

**Projecte Final d'Estudis
MÀSTER
EN
ENGINYERIA BIOMÈDICA**

EB

**EVALUACIÓN DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL
BAJO FÁRMACOS MEDIANTE ANÁLISIS NO
LINEAL DEL EEG.**

Barcelona, 05 de marzo del 2009

Autor: Naira Pilar Martínez Vera
Director: Joan Francesc Alonso López
Tutor: Miguel Ángel Mañanas Villanueva

Realitzat a: Departament d'Enginyeria de Sistemes,
Automàtica i Informàtica Industrial

RESUMEN

El análisis del EEG se ha convertido en una técnica de gran utilidad para la detección de interacciones funcionales entre diversas áreas corticales durante la terapia con fármacos. Se conoce el efecto de algunos fármacos sobre parámetros espectrales calculados en señales EEG univariable, pero su efecto en las interacciones entre las áreas cerebrales no es del todo conocido. Tradicionalmente, tanto la coherencia como la correlación han sido los métodos principales para el estudio del grado de conectividad funcional entre las áreas cerebrales y los cambios asociados a los efectos psicofisiológicos de fármacos, pero únicamente tienen en cuenta dependencias lineales entre señales EEG.

En el presente proyecto se ha diseñado y aplicado algoritmos para el cálculo de la Entropía Condicional Cruzada Corregida en señales electroencefalográficas, con el objetivo principal de evaluar la idoneidad y el rendimiento de esta técnica para el análisis de la conectividad funcional en el cerebro en sujetos sometidos en terapia farmacológica.

El principal objetivo del proyecto consiste en definir y obtener nuevos índices capaces de facilitar información relacionada con los cambios en el acoplamiento entre las regiones cerebrales durante la vigilia tras la administración de fármacos. El análisis de la conectividad mediante técnicas no lineales puede proporcionar información valiosa sobre sus efectos psicofarmacológicos sobre las áreas cerebrales.

Esta memoria describe brevemente la fisiología básica necesaria para comprender el origen de la señal EEG, así como las raíces históricas y las características básicas de esta señal electrofisiológica, para a continuación revisar brevemente los antecedentes y el estado actual del análisis sobre conectividad cerebral, y presentar las hipótesis que sustentan su aplicación en el campo de los estudios farmacológicos.

En el apartado de metodología se describe con detalle la base de datos utilizada y el cálculo y aplicación de la técnica no lineal seleccionada: la entropía condicional. A partir de las funciones obtenidas se extraen variables que caracterizan la conectividad o acoplamiento entre señales, y que finalmente, como se describe en el capítulo de resultados, han permitido diferenciar la actividad cerebral tras la administración de una única dosis de alprazolam, abriendo el camino para futuros estudios basados en esta metodología en el terreno de la conectividad cerebral.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
TABLA DE CONTENIDO	3
1. INTRODUCCIÓN A LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA	5
1.1. Fisiología Básica	5
1.2. Breve historia del EEG	7
1.3. El Sistema Internacional 10-20	8
1.4. Ritmos característicos del EEG	10
1.5. Conectividad Cerebral	11
1.5.1. Técnicas lineales	11
1.5.2. Técnicas no lineales	12
1.6. Estudio Farmacológico	13
1.6.1. Benzodiazepinas y Alprazolam	13
1.6.2. Ácido γ -amino butírico (GABA)	15
1.6.3. Descripción clínica de la ansiedad	16
2. METODOLOGÍA	17
2.1. Datos experimentales	17
2.1.1. Base de Datos	17
2.1.2. Preprocesado de artefactos	18
2.2. Cálculo y aplicación de la Entropía Condicional	18
2.2.1. Entropía Condicional (CE)	20
2.2.2. Entropía Condicional Cruzada (XCE)	21
2.2.3. Entropía Condicional Corregida (CCE) y Entropía Condicional Cruzada Corregida (XCCE)	22
2.2.4. Algoritmo Básico	24
2.2.5. Algoritmo Eficiente	27
2.3. Variables de Interés	28
2.4. Análisis Estadístico	31
3. RESULTADOS	33
3.1. Señales artificiales	33
3.1.1. Evaluación de la Entropía Condicional en Ruido Gaussiano.	33
3.1.2. Evaluación de la Entropía Condicional Cruzada en Oscilador AR y Oscilador Hénon.	34
3.2. Señales EEG reales	40
4. CONCLUSIONES	45

