 3: MAGNETOENCEFALOGRAFÍA**

3.1 Introducción a la Magnetoencefalografía .....	23
3.2 Sistema de Registro de la actividad magnética cerebral.....	24
3.2.1 Sensores SQUID .....	24
3.2.2 Transformadores de flujo .....	25
3.2.3 Contenedor criogénico .....	25
3.2.4 Habitación aislada magnéticamente .....	25
3.3 Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral .....	26
3.3.1 SPECT y PET .....	26
3.3.2 fMRI y MRS.....	27
3.3.3 EEG .....	28

## **CAPÍTULO 4: SUJETOS Y SEÑALES**

4.1 Datos sociodemográficos .....	33
4.2 Características de los registros MEG .....	35
4.3 Rechazo de artefactos .....	35

## **CAPÍTULO 5: MÉTODOS APLICADOS**

5.1 Medidas de conectividad.....	39
5.1.1 Coherencia .....	39
5.2 Teoría de grafos.....	40
5.2.1 Medidas básicas ( <i>Basic measures</i> ).....	40
5.2.1.1 Grado del nodo.....	40
5.2.1.2 Densidad.....	41
5.2.1.3 Densidad Global .....	41
5.2.2 Medidas de segregación ( <i>Measures of segregation</i> ).....	41
5.2.2.1 Coeficiente de agrupamiento.....	41
5.2.2.2 Modularidad .....	42
5.2.3 Medidas de integración ( <i>Measures of integration</i> ) .....	43
5.2.3.1 Longitud de camino promedio .....	43
5.2.3.2 Eficiencia Global .....	43

5.2.4 Medidas de resistencia ( <i>Measures of resilience</i> ).....	44
5.2.4.1 Asortatividad o Correlación de conectividad.....	44
5.3 Análisis de los parámetros normalizados.....	44
5.3.1 Coeficiente de agrupamiento normalizado.....	46
5.3.2 Longitud de camino promedio normalizada.....	46
5.4 Análisis estadístico.....	46
5.4.1 Tests estadísticos.....	46
5.4.1.1 Test de Kruskal-Wallis.....	47
5.4.1.2 Test de los rangos de signo de Wilcoxon.....	47
5.4.2 Diagrama de cajas y bigotes.....	48

## **CAPÍTULO 6: RESULTADOS**

6.1 Introducción.....	53
6.2 Análisis de la coherencia.....	53
6.3 Análisis de los parámetros de red.....	55
6.3.1 Grado del nodo.....	55
6.3.2 Grado del nodo promedio.....	56
6.3.3 Densidad.....	58
6.3.4 Densidad Global.....	59
6.3.5 Coeficiente de agrupamiento.....	60
6.3.6 Coeficiente de agrupamiento promedio.....	61
6.3.7 Modularidad.....	63
6.3.8 Longitud de camino promedio.....	63
6.3.9 Eficiencia Global.....	65
6.3.10 Coeficiente de asortatividad.....	67
6.4 Análisis de los parámetros de red normalizados.....	68
6.4.1 Grado del nodo normalizado.....	68
6.4.2 Grado del nodo promedio normalizado.....	69
6.4.3 Densidad normalizada.....	71
6.4.4 Densidad Global normalizada.....	72

6.5.5 Coeficiente de agrupamiento normalizado .....	73
6.4.6 Coeficiente de agrupamiento promedio normalizado .....	74
6.4.7 Longitud de camino promedio normalizada.....	74
6.4.8 Coeficiente de asortatividad normalizado.....	76
6.5 Resumen .....	78

## **CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

7.1 Introducción.....	81
7.2 Discusión.....	81
7.3 Conclusiones.....	84
7.4 Líneas futuras de investigación .....	85

## **CAPÍTULO 8: BIBLIOGRAFÍA**

8.1 Bibliografía.....	87
-----------------------	----

<b>APÉNDICE A: SIGLAS .....</b>	<b>93</b>
---------------------------------	-----------

<b>APÉNDICE B: PRESUPUESTO.....</b>	<b>95</b>
-------------------------------------	-----------



# Índice de figuras

<b>Figura 3.1.</b> Esquema general de un sistema MEG típico (Gómez, 2008) .....	24
<b>Figura 3.2.</b> Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú, 1999) .....	26
<b>Figura 3.3.</b> Dispositivos de SPECT (izquierda) y PET (derecha) .....	27
<b>Figura 3.4.</b> Dispositivos de fMRI (izquierda) y MRS (derecha) .....	28
<b>Figura 3.5.</b> Esquema de esta distribución de los electrodos en el Sistema Internacional de Registro 10-20 .....	29
<b>Figura 4.1.</b> Diagrama de cajas y bigotes para los valores de las edades de los sujetos de los grupos de pacientes con depresión y de los sujetos de control .....	33
<b>Figura 4.2.</b> Diagrama de cajas y bigotes para los valores del test de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) de los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control .....	34
<b>Figura 5.1.</b> Esquema seguido para el cálculo de los ratios de cada parámetro a partir de los registros MEG .....	45
<b>Figura 6.1.</b> Distribución de los valores medios de coherencia de los nodos del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control .....	54
<b>Figura 6.2.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis de los valores de coherencia para cada canal MEG entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes con depresión pre y post-tratamiento (derecha). .....	54
<b>Figura 6.3.</b> Distribución espacial de los grados de los nodos del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control .....	55
<b>Figura 6.4.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para el grado del nodo entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	56
<b>Figura 6.5.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del grado de nodo promedio en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	57
<b>Figura 6.6.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del grado del nodo promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	57

<b>Figura 6.7.</b> Distribución espacial de la densidad de los nodos del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.....	58
<b>Figura 6.8.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para la densidad del nodo entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	58
<b>Figura 6.9.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la densidad global en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.....	59
<b>Figura 6.10.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	60
<b>Figura 6.11.</b> Distribución espacial de los coeficientes de clustering del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.....	61
<b>Figura 6.12.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para el coeficiente de clustering entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	61
<b>Figura 6.13.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de agrupamiento promedio en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	62
<b>Figura 6.14.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de agrupamiento promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	62
<b>Figura 6.15.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la modularidad en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.....	63
<b>Figura 6.16.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la modularidad para los grupos de enfermos de depresión post y pre-tratamiento ..	64
<b>Figura 6.17.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la longitud de camino promedio en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.....	65
<b>Figura 6.18.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento.....	65
<b>Figura 6.19.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la eficiencia global en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.....	66

<b>Figura 6.20.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la eficiencia global para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	66
<b>Figura 6.21.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de asortatividad en los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control .....	67
<b>Figura 6.22.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento.....	68
<b>Figura 6.23.</b> Distribución espacial de los grados de los nodos normalizados del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control .....	69
<b>Figura 6.24.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para el grado del nodo normalizado entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	69
<b>Figura 6.25.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del grado de nodo promedio normalizado en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	70
<b>Figura 6.26.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del grado del nodo promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	70
<b>Figura 6.27.</b> Distribución espacial del valor de la densidad normalizada del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control .....	71
<b>Figura 6.28.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para la densidad normalizada entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y Distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	71
<b>Figura 6.29.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la densidad global normalizada en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	72
<b>Figura 6.30.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global normalizada para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento.....	72
<b>Figura 6.31.</b> Distribución espacial de los coeficientes de clustering normalizados de los grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control ....	73

<b>Figura 6.32.</b> Distribución de los $p$ -valores de Kruskal Wallis para el coeficiente de clustering normalizado entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y distribución de los $p$ -valores de Wilcoxon los sujetos de control (izquierda) y entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).....	73
<b>Figura 6.33.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	74
<b>Figura 6.34.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	75
<b>Figura 6.35.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la longitud de camino promedio normalizada en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control .....	75
<b>Figura 6.36.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio normalizada para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	76
<b>Figura 6.37.</b> Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de asortatividad normalizado en los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control .....	76
<b>Figura 6.38.</b> Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento .....	77

# Índice de tablas

**Tabla 4.1.** Datos sociodemográficos de los sujetos analizados ..... 34

**Tabla 6.1.** Valores para los distintos parámetros para cada uno de los grupos y los  $p$ -valores correspondientes ..... 78



# Capítulo 1: Introducción

1.1 Introducción al procesado de señales biomédicas.....	3
1.2 Hipótesis .....	4
1.3 Objetivos.....	4
1.4 Metodología empleada .....	5
1.5 Estructura del TFG .....	6





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

Una señal se puede definir como un fenómeno que transmite la información. Las señales biomédicas son utilizadas en Biomedicina, principalmente para la extracción de información en un sistema biológico bajo investigación (Cohen, 2000).

En función de la fuente que origine estas señales, podemos clasificar las señales biomédicas según su origen, ya sea eléctrico (por ejemplo, electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma y electrooculograma), acústico (fonocardiograma y ecografía), magnético (magnetoencefalograma y magnetocardiograma), mecánico (mecanomiograma y presión de flujo aéreo), químico (proteínas y enzimas), óptico (saturación de oxígeno en sangre), etc. No obstante, las señales también pueden clasificarse en función de su campo de aplicación (por ejemplo, cardiología y neurología) o de sus características (señales continuas y discretas) (Cohen, 2000).

Habitualmente, los médicos han analizado las señales biomédicas mediante una inspección visual. Se trataban de buscar características anormales en su amplitud, forma, simetría, frecuencia, etc. Este proceso resultaba muy complejo y ofrecía resultados que dependían en gran parte del especialista (Martí, 1988). El procesado de señales biomédicas tiene como objetivo ofrecer un análisis objetivo y uniforme de las alteraciones que puede producir una enfermedad extrayendo ciertas características de las señales analizadas.

De forma general, el procesado de señales biomédicas se divide en tres etapas, que a su vez se subdividen en varias (Poza, 2007):

### **i. Obtención y registro de las señales**

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

### **ii. Procesado**

- a. Segmentación de la señal.
- b. Filtrados y/o transformación de la señal.
- c. Determinación de los patrones que se quieren detectar.

### **iii. Clasificación**

- a. Extracción de características.
- b. Clasificación de la señal.

Las señales biomédicas a analizar en este Trabajo Fin de Grado (TFG) reciben el nombre de magnetoencefalogramas (MEG). Estos registros reflejan los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Se trata de señales discretas, de origen magnético, que se utilizan, fundamentalmente, en el ámbito de la neurología, la psiquiatría y la psicología (Gómez, 2008).

Concretamente, se analizarán estos registros magnetoencefalográficos en pacientes con depresión, tanto pre como post-tratamiento, y sujetos de control mediante un análisis basado en la coherencia y la teoría de grafos.

## **1.2 Hipótesis**

La depresión es un trastorno del estado del ánimo y una enfermedad que afecta al organismo cuya prevalencia, lejos de disminuir, amenaza con incrementarse (World Federation for Mental Health, 2012). En el cerebro de los enfermos con depresión se han identificado anomalías en la función de algunas regiones cerebrales, evidencias de que en el cerebro se produce una disminución del tamaño de algunas partes y una inhibición del proceso de neurogénesis (Perera *et al.*, 2008; Sheline *et al.*, 1999). Como consecuencia de estos cambios que la depresión produce en el cerebro de los enfermos, la actividad electromagnética podría verse afectada.

La magnetoencefalografía es una técnica de neuroimagen no invasiva que permite registrar los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Es la única técnica, junto con la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*) capaz de medir la actividad directamente, aunque la MEG proporciona unos registros que no dependen de un punto de referencia y las propiedades de las resistivas del cráneo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos. Es por ello por lo que la MEG posee una mayor sensibilidad para captar la señal y, además, tiene una resolución espacial superior al EEG. (Maestú *et al.*, 1999)

Así, en este Trabajo Fin de Grado, se analizarán los registros MEG pertenecientes a un grupo de pacientes depresivos pre y post medicación y un grupo de sujetos de control, con el fin de estudiar los cambios en la actividad cerebral provocados por la enfermedad y la evolución de la actividad cerebral después del tratamiento farmacológico.

## **1.3 Objetivos**

La depresión es un trastorno en el que no existe un componente neurodegenerativo claro y en el que los mecanismos que lo subyacen aún no se han aclarado. (Furuyashiki *et al.*, 2012) En la actualidad, el diagnóstico clínico de la

depresión puede ser muy complicado y muchos médicos pueden no identificar bien el problema y por lo tanto no diagnosticarlo.

En la práctica se utilizan una gran variedad de escalas de evaluación (entre las que se encuentra el test de Hamilton, HDRS) y el historial del propio paciente, pero los resultados de estos tests son muy subjetivos ya que todas las preguntas tienen que ver con el estado de ánimo del paciente. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad que en muchas ocasiones no presenta un desencadenante, a menudo no se diagnostica correctamente. Por tanto, sería un gran avance encontrar las características que presenta el cerebro cuando se presenta una enfermedad como la depresión, encontrando un marcador capaz también de definir su gravedad.

El objetivo de este TFG es la aplicación de una medida de conectividad (la coherencia) y de una serie de parámetros de red para estudiar la actividad MEG espontánea de pacientes diagnosticados con depresión pre y post-tratamiento y sujetos de control, para extraer las diferencias y posteriormente diferenciar entre los grupos. Por lo tanto, se espera que los resultados obtenidos permitan caracterizar la dinámica cerebral durante la enfermedad.

## **1.4 Metodología empleada**

Para poder cumplir los objetivos de este TFG se ha seguido la metodología que se expone a continuación:

1. **Selección de pacientes con depresión.** Los sujetos que participaron en el estudio procedían de la Unidad de Psiquiatría del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla de Madrid.

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

3. **Programación del cálculo de una medida de conectividad (coherencia) y de los parámetros de red seleccionados para el estudio.** Todos los algoritmos fueron

programados en Matlab® con el objetivo de aplicarlos después sobre los registros MEG de los sujetos del estudio.

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

5. **Análisis estadístico de los resultados obtenidos** con el fin de verificar la eficacia de los diferentes parámetros calculados. Se ha empleado el test de Kruskal-Wallis para comprobar la utilidad de los parámetros de red a la hora de diferenciar a los pacientes antes del tratamiento farmacológico de los sujetos de control. Por otra parte, se ha utilizado el test de los rangos con signo de Wilcoxon para diferenciar a los pacientes enfermos con depresión pre-tratamiento de los pacientes enfermos post-tratamiento.

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

## **1.5 Estructura del TFG**

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

- **Capítulo 2: Depresión.** En este capítulo se realiza una introducción a la enfermedad de la depresión. Se describirá su sintomatología, así como las principales clases de depresión que se pueden dar. Más tarde se exponen los factores contribuyentes a la aparición de esta enfermedad, que van desde factores biológicos, a psicológicos o farmacológicos. Además, también se trata de introducir al lector en la forma de diagnóstico de la enfermedad, mediante algunos manuales nosológicos y escalas de evaluación estandarizadas.
- **Capítulo 3: Magnetoencefalografía.** En este capítulo se presentan los fundamentos y las características de los registros de MEG. Una parte muy importante de este capítulo será la descripción detallada de las partes que se compone un sistema de registro de la actividad MEG, estas son: dispositivos superconductores de interferencia cuántica, o sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), transformadores de flujo, un contenedor criogénico y una habitación aislada magnéticamente. Además, se comparará la MEG con otras técnicas de neuroimagen que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, como la tomografía computerizada por

emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*), espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*) y la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*).

- **Capítulo 4: Características de las señales y los sujetos.** Se exponen los datos sociodemográficos de los 38 sujetos participantes en el estudio, así como los valores obtenidos en las pruebas neurológicas. A su vez, también se describen las características de los registros para la adquisición de las señales MEG y el procedimiento llevado a cabo para el rechazo de artefactos.
- **Capítulo 5: Métodos aplicados.** En este capítulo se describe el método aplicado para caracterizar la conectividad cerebral MEG, la coherencia (MSC, *Coherence*), y los distintos parámetros de red para realizar el análisis de la red neuronal. Finalmente, se detallan las técnicas de análisis estadístico utilizadas para comprobar los resultados obtenidos.
- **Capítulo 6: Resultados.** Se presentan los resultados más significativos obtenidos con la coherencia y con cada parámetro de red. Para ello se muestran distintas gráficas y figuras.
- **Capítulo 7: Discusión y conclusión.** En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se discuten los principales comportamientos encontrados. Por último se detallan las conclusiones más importantes del estudio, así como las limitaciones.
- **Bibliografía y referencias:** En este capítulo se muestran los estudios previos y las fuentes bibliográficas consultadas.
- **Apéndice de siglas:** recoge las siglas, acrónimos y abreviaturas que aparecen a lo largo de la memoria.
- **Apéndice de presupuesto:** recoge el presupuesto destinado para la realización del proyecto.



## Capítulo 2: Depresión

2.1 Introducción.....	11
2.2 Síntomas .....	11
2.3 Tipos de depresión .....	12
2.3.1 Según su origen.....	12
2.3.2 Según la personalidad del paciente .....	12
2.3.3 Según su duración.....	13
2.3.4 Según sus características .....	13
2.3.5 Según el ritmo de la transmisión del impulso nervioso.....	13
2.4 Factores que afectan a la depresión .....	14
2.4.1 Factores biológicos .....	14
2.4.2 Factores psicosociales.....	14
2.4.3 Medicamentos .....	15
2.5 Epidemiología .....	15
2.6 Diagnóstico .....	16
2.6.1 Manuales nosológicos de enfermedad mental .....	16
2.6.2 Técnicas de neuroimagen .....	16
2.6.3 Escalas de evaluación.....	17
2.6.4 Aspectos bioquímicos .....	18





## **2.1 Introducción**

El estado depresivo es un trastorno del ánimo o problemas de comportamiento que hace que la persona que lo sufre padezca dolores, tanto físicos como psíquicos (World Federation for Mental Health, 2012). Los síntomas reveladores de un estado depresivo son muchos, pero basta con la presencia de algunos de ellos durante un tiempo prolongado para diagnosticar la enfermedad.

El término depresión puede conceptualizarse como un estado de ánimo, como un cuadro clínico o como una manera de ser o sentir. Es una enfermedad muy común y grave, y la mayor parte de las personas que entran en un estado depresivo necesitan tratamiento para poder mejorar. Además, los efectos de la depresión no son siempre reversibles, y la mayoría de personas que la sufren tienden a tener recaídas a lo largo de su vida (Froján, 2006).

## **2.2 Síntomas**

La enfermedad de la depresión modifica algunos de los aspectos de la personalidad de la persona que la sufre. Suele cambiar el enfoque del paciente sobre uno mismo, su vida o su entorno y las personas que le rodean. Este enfoque tiende a ser negativo aunque también puede aparecer algún tipo de sentimiento de ira.

A continuación se enumeran los principales síntomas reveladores de un estado depresivo. La gravedad, frecuencia y duración de estos episodios depende de la persona que los sufra y de la enfermedad en particular.

- Alteraciones del estado de ánimo: tristeza, dificultades para sentir, irritabilidad...
- Alteraciones motivacionales y motoras: apatía, reducción y/o deterioro de las relaciones interpersonales, entecimiento psicomotor...
- Alteraciones cognitivas: alteraciones de memoria, atención y concentración y pensamientos recurrentes de muerte y/o suicidio.
- Alteraciones psicofisiológicas: alteraciones del sueño, fatiga, pérdida de apetito, molestias corporales difusas...

Estos síntomas no tienen por qué presentarse ni todos juntos ni en todos los problemas de depresión, y basta con la presencia de cuatro de ellos durante un periodo superior a un mes para que un profesional diagnostique un estado depresivo mayor (Froján, 2006).

## **2.3 Tipos de depresión**

La depresión es una enfermedad que puede presentarse de varias formas, y dentro de estos distintos tipos puede haber variaciones tanto en el número de síntomas, en su severidad y en su duración (OCU, 2004).

### **2.3.1 Según su origen**

La enfermedad de la depresión puede tener distintos orígenes, y según éstos se puede clasificar de la siguiente manera.

- **Somatógena:** del griego *soma* (cuerpo) y *gein* (origen), se da a raíz de enfermedades físicas como el cáncer, la mononucleosis, los trastornos cerebrales, las enfermedades crónicas y las operaciones quirúrgicas. También puede aparecer en mujeres tras acontecimientos físicos como un parto o la llegada de la menopausia.
- **Endógena:** del griego *endo* (del interior), es fruto de determinadas perturbaciones bioquímicas del cerebro, es decir, de alteraciones en el normal funcionamiento cerebral. En ella no existen factores externos que la justifiquen y es normal que una vez recuperado el paciente de la depresión, éste padezca recaídas. Por ello, el tratamiento aplicado debe ser lo suficientemente largo como para reequilibrar al enfermo. Además, este tipo de depresión tiene dos variantes: unipolar y bipolar.
- **Exógena o reactiva:** del griego *exo* (del exterior), se produce tras acontecimientos externos dolorosos y traumáticos o choques emocionales. Se da en personas frágiles e inmaduras cuando sufren una pérdida o un cambio importante en su vida.

### **2.3.2 Según la personalidad del paciente**

- **Neurótica:** surge en personas con una estructura psicológica propensa a los conflictos internos. Sufren un lento proceso de maduración y cuando sus mecanismos de defensa se desmoronan, aparece la citada depresión. Hay que destacar que una personalidad neurótica disfruta de un equilibrio que le permite llevar una vida feliz y es a raíz de algún trauma cuando sale a la luz la neurosis subyacente.
- **Psicótica:** altera profundamente la personalidad y la desorganiza. Viene del derrumbamiento de los mecanismos de defensa de una personalidad psicótica. Sus manifestaciones más frecuentes son el delirio y las alucinaciones.

### **2.3.3 Según su duración**

- **Grave:** se caracteriza por un conjunto de síntomas que afectan a la capacidad para trabajar, dormir, comer y disfrutar de las actividades que solían resultar placenteras. Impide a la persona que la sufre actuar con normalidad y generalmente suele reaparecer a lo largo de toda la vida (Web Instituto Nacional de Salud de Mental).
- **Distimia:** sus síntomas se prolongan a lo largo de dos o más años, y aunque no son tan graves y no incapacitan a la persona, sí la privan de sentirse bien.
- **Trastorno Afectivo Estacional:** la depresión en este caso sobreviene durante los meses de invierno, cuando las horas de luz son menos y desaparece en los meses de primavera y verano. Normalmente se trata de manera eficaz mediante la terapia de luz (Web Instituto Nacional de Salud de Mental).

### **2.3.4 Según sus características**

- **Vascular:** es un tipo de depresión característica de las personas mayores de 60 años. Los vasos sanguíneos pueden endurecerse, bloqueando o reduciendo el flujo normal de sangre hacia el cerebro. Este flujo reducido o bloqueado es lo que puede provocar la depresión vascular.
- **Enmascarada:** la persona que la sufre no presenta los síntomas clásicos de una depresión, sino dolores físicos y alteraciones de los aparatos cardiovascular y respiratorio.

### **2.3.5 Según el ritmo de la transmisión del impulso nervioso**

Esta clasificación ha surgido a raíz de los descubrimientos en la neurología del cerebro que muestran la existencia de una diferencia de ritmo en la transmisión del impulso nervioso (OCU, 2004).

- **Inhibida:** Cuando el ritmo en la transmisión del impulso nervioso se ve frenado. Esto se refleja en una ralentización tanto de la actividad motora como de la intelectual.
- **Agitada:** en este tipo de depresiones, en cambio, la transmisión de ese impulso nervioso tiene un ritmo acelerado y se manifiesta en un comportamiento agitado.

## **2.4 Factores que afectan a la depresión**

Los investigadores barajan muchas posibles causas de la depresión, entre las que cabe destacar las modificaciones químicas del cerebro y que la depresión puede ser desencadenada por ciertos eventos. Puede haber casos de personas que sin que haya acontecido ningún hecho traumático en su vida padezcan un estado depresivo, al igual que otras, el haber vivido experiencias realmente dolorosas no les lleva a caer en una depresión.

Se puede decir que no existe una causa única conocida de la depresión, ya que puede ser combinación de factores genéticos, bioquímicos y psicológicos.

### **2.4.1 Factores biológicos**

- **Influencia de la herencia:** se han realizado estudios con gemelos maniacodepresivos, que ofrecen unos porcentajes entre el 50 y el 100% si los gemelos son univitelinos y un 25% si los gemelos son bivitelinos (Kendler & Gardner, 2001).
- **Sexo:** las estadísticas y estudios muestran que únicamente una tercera parte de las depresiones afectan a hombres, mientras que las otras dos terceras partes afectan a mujeres.
- **Edad:** la depresión se origina principalmente entre los 40 y los 65 años, pero también puede afectar a niños. En los ancianos los síntomas suelen ser menos evidentes, en los niños se suelen manifestar por negación de ir a la escuela o fingir estar enfermos y en los adolescentes por la tendencia a meterse en problemas.

### **2.4.2 Factores psicosociales**

- **Astenia:** es un tipo de fatiga anormal que no tiene causas inmediatas, resulta desproporcional y no desaparece con el reposo.
- **Factores laborales:** destacan el *síndrome burnout*, que aparece porque el trabajador no es capaz de satisfacer las expectativas creadas en el entorno laboral, y el *mobbing* o acoso laboral, tanto física como psicológicamente.
- **Relaciones sociales:** perder el lugar dentro de tu grupo de amigos y sentirse solo pueden desencadenar en depresión.

- **Ritmo de vida:** un ritmo de vida elevado, contratiempos en los quehaceres habituales y el entorno pueden llevar a situaciones de estrés.

### **2.4.3 Medicamentos**

Existen fármacos que pueden provocar o agravar una depresión, como por ejemplo las anfetaminas, que pueden desencadenar en una depresión cuando se dejan de tomar, las hormonas estroprogestágenas, los corticoides, la flunarizina y algunos quimioterápicos.

## **2.5 Epidemiología**

La depresión es una de las enfermedades de carácter psicosocial más extendida y de más difícil diagnóstico que está presente tanto en países industrializados como en vías de desarrollo.

Según los estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Organización Mundial de la Salud), la depresión era la principal causa de discapacidad y el cuarto principal contribuyente a la carga mundial de morbilidad en el año 2000. Además, la carga mundial de depresión y de otros trastornos mentales está en aumento, por lo que se abogó por una respuesta integral y coordinada de los países al problema de los trastornos mentales en una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2012.

En cuanto a las previsiones, se prevé que para el año 2020 la depresión alcance el segundo lugar en el ranking de medida basada en los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Hoy en día ya es la segunda causa de AVAD en categoría de 15 a 44 años de edad. También la Federación Mundial para la Salud Mental (*WFMH: World Federation for Mental Health*) prevé que en el año 2030 la depresión sea la primera causa de años vividos con discapacidad. Además, estas cifras seguirán ascendiendo debido al aumento de la esperanza de vida.

Los datos actuales demuestran que la depresión es cada vez más común y afecta a aproximadamente 350 millones de personas en todo el mundo (World Federation for Mental Health, 2012). Entre el 3 y el 5% de la población mundial, en algún momento de su vida, presenta síntomas depresivos. Por todo esto, la depresión es una de las principales causas de discapacidad y se encuentra entre los primeros problemas de salud pública.

## **2.6 Diagnóstico**

El médico, normalmente, puede ser capaz de diagnosticar la enfermedad a partir de los síntomas que presenta el paciente y de su historial, una historia de depresión previa o una historia de depresión en algún familiar.

En ocasiones también se emplean manuales de enfermedad mental y cuestionarios estandarizados para ayudar a medir el grado de depresión.

### **2.6.1 Manuales nosológicos de enfermedad mental**

Con la necesidad de tener una clasificación consensuada de los trastornos mentales surgieron los manuales de enfermedad mental, como el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

### **2.6.2 Técnicas de neuroimagen**

Las técnicas de neuroimagen, que permiten obtener imágenes del cerebro, han demostrado que el cerebro de personas con depresión presenta diferencias con respecto al de personas que no padecen la enfermedad (Gastó *et al.*, 2006).

Las áreas del cerebro más afectadas por el trastorno y que no funcionan con normalidad son las responsables de la regulación del ánimo, el pensamiento, el apetito y el comportamiento. Además, existen neurotransmisores, sustancias químicas que las células utilizan para comunicarse y transmitir información, que no encuentran en equilibrio.

Con las técnicas de neuroimagen pueden evaluarse dos aspectos:

Por una parte, mediante las técnicas de Tomografía Axial Computerizada (TAC) y de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se puede evaluar la forma y el tamaño del cerebro. Los estudios realizados mediante estas técnicas demostraron que los pacientes deprimidos experimentan una reducción del tamaño cerebral o una atrofia focalizada en las áreas frontales y en el hipocampo (Sheline *et al.*, 1999).

Por otra parte, gracias a las técnicas de SPECT, PET y fMRI se puede evaluar el nivel de actividad cerebral. Los estudios realizados mediante estas técnicas demostraron que cuanto mayor es el grado depresivo, menor es la actividad cerebral (Bonne *et al.*, 1996; Evans *et al.*, 2007).

Sin embargo, las técnicas de neuroimagen no permiten determinar las causas de la depresión.

### **2.6.3 Escalas de evaluación**

El objetivo de las escalas de evaluación es minimizar las diferencias entre los criterios incluidos por los psiquiatras a la hora de evaluar la gravedad de la enfermedad.

La escala más clásica de evaluación de la depresión es la Escala de Hamilton (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*). Está diseñada para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados previamente. También es utilizada para valorar los cambios del paciente y la evaluación de fármacos antidepresivos.

La escala original data de 1960 y consta de 21 ítems, pero en 1967 fue reducida por el autor a 17 ítems. Está diseñada para que la realice un profesional sanitario después de una entrevista con el paciente y otras informaciones complementarias de fuentes secundarias. A lo largo de estos años se han ido desarrollando distintas modificaciones, aunque la más utilizada es la original.

Existen otras muchas escalas para evaluar el grado y la evolución de la depresión, pero no son tan utilizadas como el HDRS. Algunas de las más destacadas son:

- **Protocolo de entrevista diagnóstica (DIS, *Diagnostic Interview Schedule*):** fue desarrollado por la Universidad de Washington. Puede ser realizado por personal sin conocimientos en psiquiatría ni psicología, ya que consta de una serie de preguntas obligatorias que impiden la espontaneidad del entrevistador. (Ayuso & Saiz, 1987)
- **Escala Visual Relacionada con el Ánimo (EVRA):** está basado en la representación gráfica, no verbal, de los estados de ánimo de los pacientes. De esta forma, se obvian las dificultades que muchos pacientes encuentran a la hora de expresar sus sentimientos. (Hayes *et al.*, 1921)
- **Entrevista psiquiátrica estructurada de Iowa (ISPI, *Iowa Structured Psychiatric Interview*):** contiene un total de 235 preguntas que puede ser realizada por personal sin entrenamiento psiquiátrico previo. Esta entrevista permite la detección de síntomas relacionados con la depresión y otras enfermedades mentales. (Tsuang & Simpson, 1980)
- **Inventario de depresión para niños (CDI, *Children Depression Inventory*):** es uno de los instrumentos más utilizados y mejor aceptados por todos los expertos para determinar la depresión infantil, ya que ha demostrado un comportamiento muy sólido desde el punto de vista psicométrico. Consta de 27 ítems que pueden ser contestados directamente por los niños evaluados o por adultos de referencia.

- **Protocolo de evaluación de la depresión de la OMS (WHO/SADD, *World Health Organization/ Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders*):** creado por la OMS, consta de cinco partes. La primera contiene un cuestionario para identificar rápidamente casos de depresión y tanto la segunda como la cuarta parte recogen datos. La tercera parte tiene 39 ítems relacionados con el estado depresivo actual del paciente y otros 17 relacionados con su historia pasada. Por último, la quinta parte contiene la impresión clínica global del entrevistador.

#### **2.6.4 Aspectos bioquímicos**

El Sistema Nervioso Central (SNC) está compuesto por una serie de células llamadas neuronas que son las encargadas de transmitir la información mediante impulsos nerviosos. Los encargados de transmitir este impulso, gracias a un conjunto de fenómenos eléctricos y químicos, son los neurotransmisores, que se encuentran en unas vesículas situadas en las neuronas presinápticas.

La sinapsis, o unión funcional entre dos neuronas, se lleva a cabo entre la neurona presináptica, la neurona postsináptica y el espacio sináptico. Al llegar el impulso nervioso, las vesículas se desplazan hacia fuera de la neurona presináptica, liberando en el espacio sináptico los neurotransmisores. Los neurotransmisores viajan hasta la neurona postsináptica, pero no todos se utilizan y los que no se utilizan son recuperados por la neurona presináptica en una operación que se denomina recaptación.

Este proceso de recaptación puede sufrir daños. La recaptación puede ser demasiado importante o puede que los neurotransmisores sufran una degradación por parte de una enzima llamada monoaminoxidasa (MAO).

En ambos casos disminuye el número de neurotransmisores en el espacio sináptico y este bajo nivel de concentración de neurotransmisores provoca una disminución en la transmisión del impulso nervioso.

Entre los neurotransmisores involucrados en la depresión se encuentran la acetilcolina y los que pertenecen a los monoaminos, como la serotonina y las catecolaminas entre las que se encuentran la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina.



### **Acetilcolina**

Es secretada por neuronas en muchas áreas del cerebro. En general tiene un efecto excitador, inductor del sueño REM, facilitador de la memoria y que tiene el control neuromuscular del movimiento. Con la depresión, los receptores de acetilcolina aumentan (Risch *et al.*, 1981).

### **Serotonina**

Participa en la exaltación del ánimo, contribuye a la disminución de la sensibilidad al dolor y a la regulación del apetito y del estado afectivo, funciones que son gravemente alteradas con el trastorno depresivo. Las investigaciones realizadas han demostrado que las personas que padecen depresión poseen niveles más bajos de serotonina en el cerebro, teniendo niveles aún más bajos personas que se han suicidado o lo han intentado. (Asberg *et al.*, 1976)

### **Adrenalina**

Se trata de una hormona secretada por las glándulas suprarrenales en situaciones de alerta o emergencia. Niveles bajos o por debajo de los niveles normales llevan a estados de decaimiento o estados depresivos (Gasull, 2006).

### **Noradrenalina**

Se sintetiza a partir de la dopamina y participa en control del sueño, la disminución de la agresividad, en la buena memoria y regula el humor. En los estados depresivos, los niveles de noradrenalina se ven disminuidos (Gasull, 2006).

### **Dopamina**

Tiene un papel muy importante en el comportamiento y la cognición, en la actividad motora, en el sueño, el humor, la atención y el aprendizaje. En los estudios realizados acerca del papel de la dopamina en la depresión se han encontrado niveles por debajo de lo normal (Willner, 1983).

Aunque numerosos estudios han demostrado que los cambios en los niveles de estos neurotransmisores están relacionados con la depresión, también existen otras sustancias cuya variación del nivel de concentración puede ser causante de un estado depresivo, como por ejemplo las hormonas y otras sustancias secretadas por la pituitaria, la tiroides o las glándulas adrenales.



## Capítulo 3: Magnetoencefalografía

3.1 Introducción a la Magnetoencefalografía .....	23
3.2 Sistema de Registro de la actividad magnética cerebral.....	24
3.2.1 Sensores SQUID .....	24
3.2.2 Transformadores de flujo .....	25
3.2.3 Contenedor criogénico .....	25
3.2.4 Habitación aislada magnéticamente .....	25
3.3 Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral .....	26
3.3.1 SPECT y PET .....	26
3.3.2 fMRI y MRS.....	27
3.3.3 EEG .....	28



### **3.1 Introducción a la Magnetoencefalografía**

La magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*) es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Esta técnica es actualmente utilizada en la investigación neurológica y psicológica como una herramienta complementaria y superior a la EEG ya que nos proporciona una mayor resolución espacial.

Dado que la EEG y la MEG registran variaciones de la actividad electromagnética de las neuronas piramidales, estas señales comparten algunas características (Hari, 2005). Ambas señales permiten registrar simultáneamente los ritmos cerebrales en todo el cuero cabelludo y su resolución temporal es elevada, pudiendo llegar a ser del orden de ms (milisegundos). En el caso del MEG, también podemos tener una elevada resolución espacial producto de emplear un mayor número de canales configurados adecuadamente. Entre otras ventajas de la MEG sobre la EEG, cabe destacar que la MEG proporciona señales que no dependen de ningún punto de referencia, ya que para registrarla no se precisa la realización de una medida diferencial entre dos canales y que las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos. El principal problema que presenta el registro de señales MEG es la debilidad de los campos magnéticos producidos por las neuronas, del orden de fT (femto-Teslas), y la necesidad de emplear técnicas adicionales para atenuar los ruidos producidos por fuentes externas. Además de esto, la instalación y el mantenimiento del equipo de MEG son muy costosos (Gómez, 2008).

La única tecnología capaz de registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT se basa en los materiales superconductores, los cuáles, a temperaturas próximas al cero absoluto se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Así pues, los equipos para el registro de señales MEG están basados en unos dispositivos superconductores llamados sensores SQUID (*Superconductive Quantum Interference Devices*) que permiten el registro de débiles campos magnéticos aunque necesitan unos transformadores de flujo, que adaptan los campos magnéticos cerebrales para que los sensores puedan captarlos. Para mantener estos dispositivos en temperaturas cercanas al cero absoluto para su correcto funcionamiento, éstos se sitúan dentro de un contenedor criogénico lleno de helio líquido (Vrba, 2001). Para el correcto mantenimiento del equipo, el helio evaporado tiene que ser reemplazado periódicamente, aproximadamente una vez a la semana (Hari, 2005). Finalmente, las señales registradas por los SQUID se amplifican y preprocesan.

La instalación se completa con una videocámara y un intercomunicador para la observación y comunicación con el sujeto que permanece en la sala aislada magnéticamente, como se puede ver en la Figura 3.1.

Estudios previos realizados han demostrado que el análisis de los registros MEG ayuda a mejorar el diagnóstico médico de patologías neurológicas, psiquiátricas o neuropsicológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o la dislexia.

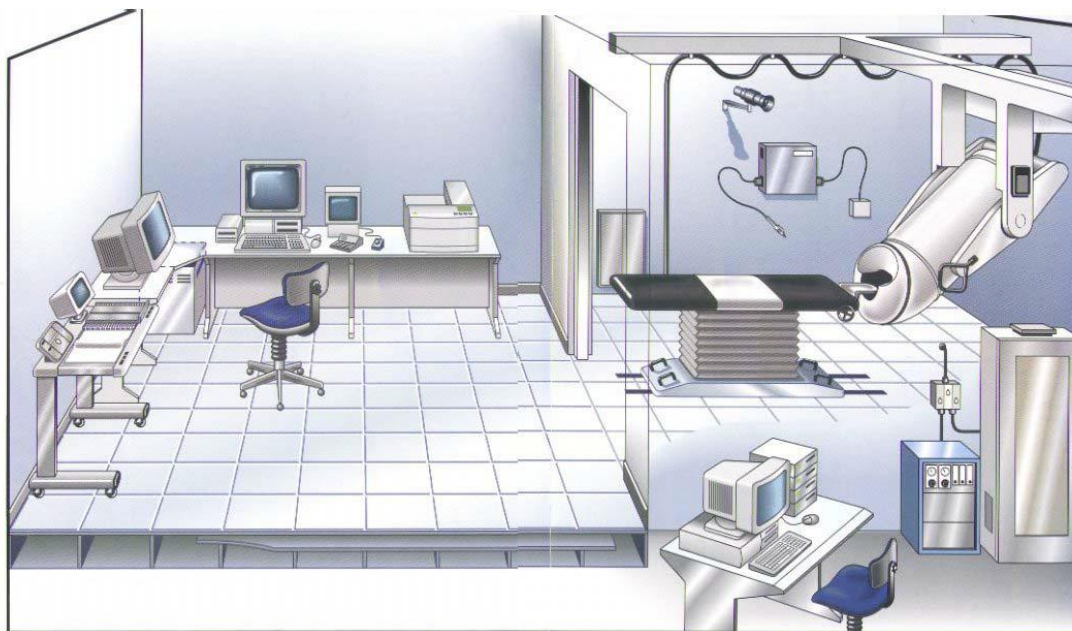
## **3.2 Sistema de Registro de la actividad magnética cerebral**

### **3.2.1 Sensores SQUID**

Los dispositivos superconductores de interferencia cuántica, o sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), son la base del funcionamiento de la MEG, ya que son capaces de detectar los débiles campos magnéticos generados por el cerebro. Los dos tipos de sensores SQUID más comunes son los de corriente continua (dc, *direct current*) y los de radio frecuencia (rf, *radio frequency*).

Un SQUID dc está formado por un anillo de material superconductor interrumpido por dos capas de material aislante conocidas como uniones Josephson. Su funcionamiento está basado en que las dos piezas de material superconductor separadas por una fina capa de material aislante se comportan como un único superconductor si la corriente es suficientemente pequeña (Gómez, 2008).

Por el otro lado, los SQUID rf, que sólo requieren una unión Josephson en lugar de dos (como en el caso de los SQUID dc), fueron utilizados hace tiempo, pero ofrecían peor sensibilidad al campo magnético.



**Figura 3.1.** Esquema general de un sistema MEG típico. (Gómez, 2008).

### **3.2.2 Transformadores de flujo**

Los transformadores de flujo se encargan de adaptar señales cerebrales para la correcta captación por parte de los sensores SQUID. Los transformadores de flujo consisten en una o varias bobinas de captación expuestas a los campos magnéticos, que pueden tener muchas configuraciones dependiendo de su orientación, de si están en serie o en paralelo y del orden.

Una de las funciones más importantes de estos elementos es la de ayudar a reducir el ruido ambiental. Por ello, los transformadores de flujo más utilizados en los sistemas MEG comerciales son los gradiómetros (dos o más espiras), en perjuicio de los magnetómetros (una única espira), ya que los primeros permiten atenuar las señales que provienen de fuentes lejanas (Vrba & Robinson, 2001).

### **3.2.3 Contenedor criogénico**

Todos los dispositivos fabricados con elementos superconductores (en el caso de MEG los SQUID, los transformadores de flujo y sus conexiones previamente descritos) necesitan estar a temperaturas próximas al cero absoluto para su correcto funcionamiento.

Estas bajas temperaturas se consiguen sumergiendo los componentes superconductores en un tanque especial que contiene helio líquido. Este contenedor es un dispositivo muy complejo compuesto de multitud de capas.

La gran diferencia de temperatura entre el interior del tanque y el exterior hacen que se produzcan gases fríos producidos por la evaporación del helio, que son utilizados para reducir esta diferencia de temperatura. Este diseño del tanque resulta muy eficiente y los equipos MEG actuales tan sólo consumen unos 10 litros de helio líquido al día (Vrba & Robinson, 2001).

### **3.2.4 Habitación aislada magnéticamente**

La forma más directa de reducir el efecto del ruido externo es emplazar los equipos MEG en habitaciones aisladas magnéticamente (*magnetically shielded rooms*) (Hämäläinen *et al.*, 1993).

Las paredes de estas salas suelen estar construidas con una o varias capas de  $\mu$ -metal (una aleación de níquel y hierro con una elevada permeabilidad magnética) intercaladas con láminas de aluminio, que ofrecen una atenuación por un factor de 100 para frecuencias en torno a 0.1 Hz y por un factor de  $10^5$  para frecuencias alrededor de 100 Hz (Sternickel & Braginski, 2006).

### 3.3 Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral

Además de la MEG, en la actualidad existen otras técnicas que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, tanto en la investigación como en la práctica clínica. Entre ellas destacan SPECT, PET, fMRI, MRS y EEG.