AGRADECIMIENTOS	47
APÉNDICE A.	49
APÉNDICE B.	52
BIBLIOGRAFÍA	55

1. INTRODUCCIÓN A LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA

1.1. FISIOLÓGÍA BÁSICA

Las neuronas son un tipo de células nerviosas que se encuentran en el encéfalo, médula espinal y ganglios nerviosos y que se comunican con otras neuronas o con otro tipo de células por medio de recepción de impulsos y transmisión de impulsos nerviosos.

Las neuronas se conectan entre ellas por medio de una unión discontinua llamada sinapsis que puede ser eléctrica o química.

En la sinapsis eléctrica una neurona transmite el potencial de acción a otra por medio del paso de iones a través de canales que unen neuronas estrechamente adheridas. Este tipo de sinapsis no utiliza secreciones de neurotransmisores y es más rápida que la sinapsis química, aunque tiene menos plasticidad.



Figura 1.1. Unión entre dos neuronas. Reproducido de Science Photo library.

En la sinapsis química las neuronas están separadas por un espacio de 20nm llamado hendidura sináptica. A la llegada de un impulso eléctrico en la membrana presináptica, los transmisores son liberados a la hendidura sináptica, después se unen a los receptores de la membrana postsináptica, abriendo canales de iones y cambiando el potencial de membrana. El que una sinapsis sea excitatoria o inhibitoria dependerá del tipo de iones que se canalizan en los flujos postsinápticos, que a su vez es función del tipo de receptores y neurotransmisores que intervienen en la sinapsis.

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo está dividido a su vez en el cerebro, tronco cerebral y cerebelo. El cerebro protegido por el cráneo, está encargado de funciones superiores como la cognición, las emociones, la memoria y el

aprendizaje. Se divide en dos hemisferios, derecho e izquierdo, ambos relacionados con las partes opuestas del cuerpo.

La sustancia blanca de cada hemisferio se encuentra por debajo de la corteza cerebral y está formada por axones mielinizados. La corteza cerebral, observada como sustancia gris, está formada por una red de cuerpos celulares. Se sitúa en la región superficial del cerebro que contiene muchas cisuras o pliegues entrantes para dar mayor área superficial.

Todas las entradas sensoriales alcanzan con el tiempo la corteza cerebral, donde algunas regiones parecen estar relacionadas específicamente con ciertas modalidades de información sensitiva junto con otras relacionadas específicamente con las funciones motoras. Existen otras muchas áreas que no son ni sensitivas ni motoras: son las llamadas áreas de asociación, que están involucradas en la integración de las distintas entradas para producir las respuestas de salida apropiadas y transmitir las a las neuronas motoras para controlar el organismo.