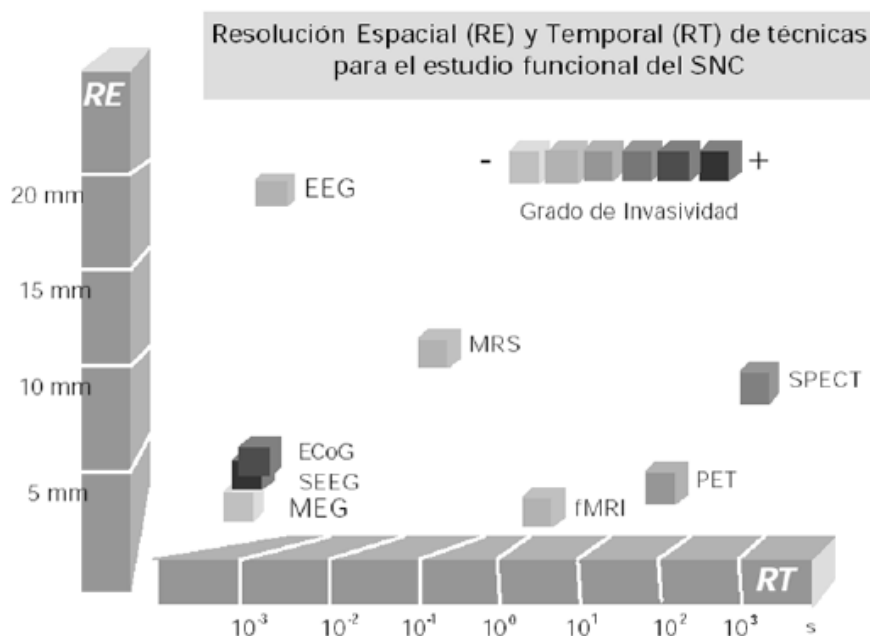
Estas técnicas pueden ser utilizadas complementariamente y en la Fig. 3.2 se puede una clasificación de estas técnicas en términos de su resolución temporal y espacial, así como su grado de invasividad (Maestú *et al.*, 1999).

En este apartado vamos a exponer brevemente las características principales de estas distintas técnicas, sus ventajas y sus limitaciones para el estudio funcional del cerebro.

#### 3.3.1 SPECT y PET

La SPECT es una técnica diagnóstica que permite visualizar la distribución tridimensional de un contraste radiactivo localizado en el cerebro. Dependiendo del radio-fármaco empleado podemos obtener imágenes de la perfusión regional, la concentración de neuro-receptores o la actividad metabólica de una lesión.

El dispositivo SPECT (Figura 3.3, izquierda) en este caso cuenta con dos receptores de la energía (en otros dispositivos sólo es uno), conocidos como gammacámaras, que van rotando alrededor del órgano a observar, obteniéndose de esta forma la distribución tridimensional del marcador radioactivo.



**Figura 3.2.** Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú *et al.*, 1999).



La PET es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación por imagen capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano, especialmente del SNC. Tiene mayor versatilidad que la SPECT para usar compuestos que son administrados al paciente a través de una inyección, y tiene una mejor resolución espacial, dependiendo de las máquinas (Maestú *et al.*, 1999). Es una buena técnica para el rastreo de tumores y para estudios funcionales donde no se precise una gran resolución temporal.

El escáner PET es una máquina con forma de tubo (Figura 3.3, derecha) con una abertura circular en el centro, por la que se desliza una camilla en la que se encuentra el paciente. Dentro del dispositivo hay diversos aros correspondientes a los detectores que captan la emisión de energía.

Ambas técnicas cuentan con la limitación de su imposibilidad para repetir los estudios cuantas veces se quiera, por el efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Otro gran inconveniente es la necesidad de usar compuestos radioactivos o energéticamente excitados.

### **3.3.2 fMRI y MRS**

La fMRI es un procedimiento que utiliza imágenes de resonancia magnética para medir los cambios metabólicos que ocurren en una parte activa del cerebro. Tiene una resolución espacial muy alta, pero no permite estudios en tiempo real. Al igual que las técnicas anteriores, no mide directamente la activación neuronal, sino que mide los cambios vasculares y metabólicos que se supone generan éstos.

El dispositivo de fMRI (Figura 3.4, izquierda) es un gran tubo cilíndrico rodeado por un imán circular. Dispone a su vez de un soporte diseñado para mantener inmóvil la cabeza del paciente durante el registro. El registro consiste en que el paciente realice una tarea concreta, que le causa un aumento de la actividad metabólica en un



**Figura 3.3.** Dispositivos de SPECT (izquierda) y PET (derecha).

área específica del cerebro, produciéndose entonces un incremento del riego sanguíneo y de oxígeno y cambios químicos que se registran mediante la resonancia.

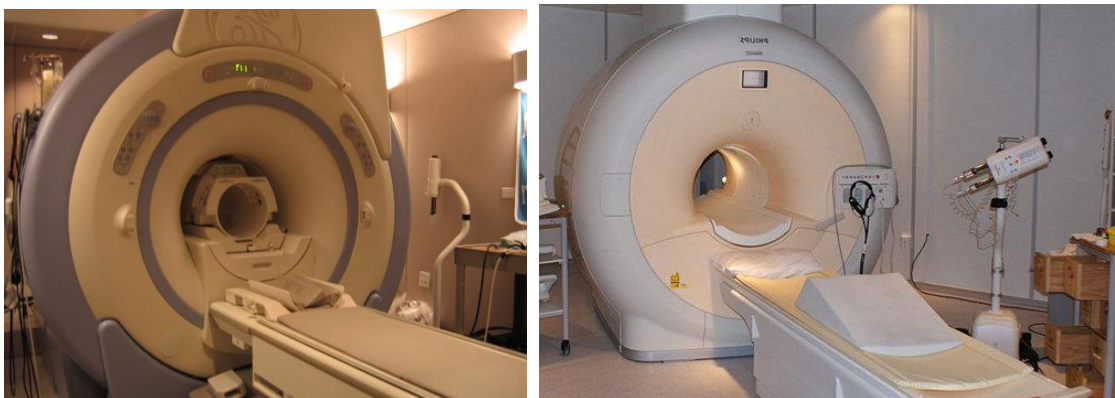
Por otro lado, MRS es una técnica muy similar a la fMRI, al igual que los dispositivos utilizados en ambos casos, aunque se diferencia de ésta en la forma en que se presentan los datos: en lugar de una imagen anatómica se muestra un espectro de componentes bioquímicos, correspondientes a los principales metabolitos cerebrales.

Tanto la fMRI como la MRS ofrecen la ventaja sobre SPECT y PET de no utilizar radiación ionizante y no sufrir efecto acumulativo. Por ello, los estudios pueden repetirse tantas veces como sea necesario. Sin embargo, la fMRI y la MRS tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos muy intensos (del orden de 20 a 80000 veces el campo magnético de la tierra).

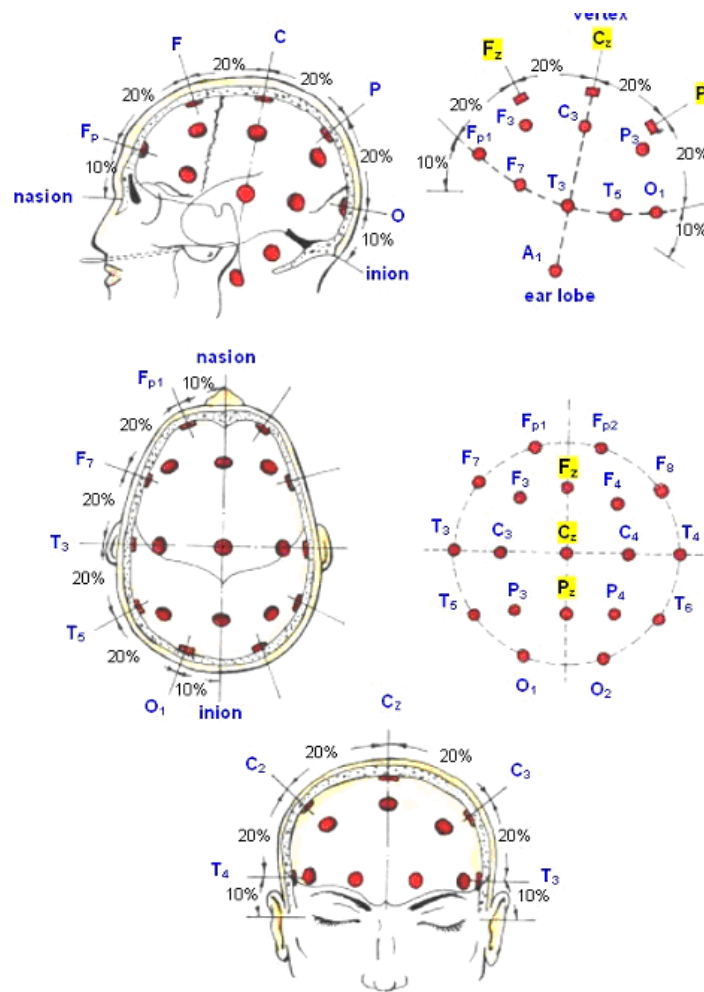
### **3.3.3 EEG**

La EEG es una técnica que permite el registro de la actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Dado que las señales EEG varían al modificar la ubicación de los electrodos, existen estándares como el sistema de registro internacional 10-20. En la Figura 3.5 se puede observar un esquema de esta distribución de los electrodos.

Los registros EEG son capaces de reflejar los cambios existentes en la actividad eléctrica cerebral en diversos estados fisiológicos y patológicos (Simon, 1983). Por este motivo, se emplean habitualmente en la práctica clínica. Concretamente, pueden utilizarse para la detección, localización y medida de la extensión de la lesión en los casos de contusiones cerebrales, tumores cerebrales, hematomas subdurales crónicos y absceso (Martí, 1988). También se emplean para conocer el grado de anestesia durante una intervención quirúrgica y en estudios sobre trastornos del sueño, así como en el diagnóstico de diferentes enfermedades cerebrales.



**Figura 3.4.** Dispositivos de fMRI (izquierda) y MRS (derecha).



**Figura 3.5.** Esquema de la distribución de los electrodos en el Sistema Internacional de Registro 10-20.



## Capítulo 4: Sujetos y señales

4.1 Datos sociodemográficos .....	33
4.2 Características de los registros MEG .....	35
4.3 Rechazo de artefactos .....	35



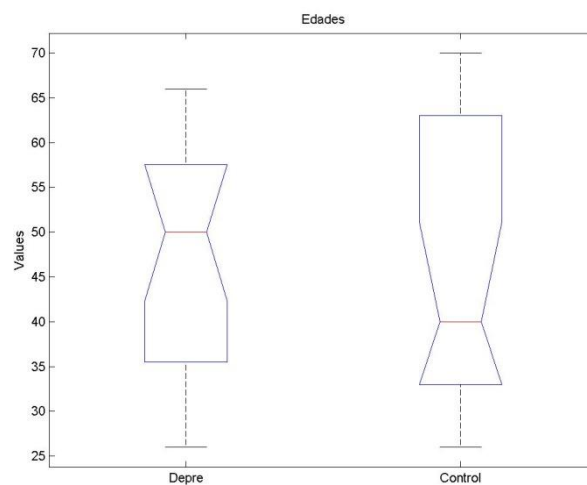
#### **4.1 Datos sociodemográficos**

En este estudio se ha analizado la actividad MEG de 38 sujetos. El grupo de pacientes está formado por 20 enfermos diagnosticados con depresión, en concreto 12 mujeres y 8 hombres con una edad de  $47.55 \pm 12.98$  (media  $\pm$  desviación estándar). Para este grupo, se han realizado dos registros MEG, uno antes y otro después de un tratamiento durante 6 meses con el suministro de 30 mg de mirtazapina al día. Por otro lado, se ha contado con el registro MEG de 18 sujetos sanos, 13 mujeres y 5 hombres, con una edad media de  $45.89 \pm 16.49$ .

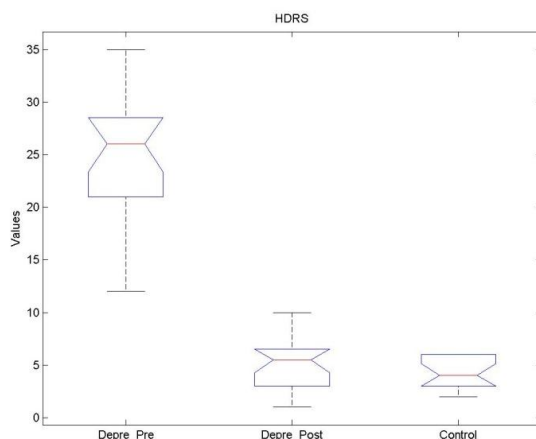
Se realizó un análisis estadístico con el test de Kruskal-Wallis de la edad de cada grupo, sin obtener diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) y se representó el diagrama de cajas y bigotes, que se puede ver en la Figura 4.1.

Para la evaluación del estado de los sujetos se utilizó el valor del test de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). El grupo de pacientes pre-tratamiento obtuvo una puntuación media de  $24.75 \pm 5.78$ , el grupo de pacientes post-tratamiento obtuvo una puntuación media de  $5.10 \pm 2.36$ , y por último el grupo de control obtuvo una puntuación de  $4.17 \pm 1.50$ .

Se representó el diagrama de cajas y bigotes para los valores del test de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) de los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control que se puede ver en la Figura 4.2.



**Figura 4.1.** Diagrama de cajas y bigotes para los valores de las edades de los sujetos de los grupos de pacientes con depresión y de los sujetos de control.



**Figura 4.2.** Diagrama de cajas y bigotes para los valores del test HDRS de los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.

En la Tabla 4.1 se muestran los datos sociodemográficos de los sujetos incluidos en el estudio, entre los que se incluyen el identificador, el sexo, la edad y el valor del test HDRS.

Pacientes con depresión					Sujetos de control			
Identificador	Edad	Sexo	HDRS		Identificador	Edad	Sexo	HDRS
			Pre	Post				
Depre04	61	M	27	6	AFAL35	68	M	6
Depre05	46	V	22	4	AFAL38	61	M	3
Depre06	26	V	30	6	AFAL44	64	M	6
Depre10	28	M	22	3	Cont58AF	56	M	5
Depre11	53	M	27	9	Detcog07	60	V	4
Depre13	33	V	18	7	Detcog08	63	M	2
Depre14	66	M	25	10	AFAL43	70	M	2
Depre15	38	V	30	7	Dcog15	67	V	4
Depre16	30	M	28	5	Beata10a	26	M	4
Depre17	60	M	28	5	Beata11c	35	M	2
Depre19	45	M	32	7	Cont28	30	M	4
Depre20	28	M	27	6	Cont30	33	V	2
Depre23	52	V	20	3	Cont40	40	V	6
Depre24	55	M	35	2	Cont46	27	M	5
Depre25	51	V	24	6	Cont49	40	V	4
Depre26	49	M	29	4	Cont59	40	M	4
Depre28	49	M	25	6	Cont63	28	M	6
Depre29	54	V	12	1	Cont166	24	M	6
Depre30	62	V	16	3				
Depre31	65	M	18	2				

**Tabla 4.1.** Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.



## **4.2 Características de los registros MEG**

Las señales MEG a analizar en estudio fueron registradas mediante un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de la empresa 4D Neuroimaging, situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Para cada sujeto se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea en 148 sensores (A1 – A148). Estos registros se realizaron con todos los sujetos tumbados, despiertos y en reposo. Además, la señal se registró con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos debidos al movimiento ocular.

La señal MEG fue registrada con una frecuencia de muestreo de 678.17Hz, con un filtrado hardware entre 0.1 y 200Hz. Esto se submuestreó por un factor de 4, obteniendo una frecuencia de muestreo de 169.549Hz. Por último, las señales se filtraron entre 1 y 65 Hz con un filtro de ventana de Hamming. Se obtuvieron un total de 50863 muestras, que se dividieron en épocas de 5 segundos (848 muestras) a las que se aplicó el procesado.

## **4.3 Rechazo de artefactos**

Para el rechazo de artefactos se realizó un análisis visual (para la eliminación de épocas contaminadas) y un análisis mediante ICA (para el rechazo de artefactos oculares y del corazón).



## Capítulo 5: Métodos aplicados

5.1 Medidas de conectividad.....	39
5.1.1 Coherencia.....	39
5.2 Teoría de grafos.....	40
5.2.1 Medidas básicas ( <i>Basic measures</i> ).....	40
5.2.1.1 Grado del nodo.....	40
5.2.1.2 Densidad.....	41
5.2.1.3 Densidad Global.....	41
5.2.2 Medidas de segregación ( <i>Measures of segregation</i> ).....	41
5.2.2.1 Coeficiente de agrupamiento.....	41
5.2.2.2 Modularidad.....	42
5.2.3 Medidas de integración ( <i>Measures of integration</i> ).....	43
5.2.3.1 Longitud de camino promedio.....	43
5.2.3.2 Eficiencia Global.....	43
5.2.4 Medidas de resistencia ( <i>Measures of resilience</i> ).....	44
5.2.4.1 Asortatividad o Correlación de conectividad.....	44
5.3 Análisis de los ratios.....	44
5.3.1 Coeficiente de agrupamiento normalizado.....	46
5.3.2 Longitud de camino promedio normalizada.....	46
5.4 Análisis estadístico.....	46
5.4.1 Tests estadísticos.....	46
5.4.1.1 Test Kruskal-Wallis.....	46
5.4.1.2 Test de los rangos de signo de Wilcoxon.....	47
5.4.2 Diagrama de cajas y bigotes.....	48



## 5.1 Medidas de conectividad.

### 5.1.1 Coherencia

La coherencia es una medida de caracterización que mide la consistencia de señales provenientes de distintos canales EEG o MEG a través de distintos intentos (*trials*). Se puede definir como una versión normalizada de la densidad espectral de potencia cruzada (CPSD, *Cross-Power Spectrum Density*) de dos canales MEG distintos registrados de forma simultánea (Locatelli *et al.*, 1998).

El principal interés de la coherencia es la medida de la sincronización entre dos canales para realizar el estudio de las conexiones funcionales del cerebro (Roach *et al.*, 2008). Esto permite analizar la relación entre pares de electrodos (sensores squid) y así calcular la conectividad entre distintas regiones del cerebro y la actividad dentro de cada región.

Para llevar a cabo el cálculo de la coherencia entre dos señales  $x(n)$  e  $y(n)$ :

$$S_{XY}(f, t) = \sum_{i=1}^N X(f, t)Y^*(f, t) \quad (1)$$

$$Coherencia_{XY}(f, t) = \frac{\sum_{i=1}^N X(f, t)Y^*(f, t)}{\sqrt{(\sum_{i=1}^N X(f, t)X^*(f, t))(\sum_{i=1}^N Y(f, t)Y^*(f, t))}} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} MS\ Coherencia_{XY}(f, t) &= |Coherencia_{XY}(f, t)|^2 \\ &= \frac{|S_{XY}(f, t)|^2}{P_X(f, t)P_Y(f, t)} \end{aligned} \quad (3)$$

donde  $S_{XX}(f, t)$  y  $S_{YY}(f, t)$  se corresponden con la densidad espectral de potencia (PSD, *Power Spectrum Density*) de cada una de las señales  $x(n)$  e  $y(n)$ , mientras que  $S_{XY}(f, t)$  es la correlación cruzada de ambas señales.

La densidad espectral de potencia se obtiene a partir del espectro de las señales  $x(n)$  e  $y(n)$ , y el espectro lo podemos obtener directamente de las señales vía FFT (*Fast Fourier Transform*) (Challis & Kitney, 1991).

En este trabajo hemos utilizado el comando ‘mscohere’ en Matlab®, que nos calcula el módulo al cuadrado de la coherencia (MSC, *Magnitud Squared Coherence*), definido como:

$$MS\ Coherencia_{XY}(f, t) = \frac{|S_{XY}(f, t)|^2}{P_X(f, t)P_Y(f, t)} \quad (4)$$

Según esta definición, el valor de MSC está limitado entre 0 y 1, de tal modo que un valor cercano a 1 significa que las dos señales presentan un elevado grado de sincronismo y un valor cercano a 0 implica que los dos canales analizados se encuentran poco sincronizados (Besthorn *et al.*, 1994).

## **5.2 Teoría de grafos**

Las redes se pueden representar mediante grafos, formados por un conjunto de nodos o vértices y las correspondientes conexiones entre los mismos.

Algunos autores utilizan un modelo más simple en el cual la conexión puede existir o no, de tal modo que asignan un 1 si la conexión existe y un 0 si la conexión no existiese. En este TFG vamos a asignar un peso a cada conexión, de tal forma que así reflejaremos la importancia o la magnitud de la relación entre ambos nodos.

Para calcular el peso de cada una de las conexiones se puede estimar la relación entre las señales registradas en los diferentes sensores. En este trabajo, hemos estimado los pesos entre los nodos  $i$  y  $j$  ( $w_{ij}$ ) a partir de la coherencia.

$$w_{ij} = C_{ij}(w) \quad (5)$$

De esta manera, se puede definir una red con  $N=148$  nodos, de tal manera que cada nodo se corresponda con un canal MEG, y con los pesos de los nodos  $w_{ij}$ .

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

### **5.2.1 Medidas básicas (*Basic measures*)**

#### **5.2.1.1 Grado del nodo**

El grado ( $k_i^w$ , *Node Grade*) de un nodo se corresponde con el número total de sus conexiones (Feldt *et al.*, 2011). Las diferentes distribuciones de los grados de los

nodos dentro de una red, de tipo Poisson, exponenciales o de potencia por ejemplo, pueden dar lugar a diferentes clases de redes.

En este TFG, dado que estamos trabajando con una red ponderada en la cual estamos teniendo en cuenta el peso de las conexiones, hemos definido el grado del nodo  $i$  ( $k_i$ ) como la suma de los pesos de las conexiones de dicho nodo.

$$k_i^w = \sum_{ij \in N} w_{ij} \quad (6)$$

### **5.2.1.2 Densidad**

La densidad de cada nodo ( $K_{den_i}$ , *Node Density*) representa la fracción de conexiones existentes de cada nodo del total de las posibles conexiones, teniendo en cuenta el peso de los enlaces.

$$K_{den_i} = \frac{k_i^w}{N(N-1)/2} \quad (7)$$

Siendo  $k_i^w$  el grado del nodo y  $N$  el número de nodos (148), por lo que el número total de conexiones posibles es  $(N(N-1)/2)$ , ya que no tenemos en cuenta la dirección del enlace.

### **5.2.1.3 Densidad Global**

La densidad global ( $K_{den}$ , *Global Density*) representa la fracción de conexiones existentes entre todos los nodos del total de las posibles conexiones, teniendo en cuenta el peso de los enlaces. Es un estimador muy sencillo de calcular y nos ofrece una estimación del coste físico de la red (Bullmore & Sporns, 2009).

$$K_{den} = \frac{\sum_{i \in N} k_i^w}{N(N-1)/2} \quad (8)$$

## **5.2.2 Medidas de segregación (*Measures of segregation*)**

Las medidas de segregación cuantifican la presencia de grupos, conocidos como *clusters*, en la red. La presencia de estos grupos en redes anatómicas sugiere una organización de dependencias estadísticas indicativas de un procesamiento neuronal segregado (Rubinov *et al.*, 2010)

### **5.2.2.1 Coeficiente de agrupamiento**

El coeficiente de agrupamiento ( $C_i$ , *Clustering Coefficient*) de un nodo de grado  $k$  representa la fracción de conexiones existentes que tiene el nodo con sus  $k$  vecinos más próximos. Localmente, representa la fracción de triángulos que se forman alrededor del nodo en concreto. También se puede definir el coeficiente de

agrupamiento  $C_i$  del nodo  $i$  como la probabilidad de que otros nodos  $j$ , que están conectados a él, estén conectados a su vez entre sí (Rubinov *et al.*, 2010).

El número total de conexiones posibles de un nodo de grado  $k$  es  $(k(k - 1)/2)$  ya que no tenemos en cuenta la dirección del enlace.

Siguiendo esta última definición, necesitamos que exista simetría ( $w_{ij} = w_{ji}$ ) y que  $0 \leq w_{ij} \leq 1$ , lo que se cumple siempre dada la definición de  $w_{ij}$  a partir del valor de la coherencia.

Para los vértices que no presentan ninguna conexión (nodos aislados) todos los pesos  $w_{ij}$  son igual a 0 y por lo tanto el coeficiente de agrupamiento también sería igual a 0.

A partir de esto, se puede definir el coeficiente de agrupamiento promedio para toda la red ( $C_w$ ), que no es más que la media aritmética de los coeficientes de agrupamiento de cada uno de los vértices.

$$C_w = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (9)$$

El coeficiente de agrupamiento se utiliza para estimar la densidad ‘local’ de los enlaces entre grupos de nodos vecinos, en nuestro casos canales MEG.

Tal y como está definido, el valor  $C_w$  depende de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también dependen del tamaño de la misma. Este pequeño hándicap se supera más adelante en el Apartado 5.3 (Análisis de los ratios), de tal forma que el valor del coeficiente de agrupamiento ya no presente una dependencia del tamaño de la red.

### **5.2.2.2 Modularidad**

Muchas redes complejas están formadas por un número de módulos. Existen varios algoritmos que calculan la modularidad de una red, muchos de ellos basados en el agrupamiento jerárquico. Cada módulo contiene varios nodos densamente interconectados, y hay relativamente pocas conexiones entre nodos en diferentes módulos (Bullmore & Sporns, 2009)

De esta manera, podemos llevar a cabo una subdivisión de la red en grupos de nodos que no se superponen de manera que se maximiza el número de conexiones dentro de los grupos, y se minimiza el número de conexiones entre los grupos. Por lo tanto, la modularidad es un parámetro estadístico que cuantifica el grado en que la red se puede subdividir en grupos claramente delimitados.



### **5.2.3 Medidas de integración (*Measures of integration*)**

La integración funcional del cerebro es la capacidad de combinar rápidamente la información que proviene de regiones del cerebro espacialmente distribuidas. Las medidas de integración determinan qué regiones se comunican mediante el concepto de camino (*path*) (Rubinov *et al.*, 2010).

#### **5.2.3.1 Longitud de camino promedio**

Otro parámetro fundamental a la hora de caracterizar una red es la longitud de camino promedio ( $L$ , *Path Length*), definido por Latora and Marchiori (2001) para grafos ponderados. Se puede definir la longitud de un enlace como el inverso del peso de la conexión ( $w_{ij}$ ), de tal forma que  $L_{ij} = 1 - w_{ij}$  si  $w_{ij} \neq 0$ , y  $L_{ij} = +\infty$  si  $w_{ij} = 0$ .

La longitud de camino entre dos nodos se define entonces como la suma de las longitudes de las conexiones del mismo. El camino más corto  $L_{ij}$  entre dos nodos  $i$  y  $j$  es el camino entre  $i$  y  $j$  con la mínima longitud.

A diferencia del coeficiente de agrupamiento promedio que se ha calculado como la media aritmética de los coeficientes de agrupamiento, para calcular la longitud de camino promedio para toda la red ( $L_w$ ) se ha empleado la media armónica, ya que nos permite considerar longitudes de camino infinitas entre nodos desconectados, por ejemplo  $\frac{1}{\infty} \rightarrow 0$ . De esta forma, la longitud de camino promedio se calcula como,

$$L_w = \frac{1}{\left(\frac{1}{N(N-1)}\right) \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \left(\frac{1}{L_{ij}}\right)} \quad (10)$$

Tal y como está definido, el valor  $L_w$  depende de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también dependen del tamaño de la misma. Este pequeño hándicap se supera más adelante en el Apartado 5.3 (Análisis de los ratios), de tal forma que el valor de la longitud de camino promedio ya no presente una dependencia del tamaño de la red.

#### **5.2.3.2 Eficiencia Global**

La Eficiencia Global ( $E$ , *Global Efficiency*) cuantifica la eficiencia de la red en el envío de información entre los nodos, suponiendo que la eficiencia para el envío de información entre dos vértices  $i$  y  $j$  es inversamente proporcional a su distancia (Costa *et al.*, 2007).

Según lo expuesto, el cálculo de la eficiencia global utiliza una suma de la inversa de la distancia  $L$ , de modo que las rutas no existentes, que conducirían a una distancia infinita, contribuyen un valor cero a la suma (Kaiser, 2011):

$$E_{global} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{L_{i,j}} \quad (11)$$

### **5.2.4 Medidas de resistencia (Measures of resilience)**

Dependiendo de cómo sea la conectividad cerebral anatómica, las lesiones neuropatológicas pueden afectar de una forma u otra a la actividad del cerebro. Por ejemplo, el grado de deterioro funcional se determina por la capacidad de la conectividad anatómica para resistir cambios degenerativos en la enfermedad de Alzheimer. El análisis de redes complejas es capaz de caracterizar directa e indirectamente tales propiedades de resistencia de la red (Rubinov *et al.*, 2010).

#### **5.2.4.1 Asortatividad o Correlación de conectividad**

El coeficiente de asortatividad o de correlación de conectividad ( $r$ , *Assortativity Coefficient*) es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en los dos extremos de un enlace.

Las redes con un coeficiente de asortatividad positivo es más probable que tengan un núcleo de hubs (nodos con un alto coeficiente de participación) de alto grado mutuamente interconectados. Por otro lado, las redes con un coeficiente negativo de asortatividad es más probable que se hayan distribuido ampliamente y, por consiguiente, los *hubs* sean más vulnerables (Rubinov *et al.*, 2010).

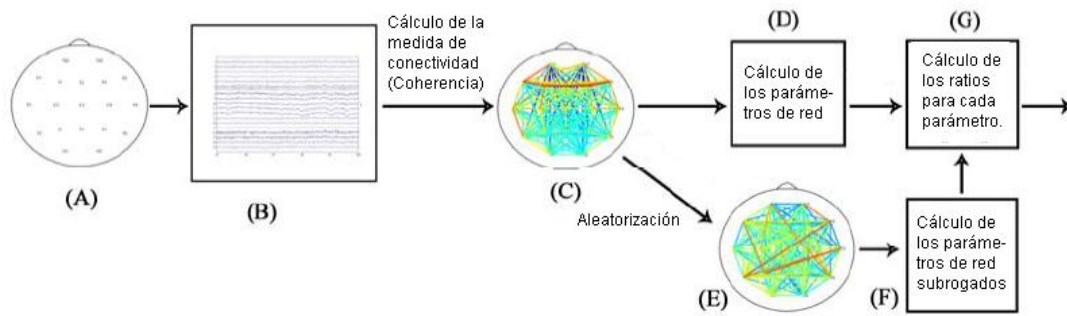
En este TFG, se ha utilizado el cálculo de este coeficiente teniendo en cuenta el peso de las conexiones tal y está definida en (Leung & Chau, 2007):

$$r^w = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} w_{ij} k_i^w k_j^w - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} \left( (k_i^w)^2 + (k_j^w)^2 \right) - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2} \quad (12)$$

### **5.3 Análisis de los parámetros normalizados**

Para obtener parámetros que sean independientes del tamaño de la red, se calcularon un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas para cada época no artefactuada de cada paciente, derivadas de las redes originales reordenando de manera aleatoria las conexiones entre los nodos y manteniendo la distribución de los grados de los nodos.

El esquema general que se ha aplicado es el expuesto por (Stam *et al.*, 2009) que se puede ver gráficamente en la Figura 5.1.



**Figura 5.1.** Esquema seguido para el cálculo de los ratios de cada parámetro a partir de los registros MEG.

**(A)** Para cada uno de los sensores MEG se ha registrado la actividad MEG.

**(B)** Las épocas han sido filtradas y se han eliminado los artefactos mediante un análisis visual.

**(C)** Posteriormente se ha realizado el cálculo de la coherencia como medida de conectividad.

**(D)** A partir del valor de coherencia se han calculado todos los parámetros de red.

**(E)** Para cada época se ha realizado un reordenamiento de las matrices de coherencia manteniendo la distribución de los grados de los nodos.

**(F)** Se han vuelto a calcular todos los parámetros de red (parámetros subrogados).

**(G)** Se han dividido los resultados calculados para obtener el valor de los ratios de cada parámetro de red.

Se realizó posteriormente el cálculo de la coherencia y de todos los parámetros de red para cada una de estas redes subrogadas siguiendo el mismo procedimiento que para los datos originales. Una vez obtenidos, se calculó el valor de los parámetros de red normalizados (ratios para cada parámetro), fruto de dividir el valor obtenido a partir de los datos originales entre el valor subrogado.

Se calcularon todos los parámetros de red normalizados aunque los que tienen una mayor relevancia son el coeficiente de agrupamiento normalizado y la longitud de camino promedio normalizada.

### **5.3.1 Coeficiente de agrupamiento normalizado**

El coeficiente de agrupamiento normalizado se obtiene de dividir el coeficiente de agrupamiento obtenida con los datos originales entre el coeficiente de agrupamiento obtenido a partir de los datos subrogados:

$$\hat{C} = \frac{C_w}{C_{surr}} \quad (13)$$

### **5.3.2 Longitud de camino promedio normalizada**

La longitud de camino promedio normalizada se obtiene de dividir la longitud de camino promedio obtenida con los datos originales entre la longitud de camino promedio obtenida a partir de los datos subrogados:

$$\hat{L} = \frac{L_w}{L_{surr}} \quad (14)$$

## **5.4 Análisis estadístico**

Tanto como a la medida de coherencia como a todos los parámetros calculados se les va a aplicar un test estadístico. El objetivo de este test es ver si existen diferencias en la actividad MEG espontánea entre los distintos grupos. Por una parte, si se puede distinguir entre un sujeto enfermo con depresión y un sujeto de control o sano, y por otra parte de qué manera afecta la medicación para poder distinguir entre los sujetos enfermos antes y después de recibir el tratamiento.

También se realizarán los diagramas de cajas y bigotes para cada uno de los parámetros calculados. Esto nos permitirá de forma visual conocer las diferencias en la distribución de los datos en los distintos grupos.

### **5.4.1 Tests estadísticos**

Dado que el tamaño muestral es pequeño (20 pacientes y 18 sujetos de control) y que no hemos aplicado ningún test para verificar la independencia de los datos, la normalidad de los mismos, ni la homogeneidad de las varianzas, utilizaremos tests no paramétricos.

Estos tests nos proporcionarán un  $p$ -valor, que nos indica la probabilidad, bajo la hipótesis nula, de obtener un valor del estadístico del test tan extremo o más extremo que el valor calculado de la muestra. De esta forma, dos grupos presentarán

diferencias significativas y por tanto se podrá distinguir entre ellos siempre y cuando el  $p$ -valor sea menor de 0.05.

#### **5.4.1.1 Test de Kruskal-Wallis**

El Test de Kruskal-Wallis es un test no paramétrico utilizado para establecer diferencias entre grupos independientes empleando el rango de las observaciones. Ya que es una prueba no paramétrica, la prueba de Kruskal-Wallis no asume normalidad en los datos, en oposición al tradicional ANOVA.

Todas las observaciones se clasifican conjuntamente y se les asigna la media de las posiciones que ocupan. Los distintos rangos  $R$  son asignados a los respectivos grupos y son denotados por  $R_{ij}$ . Los rangos de cada grupo son sumados para obtener la suma total de cada rango  $R_{.j}$ ,  $j = 1, 2, \dots, g$  (Jobson, 1999). El test de Kruskal-Wallis para  $g$  poblaciones es llevado a cabo mediante el estadístico

$$T = \left[ \sum_{i=1}^{n_j} R_{.j}^2 - n \frac{(n+1)^2}{4} \right] / s^2 \quad (15)$$

donde

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left[ \sum_{j=1}^g \sum_{i=1}^{n_j} R_{ij}^2 - n \frac{(n+1)^2}{4} \right]. \quad (16)$$

Bajo la hipótesis nula, el estadístico  $T$  tiene una distribución  $\chi^2$  con  $(g-1)$  grados de libertad. Múltiples comparaciones entre grupos pueden ser llevadas a cabo comparando  $(R_{.j} - R_{.l})$  con

$$t_{\alpha/2; (n-g)} \left( \frac{n-1-T}{n-g} \right)^{1/2} \left( \frac{1}{n_j} + \frac{1}{n_l} \right)^{1/2} s \quad (17)$$

donde  $t$  es el valor para el cual  $P[t > t_{\alpha/2; (n-g)}] = \alpha/2$ .

#### **5.4.1.2 Test de los rangos con signo de Wilcoxon**

El Test de los rangos con signo de Wilcoxon es un test no paramétrico utilizado para establecer diferencias entre grupos dependientes, dado que se comparan las medidas del mismo individuo (Wilcoxon, 1945).

Un enfoque ampliamente extendido para la comparación de la media de las dos distribuciones es la prueba de comparación pareada, utilizada para comparar grupos dependientes, como por ejemplo el peso de un grupo de individuos antes y después de someterse a una determinada dieta (Jobson, 1999), o en nuestro caso tras someterse a un tratamiento farmacológico.

Con el test de los rangos con signo de Wilcoxon, el valor absoluto de las observaciones  $d = X_i - Y_i$  se clasifica en distintos rangos. Después, el signo de  $d_i$  se aplica al rango y el resultado se denota como  $R_i$ , por lo tanto

$$R_i = \text{SIGN}(d_i)\text{RANK}(d_i) \quad (18)$$

La hipótesis nula  $H_0$ : mediana de  $d$  es cero, puede ser probado utilizando

$$T = \sum_{i=1}^n R_i / \sqrt{\sum_{i=1}^n R_i^2} \quad (19)$$

Y tiene una distribución normal estándar en grandes muestras, si la hipótesis nula es cierta. Hay disponibles tablas exactas en libros de texto sobre estadística no paramétrica, para el valor de  $T$  que se pueden utilizar en estudios con un número de muestras reducidas.

#### **5.4.2 Diagrama de cajas y bigotes**

Los diagramas de cajas y bigotes, también denominados *boxplots* o *box and whiskers plots*, fueron creados por John W. Tukey en 1977. Son una representación visual que muestra la distribución de los datos del estudio (Tukey, 1977).

Estos diagramas están formados por los tres cuartiles, definidos posteriormente, y los valores mínimos y máximos de los datos, dispuestos sobre un rectángulo alineado verticalmente. Las líneas que sobresalen de la caja y se prolongan hasta el mínimo por debajo y hasta el máximo por arriba, son los denominados bigotes.

Cualquier valor que no se encuentre dentro de este rango es considerado como un valor atípico, también denominado *outlier*, y es identificado de forma individual (en nuestro caso con un símbolo '+').

La definición de los tres cuartiles es la que se da a continuación:

- **Primer cuartil o percentil 25:** valor por debajo del cual ocurre el 25% de las observaciones. Se corresponde con el lado inferior del rectángulo.
- **Segundo cuartil o mediana:** valor de la variable que ocupa el lugar central en un conjunto de datos ordenados. En el *boxplot* es la línea horizontal que atraviesa la caja.
- **Tercer cuartil o percentil 75:** valor por debajo del cual se encuentra el 75% de los datos. Se corresponde con el lado superior del rectángulo.

Existen distintas variantes del diagrama de cajas y bigotes original. En nuestro caso se ha empleado el diagrama de cajas y bigotes con muescas, de tal forma que cuánto más grande sea el rango intercuartil, es decir, más grande sea la altura de la caja, más largos serán los bigotes y a su vez más dispersa será la distribución de los datos.





## Capítulo 6: Resultados

6.1 Introducción.....	53
6.2 Análisis de la coherencia .....	53
6.3 Análisis de los parámetros de red .....	55
6.3.1 Grado del nodo .....	55
6.3.2 Grado del nodo promedio .....	56
6.3.3 Densidad .....	58
6.3.4 Densidad Global.....	59
6.3.5 Coeficiente de agrupamiento .....	60
6.3.6 Coeficiente de agrupamiento promedio .....	61
6.3.7 Modularidad .....	63
6.3.8 Longitud de camino promedio.....	63
6.3.9 Eficiencia Global.....	65
6.3.10 Coeficiente de asortatividad.....	67
6.4 Análisis de los parámetros de red normalizados.....	68
6.4.1 Grado del nodo normalizado .....	68
6.4.2 Grado del nodo promedio normalizado .....	69
6.4.3 Densidad normalizada .....	71
6.4.4 Densidad Global normalizada .....	72
6.5.5 Coeficiente de agrupamiento normalizado .....	73
6.4.6 Coeficiente de agrupamiento promedio normalizado .....	74
6.4.7 Longitud de camino promedio normalizada.....	74
6.4.8 Coeficiente de asortatividad normalizado.....	76
6.5 Resumen .....	78



## **6.1 Introducción**

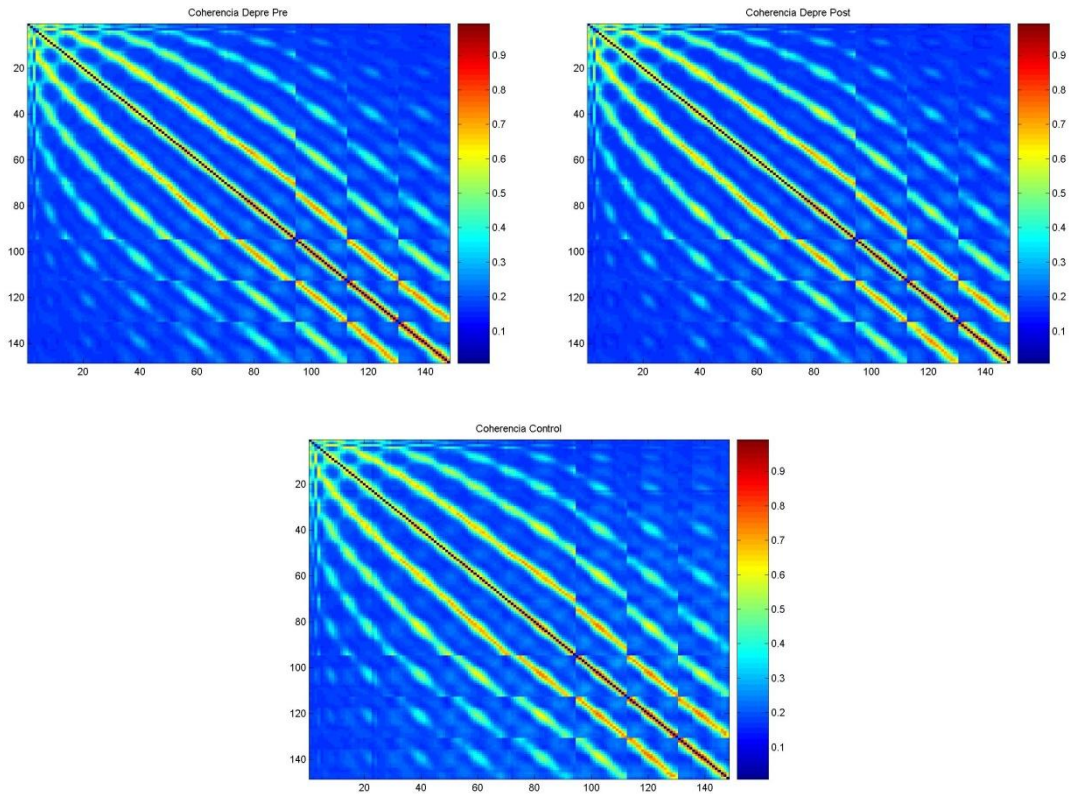
Una vez expuestos los métodos utilizados para calcular las medidas de conectividad y los parámetros de red, en el presente Capítulo se resumen los resultados que se han obtenido. El Capítulo se divide en tres grandes apartados; en el primero de ellos se muestran los resultados obtenidos a través del cálculo de la coherencia, en el segundo se analizan los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros de red definidos, mientras que en el tercero y último se muestran los resultados obtenidos para los parámetros de red normalizados.

## **6.2 Análisis de la coherencia**

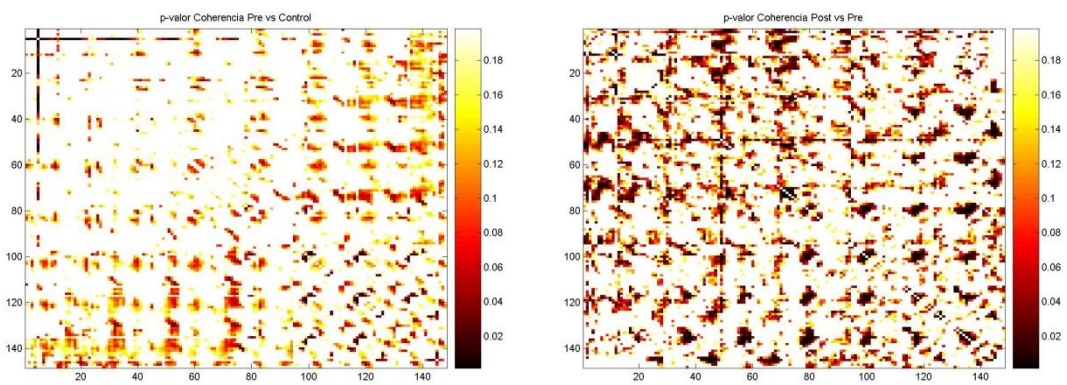
El principal interés de la coherencia es la medida de la sincronización entre dos canales para realizar el estudio de las conexiones funcionales del cerebro. Esto permite analizar la relación existente entre la actividad magnetoencefalográfica de pares de electrodos (sensores squid).