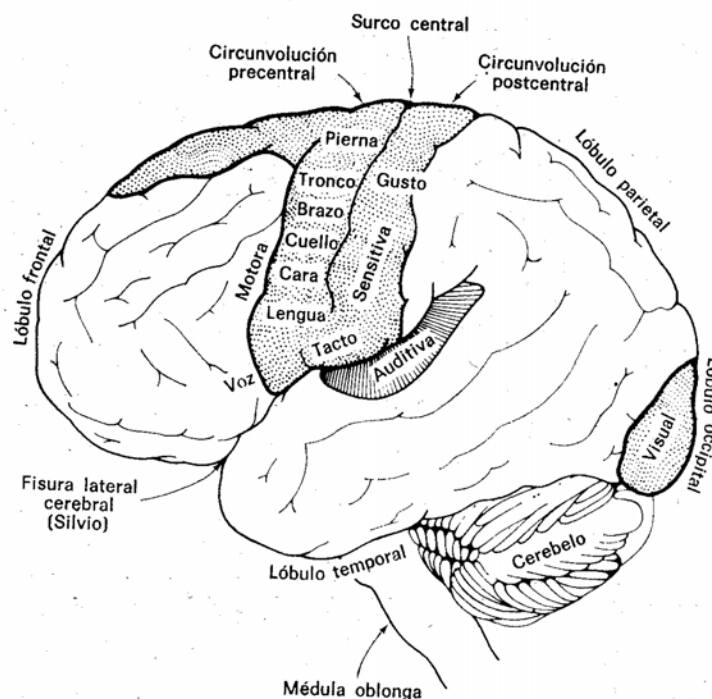


Figura 1.2. La corteza cerebral. Reproducido de Instrumentación Biomédica. Tema 5: Electroencefalografía. Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá.

El tejido nervioso presenta como una de sus funciones básicas la capacidad de generar potenciales eléctricos que son la base de la excitabilidad del organismo. Un fragmento de actividad cortical aislado presenta actividad eléctrica espontánea en donde ritmos rápidos se

superponen sobre ondas lentas. Entre una ráfaga y otra aparecen períodos de silencio eléctrico. Las ondas registradas son consecuencia de potenciales lentos que han sido originados por la suma entre sí de potenciales postsinápticos excitadores y potenciales postsinápticos inhibidores.

La actividad neuronal es consecuencia de las señales corticales. Para que se pueda registrar en el electroencefalograma (EEG) una actividad global mínima es preciso que las neuronas vecinas estén sincronizadas, así se podrá observar ondas mayores y más lentas cuanto mayor sea la sincronía entre neuronas. Por lo tanto, el EEG registra la actividad cerebral. Cada registro refleja la actividad de miles de neuronas en el cerebro, cuyo patrón de actividad cambia con el nivel de consciencia de la persona y la actividad cerebral.

Esta técnica tiene varias indicaciones como son: el diagnóstico de trastornos cerebrales (especialmente epilepsia), el estudio del sueño o la investigación del efecto de determinadas drogas en el cerebro con la finalidad de utilizar dichas drogas como fármacos.

1.2. BREVE HISTORIA DEL EEG

Luigi Galvani, en 1770, fue el primero que publicó sobre la existencia de “electricidad intrínseca animal”. Pero no fue hasta 1848 y 1849, cuando el alemán Emil du Bois Raymond, escribió un libro de dos volúmenes llamado “Investigaciones sobre la electricidad animal”. El científico inglés Richard Caton sostuvo la hipótesis de que los estímulos periféricos podían evocar respuestas eléctricas cerebrales focales. En su histórica publicación sobre actividad eléctrica cerebral en el *British Medical Journal* en 1875, fue el primero en observar la actividad eléctrica cerebral, continua y espontánea. Kaufman describió la existencia de dos periodos bioeléctricos durante la anestesia: el primero de aumento de potenciales (fase de excitación) y el segundo con disminución de los mismos (fase de depresión). Neminski, utilizando un galvanómetro de cuerda, describió por primera vez los distintos ritmos cerebrales captados en cerebros de perro de acuerdo con su frecuencia (10 a 15, 20 a 32 ciclos por segundo), definiendo dichas oscilaciones con el término de “electrocerebrograma”.