Después de calcular la coherencia de todos los canales para cada época de cada sujeto del estudio obtendremos una serie de matrices de coherencia de 148 filas y 148 columnas para cada paciente. A partir de estas matrices se ha calculado un promedio para tener una única matriz de coherencia para cada sujeto. Después de volver a promediar todos los sujetos que componen cada grupo, se ha obtenido una única matriz de coherencia por grupo para poder compararlas.

En la Figura 6.1 se pueden ver las matrices de coherencia promedio para cada uno de los tres grupos de estudio mientras que en la Figura 6.2 se puede ver la distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis de los valores de coherencia para cada canal MEG entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes con depresión pre y post-tratamiento (derecha).



**Figura 6.1.** Distribución de los valores medios de coherencia de los nodos del grupo de pacientes con depresión pre (arriba izquierda) y post-tratamiento (arriba derecha) y de los sujetos de control (abajo).



**Figura 6.2.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis de los valores de coherencia para cada canal MEG entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes con depresión pre y post-tratamiento (derecha).

### 6.3 Análisis de los parámetros de red

Para realizar el análisis mediante teoría de grafos, se han calculado los parámetros de red deseados a partir de las distintas matrices de coherencia.

Los parámetros elegidos fueron el grado del nodo (*Node Grade*), la densidad del nodo (*Node Density*) y la densidad global (*Global Density*) como medidas básicas, el coeficiente de agrupamiento (*Clustering Coefficient*) y la modularidad (*Modularity*) como medidas de segregación, la longitud de camino promedio (*Path Length*) y la eficiencia global (*Global Efficiency*) como medidas de integración y el coeficiente de assortatividad (*Assortativity Coefficient*) como medida de resistencia de la red.

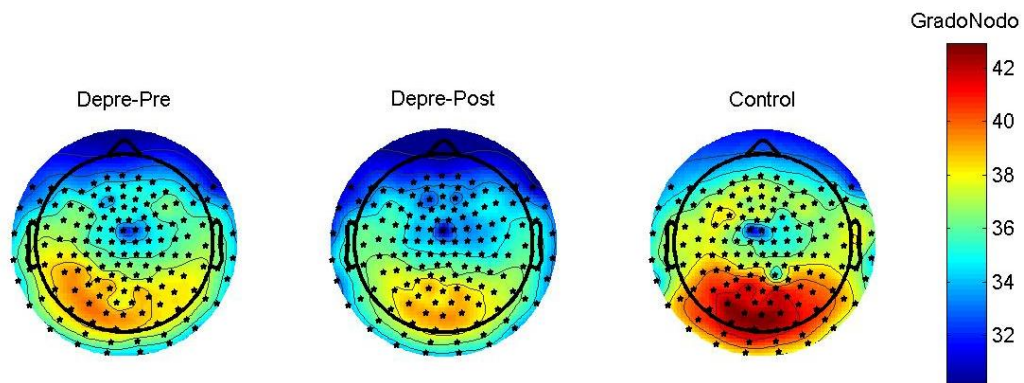
Para cada uno de estos parámetros se ha realizado un procesamiento similar al de la coherencia, calculando cada parámetro para cada época de cada sujeto del estudio y luego promediando para obtener un único valor por sujeto y promediando de nuevo para obtener un único valor por grupo.

#### 6.3.1 Grado del nodo

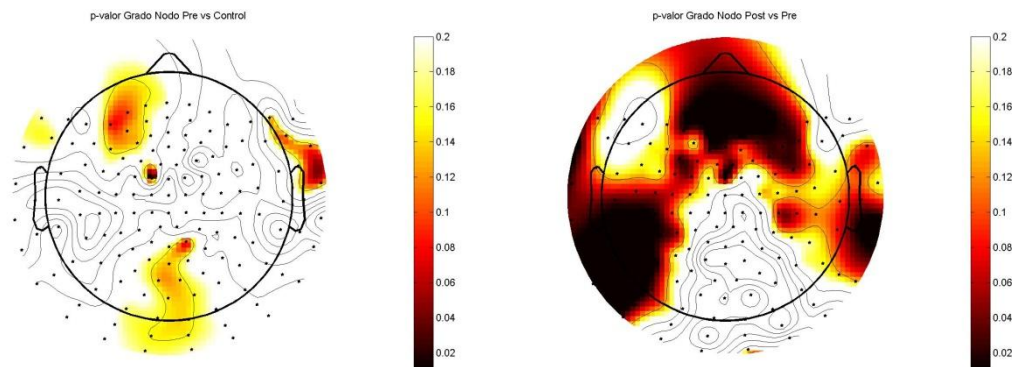
El grado del nodo ( $k_i^w$ ) se corresponde con el número total de conexiones del nodo. Como en este caso estamos trabajando con redes ponderadas, en las cuales tenemos en cuenta el peso de los enlaces, la suma total de los enlaces de cada nodo se corresponderá con el grado del nodo.

En primer lugar, podemos observar en la Figura 6.3 la distribución espacial de los grados de los nodos para cada uno de los 148 canales MEG en los tres grupos estudiados.

Tras realizar el análisis estadístico, se puede apreciar la distribución de los  $p$ -valores obtenidos en la Figura 6.4.



**Figura 6.3.** Distribución espacial de los grados de los nodos ( $k_i^w$ ) del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



**Figura 6.4.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para el grado del nodo entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).

Este parámetro no va a ser útil a la hora de diferenciar a los sujetos enfermos de los sujetos de control, ya que para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05. En cambio, vemos cómo hay muchos canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos el grado del nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.

En todas las figuras en las que se han representado los  $p$ -valores se ha utilizado un límite superior de 0.2 para que se pueda apreciar la distribución de los  $p$ -valores, aunque para que haya diferencias significativas entre los grupos de estudio el  $p$ -valor deberá de ser menor de 0.05.

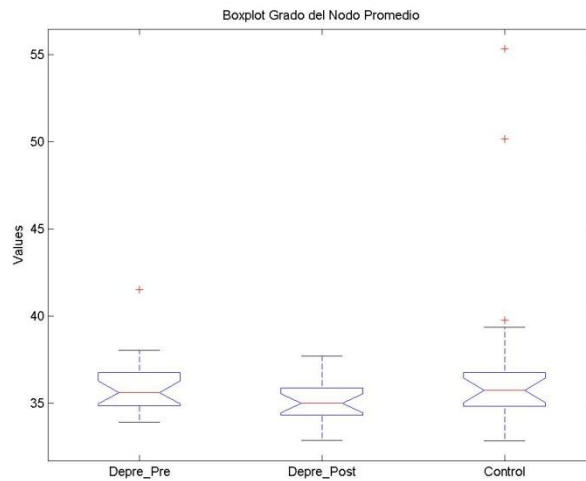
### **6.3.2 Grado del nodo promedio**

El grado del nodo promedio ( $k$ ) se corresponde con el promedio del peso de las conexiones de los nodos, calculado como la media aritmética de los grados de todos los nodos.

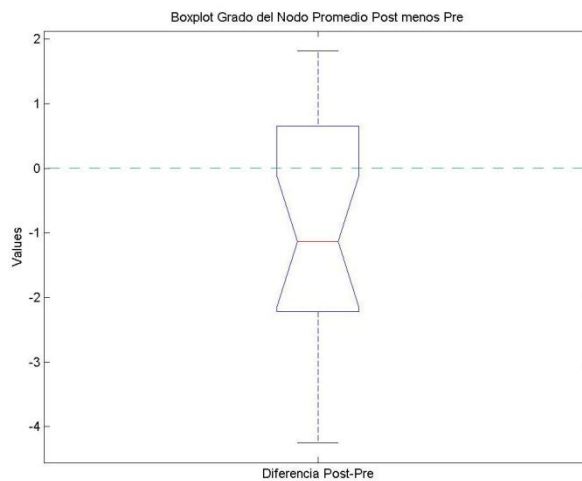
Para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento se ha obtenido un valores de  $k = 36.0560 \pm 1.7340$ , para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento  $k = 35.1920 \pm 1.3287$  y por último, para el grupo de control  $k = 37.6330 \pm 5.8392$ .

Entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.2561. En la Figura 6.5 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la densidad global para los distintos grupos.

Por otra parte, tras realizar el análisis entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0366. En la Figura 6.6 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.5.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del grado de nodo promedio ( $k$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



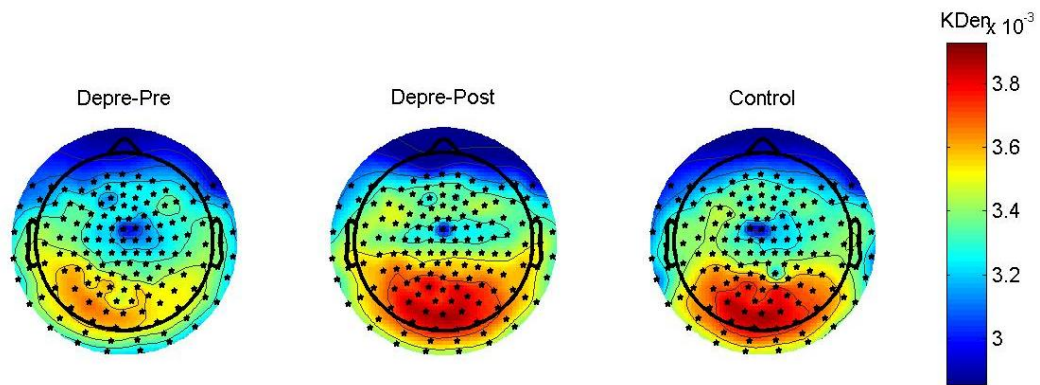
**Figura 6.6.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del grado del nodo promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $k_{Post} - k_{Pre}$ ).

### 6.3.3 Densidad

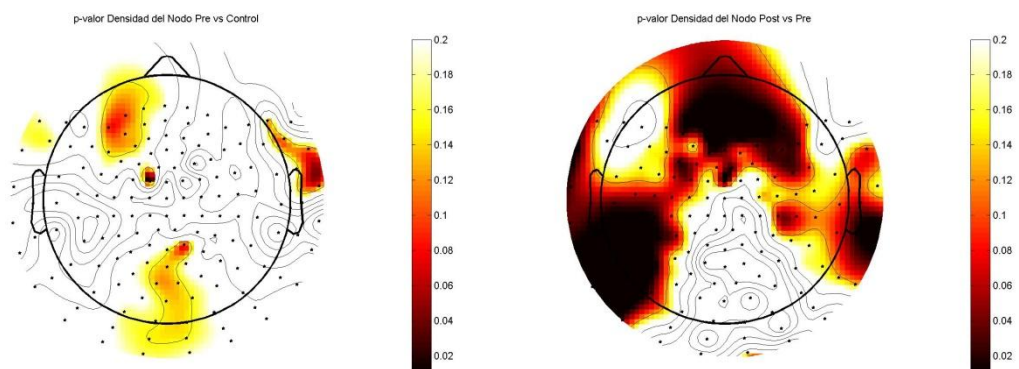
La densidad de cada nodo ( $K_{den_i}$ ) representa la fracción de conexiones existentes de cada nodo del total de las posibles conexiones, es decir, el grado del nodo entre el número total de conexiones posibles entre los 148 nodos.

Podemos observar en la Figura 6.7 la distribución espacial de la densidad para los 148 canales MEG en los tres grupos estudiados. Se puede apreciar que para los sensores situados en la zona posterior de la cabeza la densidad es menor en el grupo de los pacientes pre-tratamiento que en los otros dos grupos.

En la Figura 6.8 se pueden ver las distribuciones de los  $p$ -valores obtenidos entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control, y entre los pacientes antes y después del tratamiento.



**Figura 6.7.** Distribución espacial de la densidad de los nodos ( $K_{den_i}$ ) del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



**Figura 6.8.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para la densidad del nodo ( $K_{den_i}$ ) entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).



Para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05, por lo que la densidad no va a ser útil a la hora de diferenciar a los sujetos enfermos de los sujetos de control. En cambio, vemos cómo hay muchos canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos la densidad de cada nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.

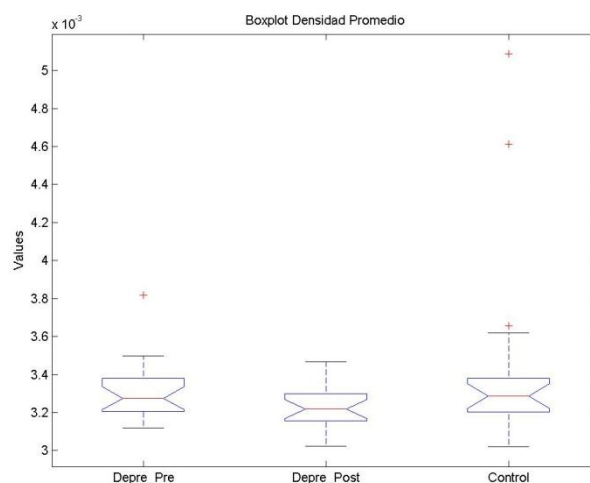
### 6.3.4 Densidad Global

La densidad global ( $K_{den}$ ) nos ofrece un estimador sencillo de toda la red a partir de la densidad de los nodos, ya que se obtiene promediando los mismos.

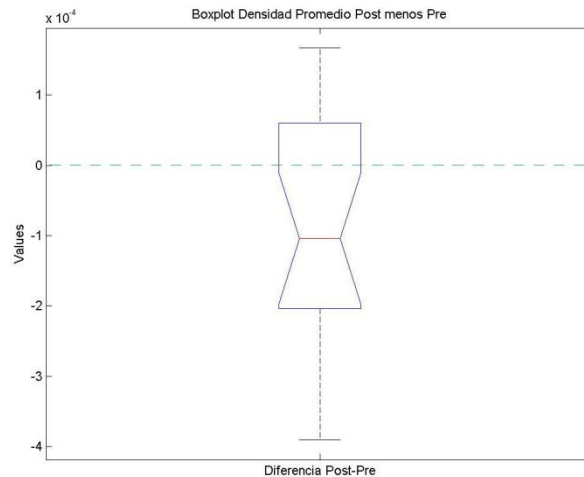
Se han obtenido unos valores de  $K_{den} = 3.3150 \cdot 10^{-3} \pm 1.5900 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $K_{den} = 3.2350 \cdot 10^{-3} \pm 1.2200 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $K_{den} = 3.4600 \cdot 10^{-3} \pm 5.6700 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de control. Como podemos observar, el valor más pequeño para la densidad global se corresponde con los enfermos después de ser sometidos al tratamiento, mientras que para los enfermos antes del tratamiento y los sujetos de control el valor de este parámetro es más elevado.

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.2561. En la Figura 6.9 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la densidad global para los grupos de enfermos de depresión pre-tratamiento y los sujetos de control.

Se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0366 tras realizar el test de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento.



**Figura 6.9.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la densidad global ( $K_{den}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.10.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $K_{den,Post} - K_{den,Pre}$ ).

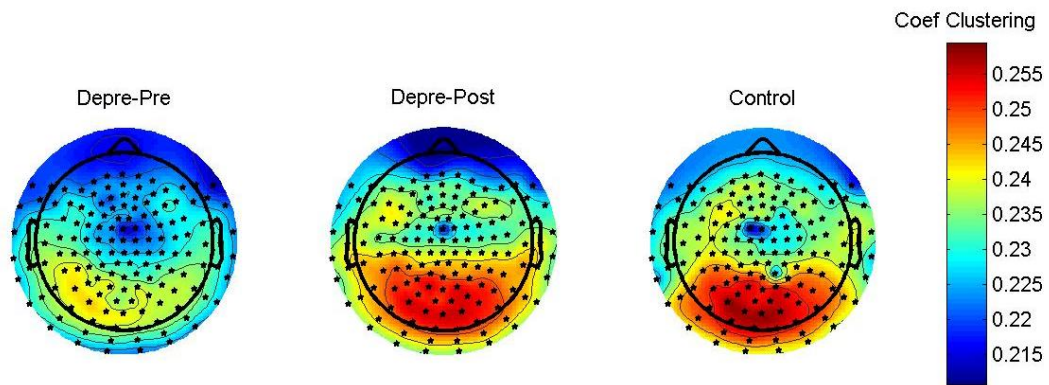
En la Figura 6.10 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.

### **6.3.5 Coeficiente de agrupamiento**

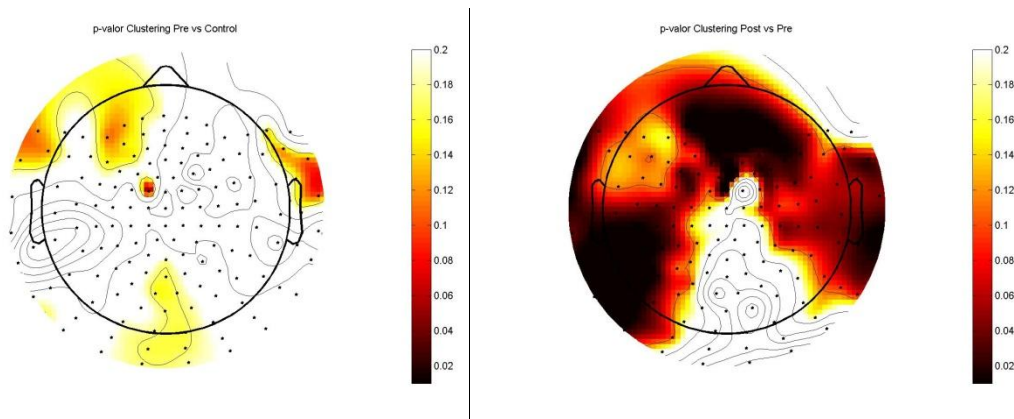
El coeficiente de agrupamiento de un nodo ( $C_i$ ) representa la fracción de conexiones existentes que tiene el nodo con sus vecinos más próximos. A su vez también se podría definir como la probabilidad de que los nodos que están conectados a un nodo en concreto, también estén conectados entre ellos.

Podemos observar en la Figura 6.11 la distribución espacial de los coeficientes de agrupamiento o *clustering* de cada uno de los nodos en los tres grupos estudiados. Al igual que para el caso de la densidad del nodo, se puede apreciar que para los sensores situados en la zona posterior de la cabeza el valor del coeficiente de agrupamiento es menor en el grupo de los pacientes pre-tratamiento.

Se puede apreciar la distribución de los  $p$ -valores obtenidos tras realizar el análisis estadístico en la Figura 6.12.



**Figura 6.11.** Distribución espacial de los coeficientes de *clustering* ( $C_i$ ) del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



**Figura 6.12.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para el coeficiente de *clustering* entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).

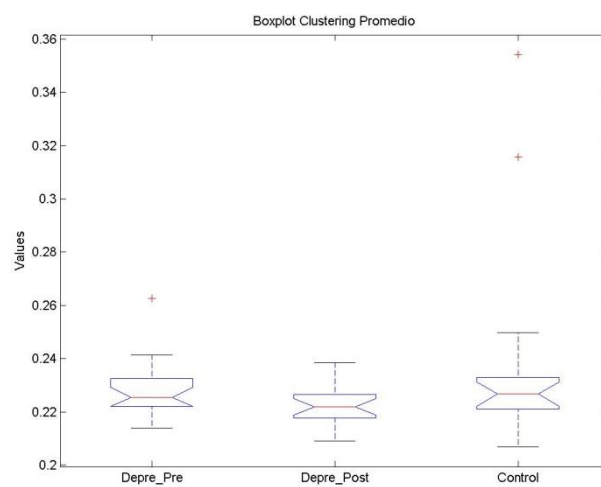
Para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05 entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control, por lo que el coeficiente de *clustering* no va a ser útil a la hora de diferenciar estos dos grupos. En cambio, vemos cómo hay muchos canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos la densidad de cada nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.

### **6.3.6 Coeficiente de agrupamiento promedio**

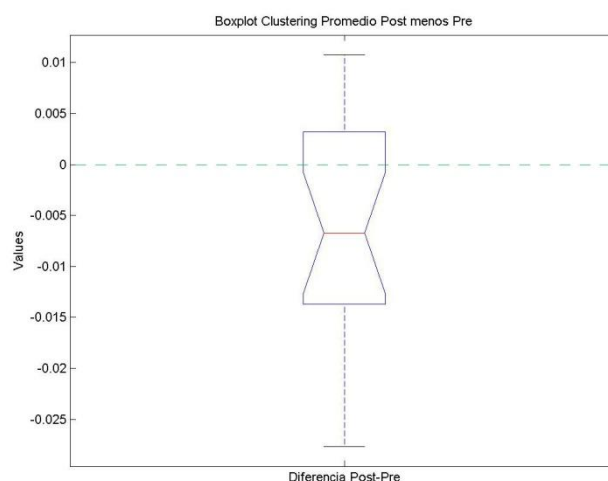
El coeficiente de agrupamiento promedio ( $C$ ) se corresponde con el promedio de los distintos coeficientes de agrupamiento, calculado como la media aritmética de los mismos.

Se han obtenido unos valores de  $C = 0.2282 \pm 0.0108$  para el grupo de pacientes pre-tratamiento,  $C = 0.2226 \pm 0.0081$  para el grupo de post-tratamiento y  $C = 0.2385 \pm 0.0373$  para el grupo de control.

Entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.2462, mientras que entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0400. En la Figura 6.13 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido del coeficiente de agrupamiento promedio para los tres grupos del estudio y en la Figura 6.14 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores de coeficiente para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.13.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de agrupamiento promedio ( $C$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.14.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de agrupamiento promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $C_{Post} - C_{Pre}$ ).

### 6.3.7 Modularidad

La modularidad ( $Mod$ ) es un parámetro estadístico que cuantifica el grado en que la red se puede subdividir en grupos claramente delimitados, de tal forma que los grupos de nodos no se superpongan, de manera que se maximiza el número de conexiones dentro de los grupos y se minimiza el número de conexiones entre los grupos.

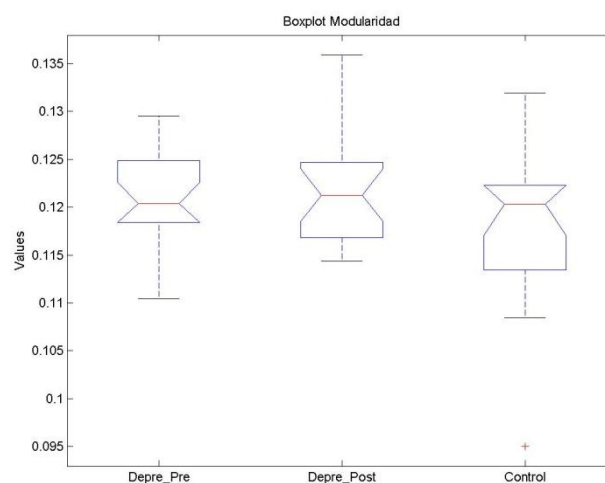
Para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento se ha obtenido un valor de  $Mod = 0.1211 \pm 0.0048$ , para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento  $Mod = 0.1213 \pm 0.0056$  y para el grupo de control  $Mod = 0.1181 \pm 0.0082$ .

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.1669. En la Figura 6.15, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la modularidad.

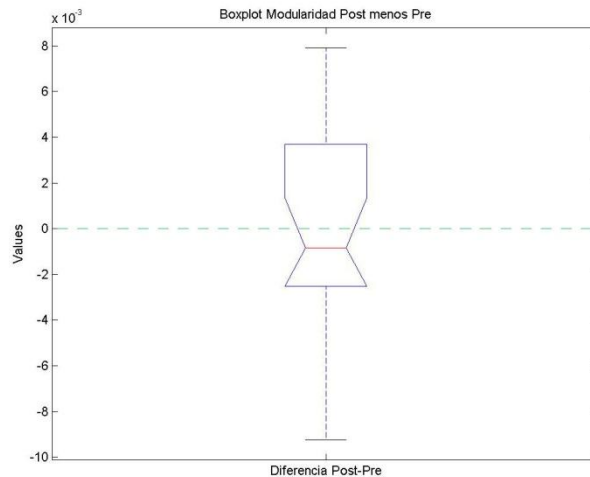
Por otra parte, entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.9405. En la Figura 6.16 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la modularidad para los grupos de post y pre-tratamiento.

### 6.3.8 Longitud de camino promedio

La longitud de camino promedio ( $L_w$ ) de una red representa el promedio (calculado mediante la media armónica) de los caminos más cortos existentes entre los nodos, siendo el camino más corto  $L_{ij}$  entre dos nodos  $i$  y  $j$ , el camino entre  $i$  y  $j$  con la mínima longitud.



**Figura 6.15.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la modularidad ( $Mod$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.

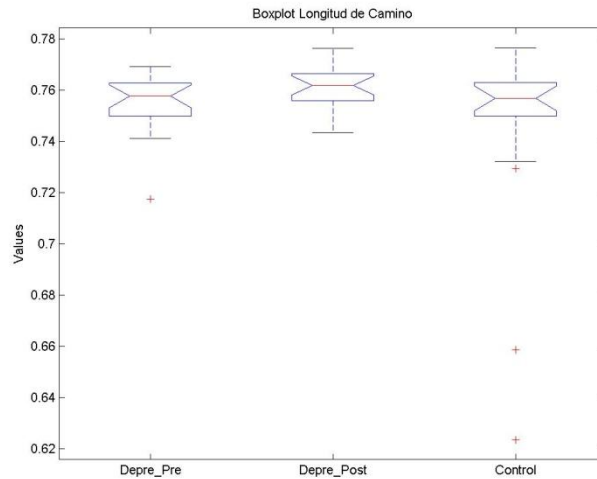


**Figura 6.16.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la modularidad para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $Mod_{post} - Mod_{pre}$ ).

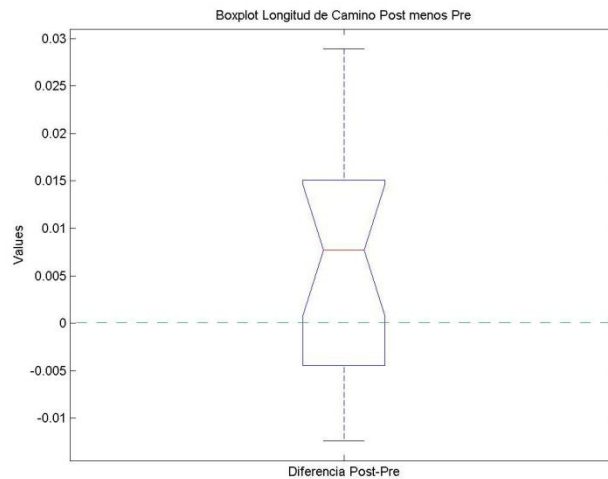
Se han obtenido unos valores de  $L_w = 0.7547 \pm 0.0118$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $L_w = 0.7606 \pm 0.0090$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $L_w = 0.7440 \pm 0.0397$  para el grupo de control. Esto quiere decir que en los enfermos de depresión después del tratamiento los nodos están más alejados dado que la longitud de camino promedio es mayor, es decir, existe una mayor desconexión entre los nodos; en el lado opuesto, en los sujetos sanos la longitud de camino promedio es menor, por lo que la conexión existente entre los nodos es mayor.

El test de Kruskal Wallis nos ha proporcionado un  $p$ -valor de 0.2561 entre los grupos de pacientes pre-tratamiento y sujetos de control, lo que no nos permite distinguir entre los dos grupos. En la Figura 6.17, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la longitud de camino promedio.

Por otra parte, tras realizar el análisis mediante el test de los rangos con signo de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0366. En la Figura 6.18 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.17.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la longitud de camino promedio ( $L_w$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.18.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $L_{wpost} - L_{wpre}$ ).

### **6.3.9 Eficiencia Global**

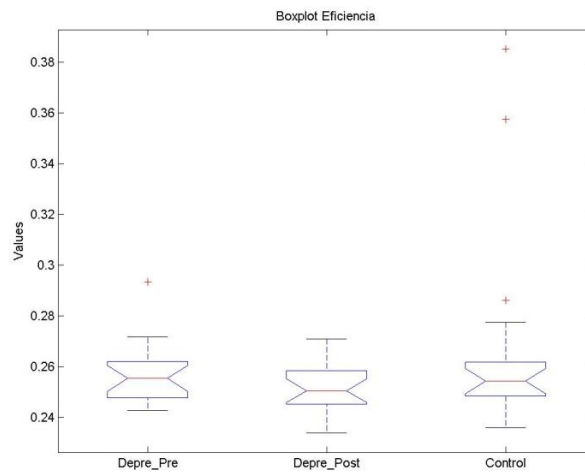
La Eficiencia Global ( $Eff$ ) cuantifica la eficiencia de la red en el envío de información entre los nodos, suponiendo que la eficiencia para el envío de información entre dos vértices  $i$  y  $j$  es inversamente proporcional a su distancia

Para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento se han obtenido unos valores de  $Eff = 0.2570 \pm 0.0122$ , para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento  $Eff = 0.2514 \pm 0.0100$  y para el grupo de control  $Eff = 0.2674 \pm 0.0402$ .

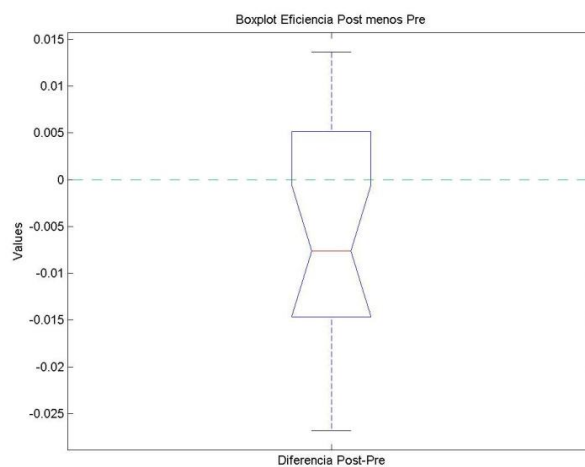
Inversamente a lo ocurrido con la longitud de camino promedio, el valor de la eficiencia global en los pacientes con depresión es menor que en los sujetos de control, por lo que el envío de la información entre los nodos (en este caso las regiones del cerebro donde están los sensores MEG) será menos eficiente.

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.2759, lo que no nos permite distinguir entre estos dos grupos. En la Figura 6.19, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la eficiencia global.

Tampoco podríamos distinguir entre los pacientes antes y después del tratamiento dado que se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0569. En la Figura 6.20 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia Post-Pre.



**Figura 6.19.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la eficiencia global ( $Eff$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.20.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la eficiencia global para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $Eff_{post} - Eff_{pre}$ ).



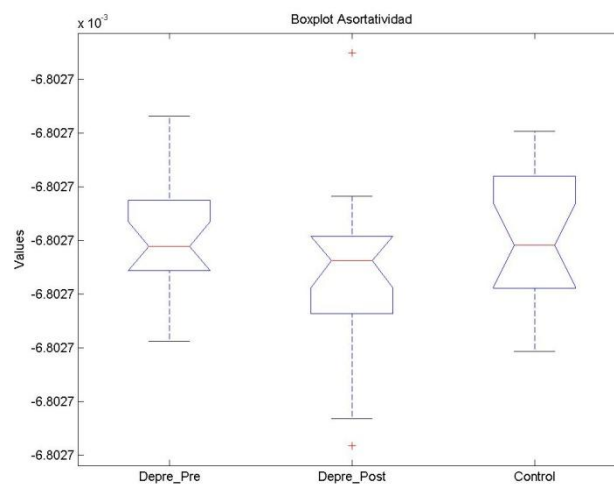
### 6.3.10 Coeficiente de asortatividad

El coeficiente de asortatividad o de correlación de conectividad ( $r$ ) es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en los dos extremos de un enlace. Como se ha comentado en el capítulo anterior, las redes con un coeficiente negativo de asortatividad son más probables de haber sido distribuidas ampliamente y, por consiguiente, que los *hubs* sean más vulnerables.

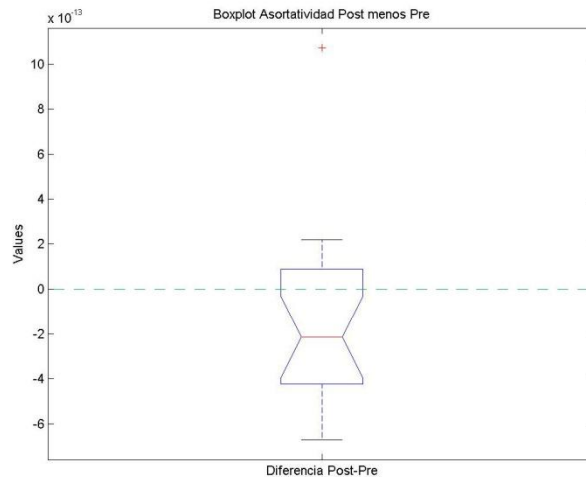
En cuanto al coeficiente de asortatividad o de correlación de conectividad, se han obtenido unos valores de  $r = -6.8030 \cdot 10^{-3} \pm 1.8845 \cdot 10^{-13}$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $r = -6.8030 \cdot 10^{-3} \pm 3.2380 \cdot 10^{-13}$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $r = -6.8030 \cdot 10^{-3} \pm 2.5506 \cdot 10^{-13}$  para el grupo de control. Este parámetro nos muestra que en ambos casos las redes se han distribuido ampliamente y de una forma similar en los tres grupos de estudio.

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.9566 lo que no nos permite distinguir entre los dos grupos. En la Figura 6.21, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido del coeficiente de asortatividad ( $r$ ).

Por otra parte, tras realizar el análisis entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0400, por lo que sí podríamos distinguir estos dos grupos. En la Figura 6.22 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.21.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de asortatividad ( $r$ ) en los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.22.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $r_{post} - r_{pre}$ ).

## **6.4 Análisis de los parámetros de red normalizados**

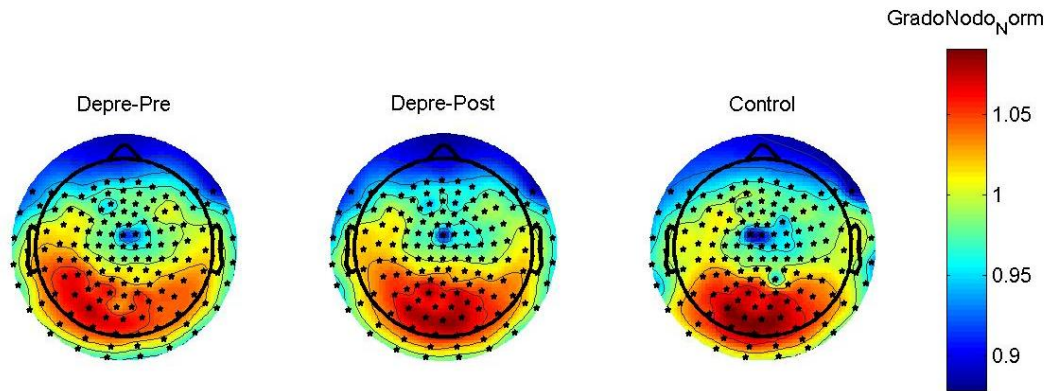
Para obtener parámetros independientes del tamaño de la red se calcularon los parámetros de red normalizados. El coeficiente de normalización es el propio parámetro calculado de nuevo a partir de un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas, siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado 5.3.

Se realizó posteriormente el cálculo de todos los parámetros de red para cada una de estas redes subrogadas siguiendo el mismo procedimiento que para los datos originales. Una vez obtenidos, se calculó el valor de los parámetros de red normalizados (ratios para cada parámetro), fruto de dividir el valor obtenido a partir de los datos originales entre el valor subrogado.

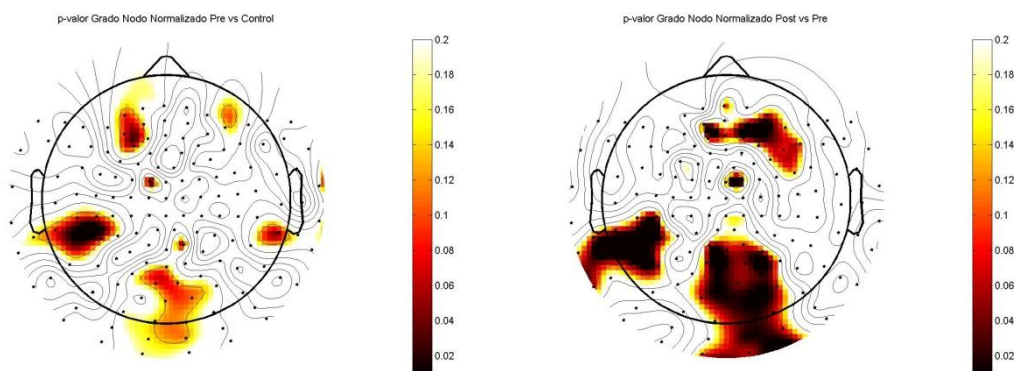
### **6.4.1 Grado del nodo normalizado**

En primer lugar, podemos observar en la Figura 6.23 la distribución espacial de los grados de los nodos normalizados para cada uno de los 148 canales MEG en los tres grupos estudiados.

Tras realizar el análisis estadístico, se puede apreciar la distribución de los  $p$ -valores obtenidos en la Figura 6.24. Este parámetro no va a ser útil a la hora de diferenciar a los sujetos enfermos de los sujetos de control, ya que para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05. En cambio, vemos cómo hay bastantes más canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos el grado del nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.



**Figura 6.23.** Distribución espacial de los grados de los nodos normalizados del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



**Figura 6.24.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para el grado del nodo normalizado entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).

**6.4.2 Grado del nodo promedio normalizado**

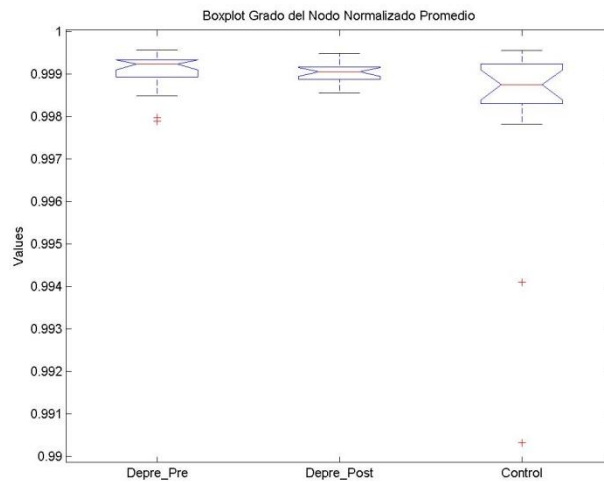
En cuanto al grado del nodo promedio normalizado, se han obtenido unos valores de  $\hat{k} = 0.9991 \pm 0.0005$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $\hat{k} = 0.9990 \pm 0.0003$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $\hat{k} = 0.9981 \pm 0.0023$  para el grupo de control.

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0736, ligeramente superior al umbral de significación fijado.

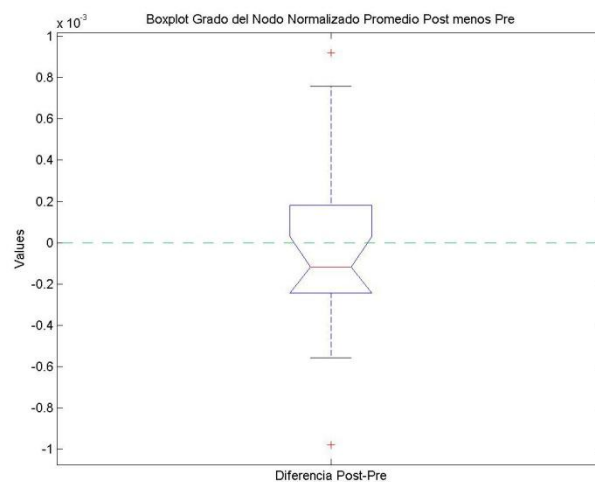
En la Figura 6.25 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido del grado de nodo promedio normalizado para los grupos tres grupos de estudio: enfermos pre-tratamiento, enfermos post-tratamiento y los sujetos de control.

Por otra parte, tras realizar el análisis entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.6012.

En la Figura 6.26 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del grado de nodo promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.25.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del grado de nodo promedio normalizado ( $\hat{k}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



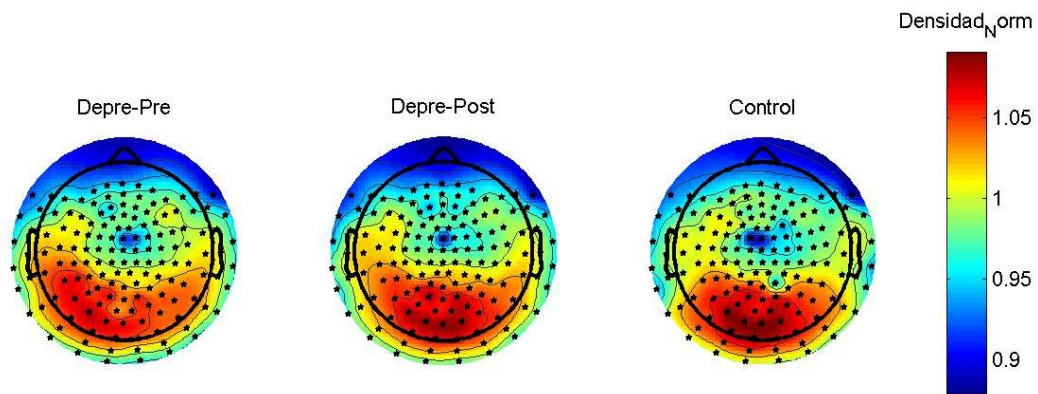
**Figura 6.26.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del grado del nodo promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $\hat{k}_{Post} - \hat{k}_{Pre}$ ).

### 6.4.3 Densidad normalizada

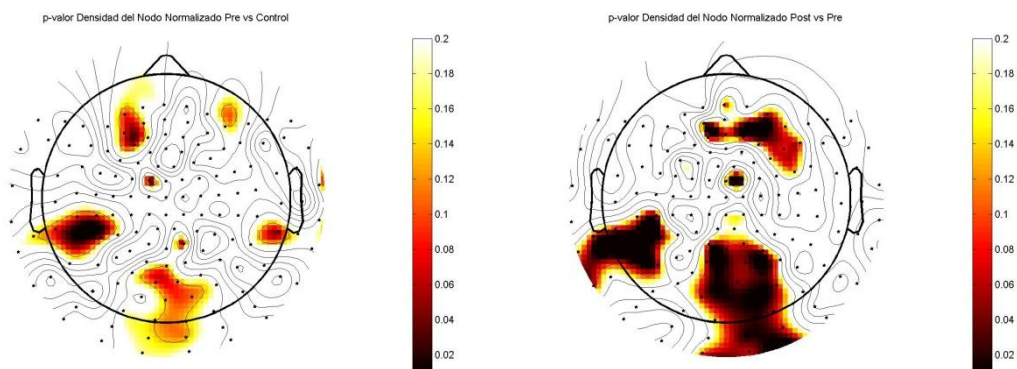
La Figura 6.27 muestra la distribución espacial del valor de la densidad normalizada para cada uno de los 148 canales MEG en los tres grupos estudiados.

Tras realizar el análisis estadístico correspondiente, se pueden ver las distribuciones de los  $p$ -valores obtenidos en la Figura 6.28.

Este parámetro no va a ser útil a la hora de diferenciar a los sujetos enfermos de los sujetos de control, ya que para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05. En cambio, vemos cómo hay bastantes más canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos el grado del nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.



**Figura 6.27.** Distribución espacial del valor de la densidad normalizada del grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



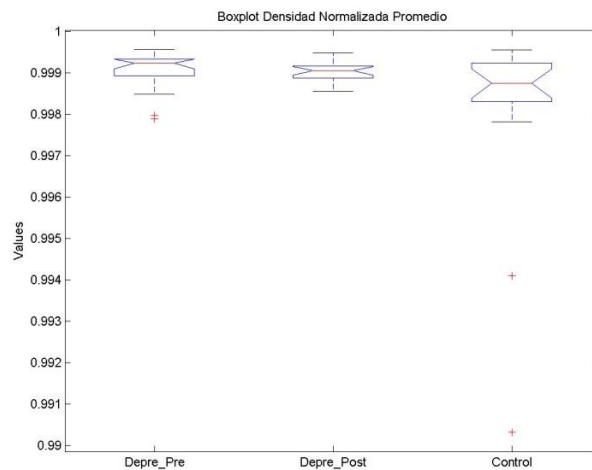
**Figura 6.28.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para la densidad normalizada entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y los sujetos de control (izquierda) y Distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).

### 6.4.4 Densidad Global normalizada

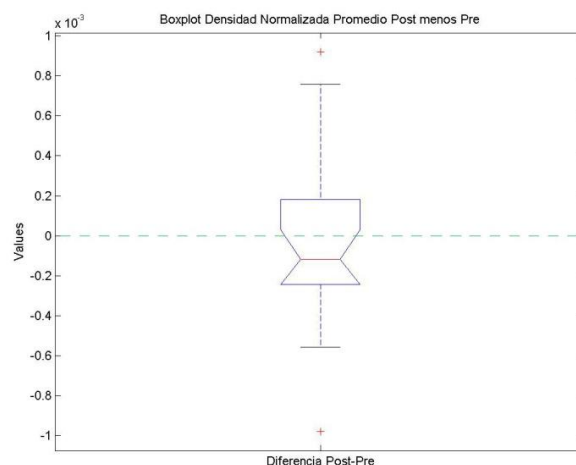
Para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento se ha obtenido unos valores de  $\hat{K}_{den} = 0.9991 \pm 0.0005$ , para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento  $\hat{K}_{den} = 0.9990 \pm 0.0003$  y para el grupo de control  $\hat{K}_{den} = 0.9981 \pm 0.0023$ .

Entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0736, mientras que entre los pacientes antes y después se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.6012.

En la Figura 6.29 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la densidad global normalizada para los tres grupos de estudio y en la Figura 6.30 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia Post - Pre.



**Figura 6.29.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la densidad global normalizada ( $\hat{K}_{den}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.

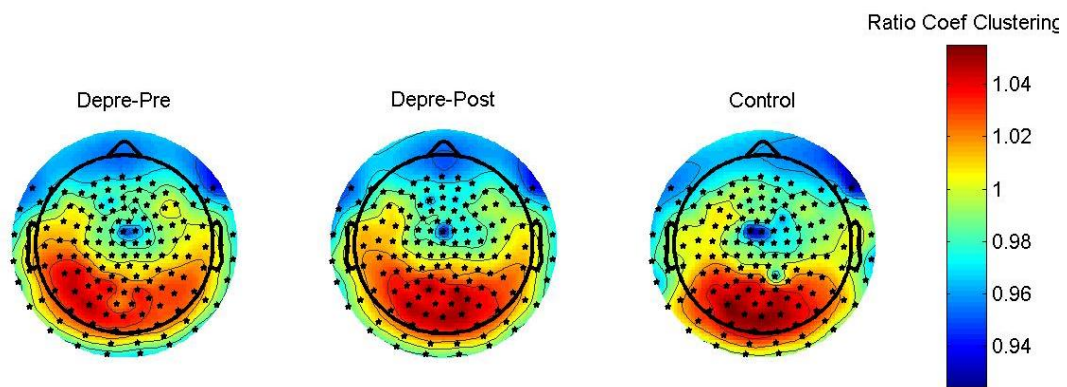


**Figura 6.30.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la densidad global normalizada para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $\hat{K}_{den,Post} - \hat{K}_{den,Pre}$ ).

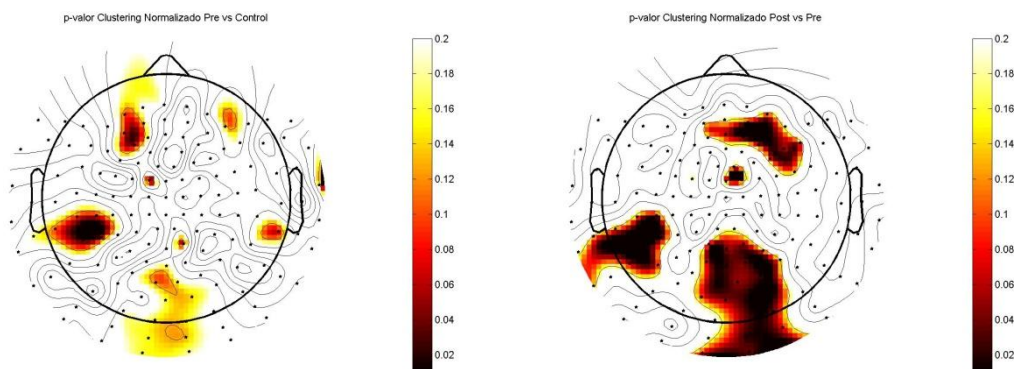
### 6.4.5 Coeficiente de agrupamiento normalizado

Podemos observar en la Figura 6.31 la distribución espacial de los coeficientes de agrupamiento o *clustering* normalizado ( $\hat{C}_i$ ) de cada uno de los nodos en los tres grupos estudiados.

Tras realizar el análisis estadístico, se pueden apreciar los  $p$ -valores obtenidos en la Figura 6.32. Este parámetro no va a ser útil a la hora de diferenciar a los sujetos enfermos de los sujetos de control, ya que para casi ningún canal existen  $p$ -valores menores de 0.05. En cambio, vemos cómo hay bastantes más canales con  $p$ -valores menores de 0.05 cuando comparamos el grado del nodo entre los pacientes antes y después del tratamiento, por lo que en este caso sí que podremos diferenciar entre estos dos grupos.



**Figura 6.31.** Distribución espacial de los coeficientes de *clustering* normalizados ( $\hat{C}_i$ ) de los grupo de pacientes con depresión pre y post-tratamiento y de los sujetos de control.



**Figura 6.32.** Distribución de los  $p$ -valores de Kruskal Wallis para el coeficiente de *clustering* normalizado ( $\hat{C}$ ) entre los pacientes con depresión pre-tratamiento y distribución de los  $p$ -valores de Wilcoxon los sujetos de control (izquierda) y entre los pacientes antes y después del tratamiento (derecha).

### 6.4.6 Coeficiente de agrupamiento promedio normalizado

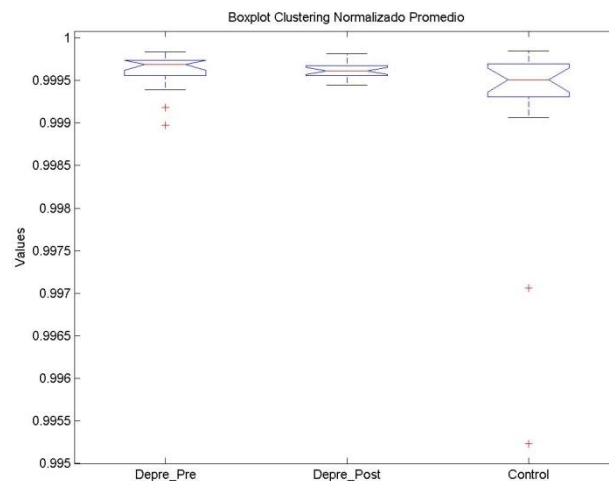
Se han obtenido unos valores para el coeficiente de agrupamiento promedio normalizado de  $\hat{C} = 0.9996 \pm 0.0002$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $\hat{C} = 0.9996 \pm 0.0003$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $\hat{C} = 0.9992 \pm 0.0016$  para el grupo de control.

Entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0927 mediante el test de Kruskal Wallis. En la Figura 6.33 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado para los distintos grupos.

Entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.8813 mediante el test de los rangos con signo de Wilcoxon. En la Figura 6.34 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.

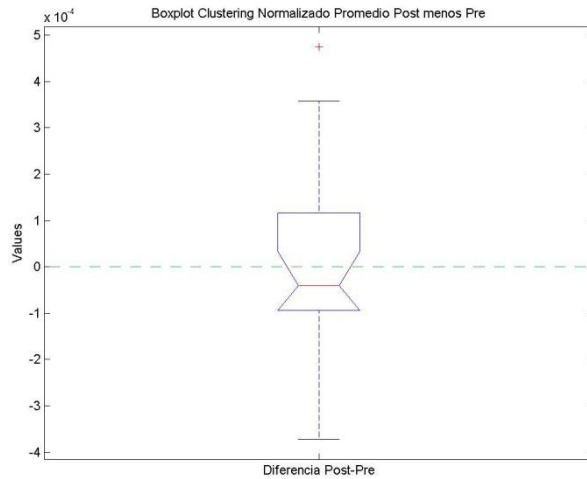
### 6.4.7 Longitud de camino promedio normalizada

En cuanto a la longitud de camino promedio normalizada, se han obtenido unos valores de  $\hat{L} = 1.0004 \pm 5.8621 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento,  $\hat{L} = 1.0002 \pm 5.6018 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de pacientes con depresión post-tratamiento y  $\hat{L} = 1,0001 \pm 2.7003 \cdot 10^{-4}$  para el grupo de control.



**Figura 6.33.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado ( $\hat{C}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.

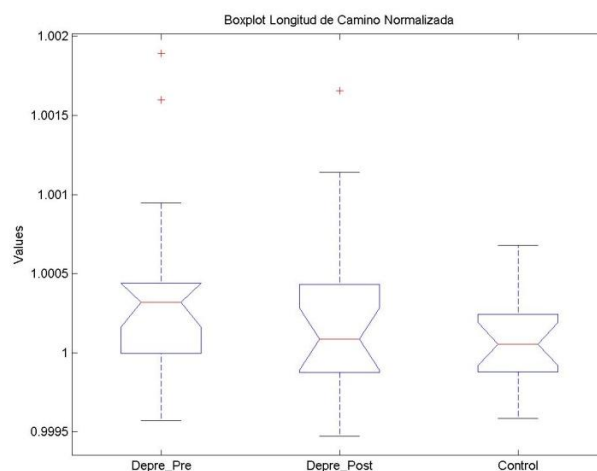




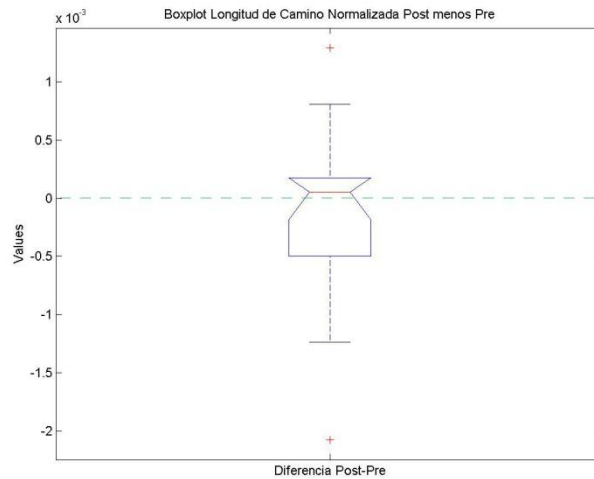
**Figura 6.34.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de agrupamiento promedio normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $\hat{C}_{Post} - \hat{C}_{Pre}$ ).

Después de realizar el análisis estadístico entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0492 lo que en este caso, nos permitiría distinguir entre un enfermo de depresión y un sujeto sano. En la Figura 6.35, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido de la longitud de camino promedio normalizada ( $\hat{L}$ ).

Por otra parte, tras realizar el análisis entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.7652, lo que no nos permite distinguir entre los dos grupos. En la Figura 6.36 se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio normalizada para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.



**Figura 6.35.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor de la longitud de camino promedio normalizada ( $\hat{L}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.

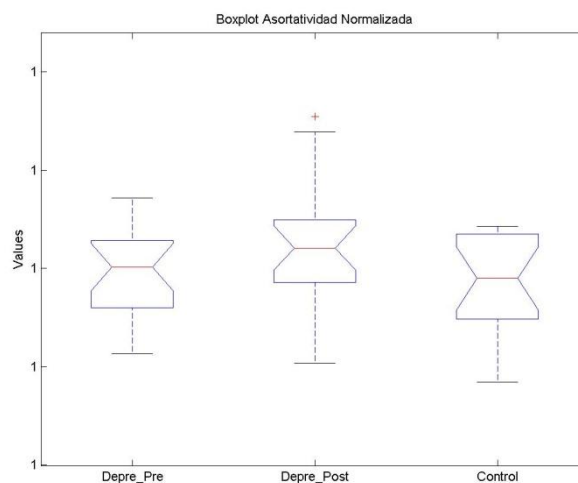


**Figura 6.36.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos de la longitud de camino promedio normalizada para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $\hat{L}_{post} - \hat{L}_{pre}$ ).

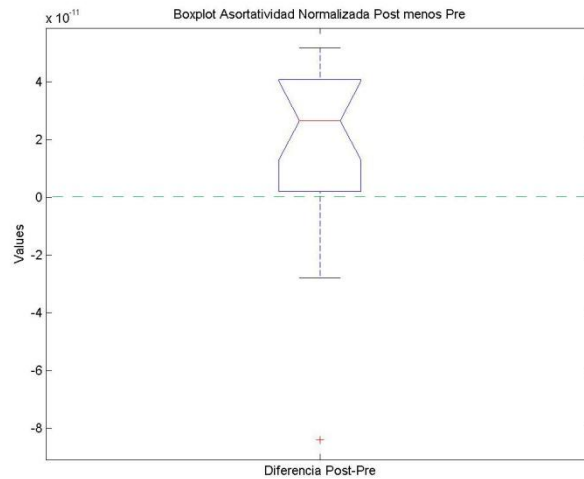
**6.4.8 Coeficiente de asortatividad normalizado**

En cuanto al coeficiente de asortatividad normalizado, se han obtenido unos valores de  $\hat{r} = 1 \pm 2.3854 \cdot 10^{-11}$  para el pre-tratamiento,  $\hat{r} = 1 \pm 2.9761 \cdot 10^{-11}$  para el grupo post-tratamiento y  $\hat{r} = 1 \pm 2.6606 \cdot 10^{-11}$  para el grupo de control.

Se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.4943 entre los pacientes pre-tratamiento y los sujetos de control, lo que no nos permite diferenciar entre estos dos grupos. En la Figura 6.37, se puede ver el diagrama de cajas y bigotes para el valor obtenido del coeficiente de asortatividad normalizado ( $\hat{r}$ ).



**Figura 6.37.** Diagrama de cajas y bigotes para el valor del coeficiente de asortatividad normalizado ( $\hat{r}$ ) en los pacientes con depresión pre y post-tratamiento y los sujetos de control.



**Figura 6.38.** Diagrama de cajas y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad normalizado para los grupos de enfermos de depresión post y los pre-tratamiento ( $\hat{r}_{post} - \hat{r}_{pre}$ ).

Por otra parte, tras realizar el análisis entre los pacientes antes y después del tratamiento se ha obtenido un  $p$ -valor de 0.0187, por lo que sí podríamos distinguir estos dos grupos.

En la Figura 6.38 se puede ver el diagrama de cajas de y bigotes para la diferencia entre los valores obtenidos del coeficiente de asortatividad normalizado para los grupos de enfermos de depresión post-tratamiento y los pre-tratamiento.

## 6.5 Resumen

En la Tabla 6.1 se puede ver un resumen de los valores expuestos en el presente capítulo para los distintos parámetros y los  $p$ -valores correspondientes. En negrita están resaltados los  $p$ -valores significativos, es decir, los  $p$ -valores menores de 0.05 que permiten distinguir entre los grupos que estamos comparando en cada caso.

Como se puede apreciar en la tabla, el único parámetro que nos permite distinguir entre los grupos de enfermos con depresión antes de recibir el tratamiento y el grupo de control es la longitud de camino promedio normalizada ( $\hat{L}$ ), para el cual se obtiene un  $p$ -valor de 0.0492.

Por otra parte, los parámetros que nos permiten distinguir entre los enfermos con depresión antes y después del tratamiento son el grado del nodo promedio ( $k$ ), la densidad global ( $K_{den}$ ) y la longitud de camino promedio ( $L_w$ ), para los cuales se obtiene un  $p$ -valor de 0.0366 en todos los casos. El coeficiente de agrupamiento promedio ( $\overline{C_w}$ ) y el coeficiente de asortatividad normalizado ( $\hat{r}$ ) también nos permiten distinguir entre los grupos de enfermos con depresión antes y después del tratamiento, para los cuales se obtienen unos  $p$ -valores de 0.0400 y 0.0187 respectivamente.

Parám.	Depre_Pre	Depre_Post	Control	$p$ -valor pre vs control	$p$ -valor pre vs post
$k$	36.0560 ± 1.7340	35.1920 ± 1.3287	37.6330 ± 5.8392	0.2561	<b>0.0366</b>
$K_{den}$	3.3150·10 <sup>-3</sup> ± 1.5900·10 <sup>-4</sup>	3.2350·10 <sup>-3</sup> ± 1.2200·10 <sup>-4</sup>	3.4600·10 <sup>-3</sup> ± 5.6700·10 <sup>-4</sup>	0.2561	<b>0.0366</b>
$\overline{C_w}$	0.2282 ± 0.0108	0.2226 ± 0.0373	0.2385 ± 0.0373	0.2462	<b>0.0400</b>
$Mod$	0.1211 ± 0.0048	0.1213 ± 0.0056	0.1181 ± 0.0082	0.1669	0.9405
$L_w$	0.7547 ± 0.0118	0.7606 ± 0.0090	0.7440 ± 0.0397	0.2561	<b>0.0366</b>
$Eff$	0.2570 ± 0.0122	0.2514 ± 0.0101	0.2674 ± 0.0402	0.2759	0.0569
$r$	-0.0068 ± 1.8845 10 <sup>-13</sup>	-0.0068 ± 3.2380 10 <sup>-13</sup>	-0.0068 ± 2.5506 10 <sup>-13</sup>	0.9566	0.5503
$\hat{k}$	0.9991 ± 0.0005	0.9990 ± 0.0003	0.9981 ± 0.0023	0.0736	0.6012
$\widehat{K}_{den}$	0.9991 ± 0.00048	0.9990 ± 0.0003	0.9981 ± 0.0023	0.0736	0.6012
$\hat{C}$	0.9996 ± 0.00022	0.9996 ± 0.0001	0.9992 ± 0.0016	0.0927	0.8813
$\widehat{Mod}$	1 ± 5.2199 10 <sup>-6</sup>	1 ± 5.3609 10 <sup>-6</sup>	1 ± 5.5707 10 <sup>-6</sup>	0.1783	0.1692
$\hat{L}$	1,0004 ± 5.8621 10 <sup>-4</sup>	1,0002 ± 5.6018 10 <sup>-4</sup>	1,0001 ± 2.7003 10 <sup>-4</sup>	<b>0.0492</b>	0.6012
$\widehat{Eff}$	1 ± 6.0274 10 <sup>-16</sup>	1 ± 7.4867 10 <sup>-16</sup>	1 ± 1.0025 10 <sup>-15</sup>	0.3051	0.5559
$\hat{r}$	1 ± 2.3854 10 <sup>-11</sup>	1 ± 2.9761 10 <sup>-11</sup>	1 ± 2.6606 10 <sup>-11</sup>	0.4943	<b>0.0187</b>

**Tabla 6.1.** Valores para los distintos parámetros (media ± desviación estándar) para cada uno de los grupos y los  $p$ -valores correspondientes.

# Capítulo 7: Discusión y Conclusiones

7.1 Introducción.....	79
7.2 Discusión.....	81
7.3 Conclusiones.....	84
7.4 Líneas futuras de investigación .....	85



## **7.1 Introducción**

La depresión es un trastorno del ánimo o problemas de comportamiento que hace que la persona que lo sufre padezca dolores, tanto físicos como psíquicos, por lo que interfiere en la vida diaria del paciente. Por ello, en este TFG se han empleado diversos parámetros de red calculados a partir de la coherencia como medida de conectividad para estudiar la actividad MEG espontánea de pacientes depresivos pre y post tratamiento y sujetos sanos de control. Lo que se pretende es caracterizar la enfermedad de la depresión para tratar de obtener una ayuda para el diagnóstico de la misma y caracterizar la evolución de la enfermedad después de un tratamiento farmacológico.

En este capítulo, se van a discutir todos los resultados obtenidos para los distintos parámetros de red, con el fin de analizar la actividad cerebral en los pacientes con depresión antes y después del tratamiento y en los sujetos de control. Se van a comparar todos los resultados para tratar de discernir si alguno de los parámetros nos permite distinguir a un grupo de otro o si pueden ofrecer alguna característica propia de la enfermedad o de su mejoría tras llevar a cabo un tratamiento.

Después de discutir los resultados obtenidos, se mostrarán las conclusiones más importantes a las que ha dado lugar este TFG y, para finalizar, se plantearán una serie de posibles líneas futuras de investigación.

## **7.2 Discusión**

En este estudio se ha analizado la actividad MEG espontánea de 20 enfermos diagnosticados con depresión, sobre los que se han realizado dos registros –uno antes y otro después de un tratamiento– y de 18 sujetos sanos de control. A partir de estos datos se ha calculado la coherencia entre los 148 canales de los que consta el dispositivo de registro y, posteriormente, se ha realizado el análisis mediante teoría de grafos calculando los parámetros de red más importantes.

Existen numerosos estudios previos a partir de registros EEG realizados en pacientes con depresión y sujetos de control en relación a la potencia, dividiendo el espectro en bandas de frecuencia. Los estudios de (Brenner *et al.*, 1986) y (John *et al.*, 1988) muestran una disminución de la potencia relativa en la banda Delta de frecuencias (1 – 3 Hz), mientras que por el contrario el estudio de (Knott *et al.*, 1987) muestra un aumento de la potencia relativa en esta banda. En las bandas Theta y Alpha (4 – 7 Hz y 8 – 12 Hz respectivamente), el estudio de (John *et al.*, 1988) presenta un aumento de la potencia relativa. En la banda Alpha también se experimenta un aumento de la potencia relativa en los estudios de (Schaffer *et al.*, 1983), (von Knorring *et al.*, 1983), (Brenner *et al.*, 1986) y (John *et al.*, 1988). Por último, en la banda Beta

(12 – 30 Hz), los estudios de (Flor-Henry *et al.*, 1979), (Kemali *et al.*, 1981) y (Knott *et al.*, 1987) muestran un aumento de la potencia relativa. Por el contrario, el estudio de (Brenner *et al.*, 1987) muestra una disminución de la potencia relativa en esta banda.

En general la mayoría de estudios muestran una disminución de la potencia relativa en las bandas bajas de frecuencias y un aumento en las bandas superiores del espectro con la enfermedad de la depresión en comparación con los controles. De este modo, se puede hablar de que existe una aceleración del espectro en los pacientes patológicos, lo que sugiere una disminución de la conectividad entre canales para la enfermedad de la depresión y por lo tanto los valores de coherencia serán menores para los enfermos en comparación con los controles.

Comparando las matrices de coherencia obtenidas para cada uno de los grupos de estudio se puede ver que el grupo de pacientes con depresión pre-tratamiento tiene unos valores menores que el grupo de control. En cuanto a los pacientes después del tratamiento, se obtuvieron valores mayores para la mayoría de las conexiones entre nodos que antes del tratamiento.

En cuanto a la complejidad cerebral en pacientes con depresión, un estudio previo sobre los cambios provocados por la depresión y los tratamientos antidepressivos encontró que los valores de complejidad de Lempel-Ziv (LZC) eran mayores en pacientes con depresión (Li *et al.*, 2008) y que disminuían con el tratamiento (Méndez *et al.*, 2012). Otro estudio con registros EEG demostró que la entropía promedio global era mayor en los enfermos con depresión que en los controles y se reducía ligeramente durante el tratamiento (Thomasson *et al.*, 2000).

En términos de redes complejas, esto podría traducirse como una mayor desconexión entre los nodos, ya que al tener una complejidad mayor, las señales registradas en cada uno de los sensores van a ser más aleatorias (menos predecibles).

Para el único parámetro que mide la desconexión de la red – la longitud de camino promedio – se obtienen valores mayores para los pacientes pre-tratamiento que para los controles, tanto antes como después de la normalización. Por el contrario, se puede ver como para los parámetros que miden la conexión de los nodos de la red (grado del nodo, densidad, coeficiente de agrupamiento, modularidad y eficiencia) se obtienen siempre valores menores para los pacientes pre-tratamiento que para los controles, tanto antes como después de la normalización.

Un estudio reciente, (Bachmann *et al.*, 2013), ha utilizado otras medidas para tratar de detectar la depresión a partir de los registros EEG. Estas medidas son el Índice de Asimetría Espectral (SASI, *Spectral Asymmetry Index*) y la Dimensión Fractal de Higuchi (HFD, *Higuchi's Fractal Dimension*).



Los resultados obtenidos en (Bachmann *et al.*, 2013) muestran valores de SASI positivos para los pacientes y negativos para los controles, existiendo diferencias significativas en la mayoría de los canales EEG. Por otra parte, también se muestra un aumento del valor de HFD en los sujetos enfermos, siendo estadísticamente significativo en todos los canales. Debido a estas medidas, el artículo expone que se llega a alcanzar una precisión diagnóstica del 85%, mejorando así la precisión del estudio previo de (Hosseinifard *et al.*, 2013) que se encontraba en el 76.6%.

En cuanto a las zonas afectadas, varios estudios han demostrado que la depresión produce una disminución del metabolismo de los lóbulos frontales y zonas de hipoperfusión de los mismos lóbulos, además de provocar un mal funcionamiento del lóbulo temporal (Marquet, 2010) y una disfunción del área prefrontal (Gómez, 2008), pero no altera la zona occipital.

Además de esto, gracias a un estudio que calcula la coherencia inter-hemisferios a partir de los registros EEG, se puede ver que para los pacientes depresivos se obtienen valores de coherencia entre ambos hemisferios menores en todos los pares de electrodos que para los sujetos de control. La coherencia de los datos nos puede indicar qué áreas del cerebro están relacionadas en el trabajo conjunto. De esta forma los sujetos depresivos tendrían una mayor desconexión entre ambos hemisferios cerebrales (Knott *et al.*, 2001).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de los estudios previos, ya que podemos ver en los *topoplots* de los *p*-valores que las diferencias, aunque no son significativas, se producen en las zonas occipital y temporal izquierda para la mayoría de los parámetros de red estudiados.

Existen actualmente algunos artículos que emplean el análisis de teoría de grafos para estudiar las alteraciones en la actividad cerebral producidas por algunas enfermedades y ayudar a su diagnóstico, pero ninguno acerca de la enfermedad de la depresión. El más destacado es 'Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease' (Stam *et al.*, 2009), en el que se estudia la actividad cerebral en la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad está muy estudiada y sus principales características son una lentificación del espectro (las frecuencias bajas presentan unas potencias mayores para los enfermos), una disminución de la irregularidad en los registros y un aumento de la distancia con respecto a otros canales, lo que sugiere una disminución de la conectividad para la EA. Los resultados de este artículo muestran unos valores menores para el coeficiente de *clustering* en los enfermos, tanto antes como después de normalizar. Por el contrario, se muestran unos valores mayores para la longitud de camino promedio en los enfermos, pero después de realizar la normalización se obtienen unos valores menores.

Nuestro estudio está en consonancia con este, ya que muestra un coeficiente de *clustering* menor para los pacientes pre-tratamiento que para los controles, tanto antes como después de la normalización. Mientras que, por el contrario, la longitud de camino promedio es mayor para los pacientes pre-tratamiento que para los controles.

Hasta el momento, todos los estudios realizan un análisis comparativo de pacientes con depresión y sujetos sanos de control, pero no realizan un análisis de la evolución de los pacientes cuando éstos se someten a un tratamiento, a excepción del trabajo de (Méndez *et al.*, 2012). En este TFG se ha analizado la evolución de los pacientes con el tratamiento, comparando dos registros MEG realizados a los enfermos, uno antes y otro después de un tratamiento durante 6 meses con el suministro de 30 mg de mirtazapina al día.

En cuanto a la evolución de los pacientes, si observamos los *boxplots* de los parámetros que miden la conexión de la red sin normalizar – el grado del nodo, la densidad, el coeficiente de agrupamiento, la modularidad y la eficiencia –, se obtienen valores inferiores para los post que para los pre-tratamiento, lo que a priori no es esperable. Esto puede ser debido a varias razones, entre las que cabe destacar algunas como que el cerebro de los pacientes reaccione en contra del tratamiento, el tratamiento no sea efectivo, o simplemente que los registros fueron tomados sin seguir el mismo protocolo. Después de realizar la normalización de estos parámetros la tendencia de los mismos cambia y se pasan a obtener valores superiores para los post que para los pre-tratamiento.

Con la longitud de camino promedio ocurre algo parecido, ya que antes de normalizar, se obtienen valores superiores para los pacientes post-tratamiento, lo que a priori no es esperable. Después de realizar la normalización, esta tendencia cambia y se obtienen valores de longitud de camino promedio normalizadas menores para los pacientes después del tratamiento, con lo que se acercan a los controles.

### **7.3 Conclusiones**

Como hemos visto, existen numerosos estudios basados en potencias relativas de EEG para analizar las dinámicas cerebrales en la depresión. En cambio, no se ha llevado a cabo ninguna investigación estudiando el cerebro como una red compleja de nodos interconectados para caracterizar la enfermedad, por lo que podemos decir que se trata de un estudio pionero en este tipo de análisis. A su vez, también se puede considerar innovador en cuanto a la señal biomédica utilizada, dado que la mayoría de los estudios previos cuantifican la actividad eléctrica del cerebro mediante la EEG, y en este TFG se estudia la actividad electromagnética del cerebro mediante la MEG.

Las poblaciones de estudio son muy similares por lo que no se pueden establecer diferencias significativas con prácticamente ninguno de los parámetros calculados pero podemos observar que la evolución de los mismos está en consonancia con los estudios previos.

Descriptivamente, se puede decir que con la evolución de la enfermedad de la depresión se produce una disminución de la coherencia entre los canales MEG. Esto provoca una desconexión de los nodos de la red y, por lo tanto, los parámetros que miden la conexión de la red (como lo son el grado del nodo, la densidad, el coeficiente de agrupamiento, la modularidad y la eficiencia) disminuyen con la enfermedad y los parámetros que miden la desconexión de la red (como la longitud de camino promedio) aumentan con la enfermedad.

Hemos visto como gracias a la normalización, se han obtenido unos valores para todos los parámetros independientes del tamaño de la red y que se acercan a un comportamiento idóneo de los pacientes con el tratamiento, ya que como vemos en los diferentes *boxplots* la tendencia de los pacientes post-tratamiento es la de alejarse de los pacientes antes del tratamiento y acercarse a los controles.

#### **7.4 Líneas futuras de investigación**

En este TFG se ha analizado la actividad MEG espontánea en enfermos con depresión antes y después de un tratamiento farmacológico y en sujetos de control sanos mediante el empleo de una medida de conectividad, en este caso la coherencia, y de parámetros de red calculados a partir de la misma.

Estos métodos de análisis han sido aplicados sobre los registros MEG de 20 enfermos diagnosticados con depresión antes y después de someterse a seis meses de tratamiento con 30 mg de mirtazapina al día y 18 sujetos sanos de control. En futuras investigaciones debería de ampliarse el número de sujetos de estudio con el fin de obtener resultados que puedan proporcionar mayores diferencias a la hora de determinar el grado de depresión de un enfermo. También se deberían separar las poblaciones en función del sexo, ya que se ha visto que el sexo es un factor significativo en la depresión, y se podría analizar el efecto de otros tratamientos o fármacos diferentes al analizado en este estudio.

Otro punto importante en la investigación, sería someter a un tratamiento con una sustancia placebo a los pacientes para ver cómo varía su actividad MEG espontánea y tener así un mayor conocimiento del efecto que provoca el tratamiento en la actividad cerebral.

Sería interesante emplear otra medida de conectividad y similitud a partir de la cual calcular los parámetros de red y obtener las matrices de adyacencia. Sería posible construir estas matrices a partir del cálculo de distancias entre las señales registradas en cada sensor MEG, como pueden ser la distancia Euclídea, la distancia de Wootters, la distancia de Hellinger, la distancia de Kullback-Leiber o la distancia de Jensen.

Los resultados de alguno de los parámetros calculados son un promedio de los 148 sensores MEG, obteniendo así un único valor para toda la red cerebral, por lo que una línea interesante de investigación sería dividir la red en regiones y obtener un parámetro para cada región. Típicamente, los sensores MEG se dividen en cinco regiones: anterior, central, lateral izquierda, lateral derecha y posterior (Méndez *et al.*, 2012).

Además, para realizar un análisis exhaustivo de las características espectrales de los registros, se puede llevar a cabo este tipo de análisis basado en la conectividad y la teoría de grafos dividiendo el espectro en las bandas de frecuencia clásicas:  $\delta$  (0.5–4 Hz),  $\theta$  (4-8 Hz),  $\alpha$  (8-13 Hz),  $\beta_1$  (13-19 Hz),  $\beta_2$  (19-30 Hz) y  $\gamma$  (30-70 Hz).

En resumen, en este TFG se han estudiado distintos parámetros de red para describir las alteraciones provocadas por la depresión y por el tratamiento farmacológico en la actividad MEG espontánea. Algunos parámetros sí que han mostrado cambios significativos en la actividad cerebral, aunque, dado que las poblaciones de estudio son muy similares y disponemos de pocos pacientes, este trabajo solo se trata de un primer paso en el tratamiento de señales biomédicas para llevar a cabo un análisis del cerebro como una red neuronal compleja de nodos interconectados.

# Capítulo 8: Bibliografía

## 8.1 Bibliografía

American Psychiatric Association. 1996, 'DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales' *Barcelona: Masson*.

Asberg, M, Thorén, P, Träskman, L, Bertilsson, L & Ringberger, V. 1976, 'Serotonin depression. A biochemical subgroup within the affective disorders?' *Science*, vol. 191, pp. 478 – 480.

Ayuso, JL & Saiz, J. 1987, 'La depresión desde la perspectiva psicobiológica' *Madrid: Jarpyo*.

Bachmann, M, Lass, J, Suhhova, A & Hinrikus, H. 2013, 'Spectral Asymmetry and Higuchi's Fractal Dimension Measures of Depression Electroencephalogram' *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2013.

Besthorn, C, Förstl, H, Geiger-Kabish, H, Sattel, H, Gasser, T & Schreiter-Gasser U. 1994, 'EEG coherence in Alzheimer disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 90, pp. 242 – 245.

Bonne, O, Shapira, B & Lerer, B. 1996, 'Hipoperfusión cerebral en pacientes deprimidos residentes a fármacos, determinada por SPECT – TC - HMPAO' *Laboratorio de Psiquiatría Biológica, Centro Médico de la Universidad Hebrea Hadassah, Jerusalén, Israel*.

Brenner, RP, Ulrich, RF, Spiker, DG, Scwabassi, RJ, Reynolds, CF, Marin, RS & Boller, F, 1986. 'Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects' *EEG Clinical Neurophysiology*, vol. 64, pp. 483 – 492.

Bullmore, E & Sporns, O. 2009, 'Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems', *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, pp. 186 – 198.

Challis, RE & Kitney, RI. 1991, 'Biomedical signal processing (in four parts). Part 3: the power spectrum and coherence function', *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 29, pp. 225 – 241.

Cohen, A. 2000, 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis' *The Biomedical Engineering Handbook*, pp. 52 – 54.

- Costa, LF, Rodrigues, FA, Travieso, G & Villas Boas PR. 2008, 'Characterization of Complex Networks: A Survey of measurements' *Advances in Physics*, vol. 1, pp. 167 – 242.
- Evans, DL, Charney, DS & Lewis, L. 2007, 'Depresión y trastornos bipolares: guía para el médico' *Barcelona: Masson*.
- Feldt, S, Bonifazi, P & Cossart, R. 2011, 'Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights' *Trends in Neurosciences*, vol. 34, pp. 225 – 236.
- Flor-Henry, P, Koles, ZI, Howarth, BC & Burton, L, 1979. 'Neurophysiological studies of schizophrenia, mania and depression' *Hemisphere Asymmetries of Function in Psychopathology. Amsterdam: Elsevier*, pp. 189 – 222.
- Froján, MX. 2006, 'Tratando depression: guía de actuación para el tratamiento psicológico' *Madrid: Pirámide*.
- Furuyashiki, T, Deguchi, Y. 2012, 'Roles of altered striatal function in major depression' *Brain Nerve*, vol. 64, pp. 919 – 926.
- Gastó, C, Navarro, V & Serra, M. 2006, 'Valor pronóstico de las técnicas de neuroimagen en la depresión' *Informaciones Psiquiátricas*, vol. 184.
- Gasull, V. 2006, 'Etiopatogenia' *Semergen*, vol. 32, pp. 6 – 10.
- Gómez, C. 2008, 'Psiquiatría clínica. Diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos' *Editorial Médica Panamericana*.
- Gómez, C. 2009, 'Tesis Doctoral: Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de alzheimer'. *Universidad de Valladolid*.
- Hämäläinen, M & Hari, R. 1993, 'Magnetoencephalography-theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain' *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, pp. 413 – 497.
- Hamilton, M. 1967 'Development of a rating scale for primary depressive illness'. *British Journal of Social Psychology*, vol. 6, pp. 278 – 296.
- Hayes, MHJ & Patterson, DG. 1921, 'Experimental development of the graphic rating method' *Psychological Bulletin*, vol. 19, pp. 98 – 99.
- Hari, R 2005, 'Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions,' *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical*

*Applications, and Related Fields, 5<sup>a</sup> edn., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1165 – 1197.*

Hosseini-fard, B, Moradi, MH & Rostami, R. 2013, 'Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal' *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 109, pp. 339 – 345.

Jobson, JD. 1999 'Applied Multivariate Data Analysis' *Springer Texts in Statistics*, vol. I.

John, ER, Pritchep, L, Ahn, H, Easton, P, Fridman, J & Kaye, H, 1988. 'Neurometrics: Computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions' *Science*, vol. 239, pp. 162 – 169.

Kaiser, M. 2011, 'A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks', *NeuroImage*, vol. 57, pp. 892 – 907.

Kendler, KS & Gardner, CO. 2001, 'Monozygotic twins discordant for major depression: a preliminary exploration of the role of environmental experiences in the etiology and course of illness' *Psychological Medicine*, vol. 31, pp. 411 – 423.

Knott, V, Mohoney, C, Kennedy, S & Evans, K. 2001, 'EEG power frequency, asymmetry and coherence in male depression' *Psychiatry Research*, vol. 106, pp. 123 – 140.

Leung, CC & Chau HF, 2007. 'Weighted assortative and dissortative networks model' *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 378, pp. 591 – 602.

Li, Y, Tong, S, Liu, D, Gai, Y, Wang, X, Wang, J, Qiu, Y & Zhu, Y, 2008. 'Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression' *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, pp. 1232–1241.

Locatelli, T, Cursi, M, Liberati, D, Franceschi, M & Comi, G. 1998, 'EEG coherence in Alzheimer's disease'. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, pp. 229 – 237.

Maestú, C, Gómez-Utrero, E, Piñeiro, R & Sola, RG. 1999, 'Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia', *Revista de Neurología*, vol. 28, pp. 1077 – 1090.

Marquet, J. 2010, 'Neuroimágenes en psiquiatría' *Interpsiquis*.

Martí, J. 1988, 'Medidas en el sistema nervioso y muscular' *Introducción a la Bioingeniería. Marcombo Boixareu, Barcelona*, pp. 103 – 116.

Méndez, MA, Zuluaga, P, Rodríguez-Palancas, A, Hornero, R, Gómez, C, Escudero, J, Ortiz, T & Fernández, A. 2012, 'Complexity analysis of spontaneous brain activity:

- effects of depression and antidepressant treatment' *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, pp. 636 – 643.
- OCU. 2004, 'Depresión: diagnóstico, tratamiento y prevención' *Madrid*.
- Perera, TD, Park, S, Nemirovskaya, Y. 2008, 'Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment' *Neuroscientist*, vol. 14, pp. 326 – 338.
- Poza, J. 2008, 'Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer'. *Universidad de Valladolid*.
- Roach, BJ & Mathalon, DH. 2008, 'Event-Related EEG Time-Frequency Analysis: An Overview of Measures and An Analysis of Early Gamma Band Phase Locking in Schizophrenia' *Schizophrenia Bulletin*, vol. 34, pp. 907 – 926.
- Risch, SC, Kalin, NH & Janowsky, DS. 1981, 'Cholinergic challenges in affective illness: behavioral and neuroendocrine correlates' *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 1, pp. 186 – 192.
- Rubinov, M & Sporns, O. 2010, 'Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations', *NeuroImage*, vol. 52, pp. 1059 – 1069.
- Schaffer, CE, Davidson, IU & Saron C, 1983. 'Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects'. *Biological Psychiatry*, vol. 18, pp. 753 – 762.
- Sheline, YI, Sanghavi, M, Mintun, MA *et al.* 1999, 'Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression', *Journal of Neuroscientist*, vol. 19, pp. 5034 – 5043.
- Simon, O. 1983, 'Electroencefalografía. Introducción y atlas' *Salvat, Barcelona*.
- Stam, CJ, de Haan, W, Daffertshofer, A, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JPA, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P. 2009, 'Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease' *Brain*, vol. 132, n.º 1, pp. 213 – 224.
- Stam, CJ. 2010, 'Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: A complex networks perspective' *International Journal of Psychophysiology*, vol. 77, pp. 186 – 194.
- Stam, CJ & van Straaten, ECW. 2012, 'The organization of physiological brain networks' *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, pp. 1067 – 1087.



- Sternickel, K & Braginski, AI. 2006, 'Biomagnetism using SQUIDs: status and perspectives' *Superconductor Science and Technology*, vol. 19.
- Thomasson, N, Pezard, L, Boyer, P, Reanult, B & Martinerie, J. 2000, 'Nonlinear EEG changes associated with clinical improvement in depressed patients' *Nonlinear Dynamics Psychology and Life Sciences*, vol. 4, pp. 203 – 218.
- Tsuang, MT & Simpson, J. 1980, 'The Iowa Structured Psychiatric Interview: Rationale, reliability and validity' *Acta Psychiatr Scan*, vol. 283.
- Tukey, JW. 1977, 'Box and whisker plots' *MA: Addison-Wesley*, pp. 39 – 43.
- von Knorring, L, Perris, C, Goldstein, L, Kemali, D, Monakhov, K & Vacca, L, 1983. 'Intercorrelations between different computer-based measures of the EEG alpha amplitude and its variability over time and their validity in differentiating healthy volunteers from depressed patients'. *Advances in Biological Psychiatry*, vol. 13, pp. 172 – 181.
- Vrba, J & Robinson, SE 2001, 'Signal Processing in Magnetoencephalography', *Methods*, vol. 25, n.º 2, pp. 249 – 271.
- Wilcoxon, F. 1945 'Individual Comparisons by Ranking Methods' *Biometrics*, vol. 1, pp. 80 – 83.
- Willner, P. 1983, 'A conceptual framework for psychobiological synthesis' *Biological Psychiatry*, vol. 18, pp. 1447 – 1450.
- Web Instituto Nacional de Salud de Mental, [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov). Última visita: 28 abril 2014.
- Web World Federation for Mental Health, <http://wfmh.com/>. Última visita: 28 abril 2014.
- World Federation for Mental Health. 2012, 'Depression: a global crisis'.



# Apéndice A

## Siglas.

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

EEG: Electroencefalografía (*Electroencephalography*).

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

ft: femto-Tesla.

GIB: Grupo de Ingeniería Biomédica.

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

HFD: Dimensión Fractal de Higuchi (*Higuchi's Fractal Dimension*).

ICA: Análisis de Componentes Independientes (*Independent Component Analysis*).

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

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

MEG: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).

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

OMS: Organización Mundial de la Salud.

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

rf: Radio frecuencia.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RMNf: Resonancia Magnética Nuclear funcional.

SASI: Índice de Asimetría Espectral (*Spectral Asymmetry Index*).

SD: Desviación estándar (*Standard Deviation*).

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

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

T: Tesla.

WFMH: Federación mundial para la salud mental (*World Federation for Mental Health*).

# Apéndice B

## Presupuesto.

### Ejecución material.

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

### Gastos generales.

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

### Beneficio industrial.

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

### Material fungible.

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

## **Honorarios del proyecto.**

450 horas a 30 € la hora .....13500 €

**Subtotal de proyecto..... 15396.18 €**

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

21% del subtotal del proyecto.....3233.20 €

**Total de proyecto..... 18629.38 €**

El total del presupuesto asciende a:

DIECIOCHO MIL SEISCIENTOS VEINTINUEVE EUROS CON TREINTA Y OCHO  
CÉNTIMOS DE EURO.

En Valladolid, 9 de julio de 2014.

Fdo: Saúl José Ruiz Gómez