El padre del EEG humano fue Hans Berger, quien después de una prolongada serie de estudios, en 1924 efectuó el primer registro de las oscilaciones rítmicas del cerebro de un joven de 17 años utilizando electrodos de aguja y un galvanómetro de cuerda. En 1929 publicó su descubrimiento: actividad eléctrica cerebral espontánea en humanos, en donde se definieron por primera vez los

registros con el nombre de Electroencefalograma (reemplazando al electrocerebrograma que tenía dos raíces griegas por una raíz griega y otra latina). En 1930 designó con dos letras griegas

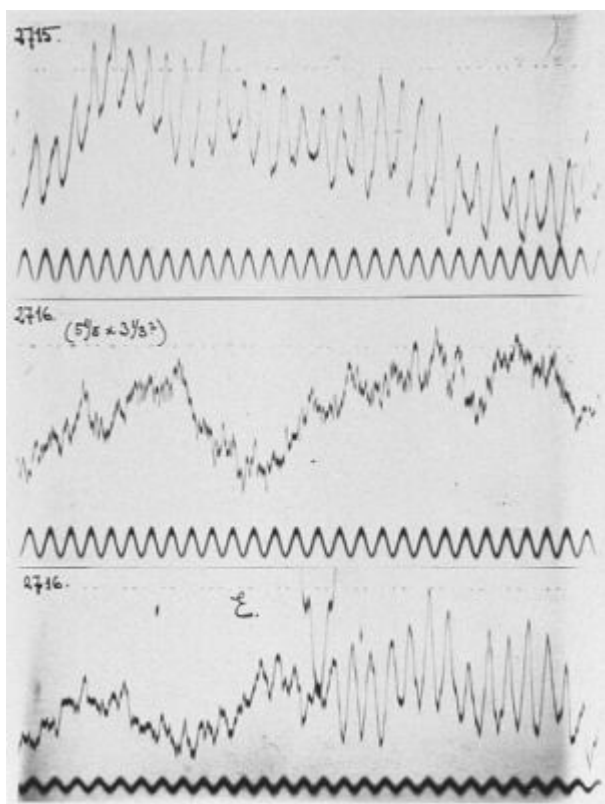


Figura 1.3 Electroencefalogramas de Hans Berger. Reproducido de [et al. Berger]

los dos tipos de oscilaciones que había observado desde el principio, las de mayor voltaje y menor frecuencia fueron llamadas ondas alfa y las de menor voltaje y mayor frecuencia ondas beta.

El primer registro de actividad eléctrica cerebral poniendo los electrodos en contacto directo con la corteza cerebral (electrocorticografía) fue llevado a cabo por Forester y Altenburger en 1935. El fisiólogo y electroencefalografista Alexander Forbes trabajó intensamente en las etapas iniciales de la amplificación con tubos de vacío, que fueron reemplazados en 1960 por transistores que mejoraron los registros gráficos y facilitaron los manejos computarizados de los electroencefalogramas.

1.3. EL SISTEMA INTERNACIONAL 10-20

La actividad bioeléctrica cerebral se puede medir sobre el cuero cabelludo con electrodos superficiales o con electrodos intracraneales (subdurales y de profundidad) que requieren de intervención quirúrgica para su colocación.

Se tiene que tener en cuenta que los electrodos, además de medir las señales corticales, miden señales adicionales como puede ser la actividad muscular o la corriente alterna del ambiente. Por tanto antes del procesado de la señal electroencefalográfica debe aplicarse un proceso de filtrado de artefactos.

En los registros monopolares o referenciales se toma la señal de cada uno de los electrodos independientemente de las los demás, comparando cada uno de éstos con un electrodo de

referencia. El electrodo de registro recibe el nombre de electrodo activo y el segundo cable de entrada al equipo se toma del electrodo de referencia. Este electrodo, teóricamente, debe estar a potencial cero pero en la práctica real se toman referencias próximas, como por ejemplo situando el electrodo de referencia en el mastoides, que es la apófisis temporal situada detrás y debajo de la oreja.

El sistema internacional 10-20 es el más utilizado actualmente, aunque hay varios sistemas como pueden ser los llamados Illinois, Montreal y Lennox. El sistema 10-20 fue elaborado para dar consistencia a las grabaciones electroencefalográficas y fue desarrollado para describir las localizaciones de los electrodos en la corteza cerebral. Las características más importantes que se consiguen con este sistema es el formato estándar para situar las medidas, el uso de terminología común y localizaciones anatómicamente correctas.

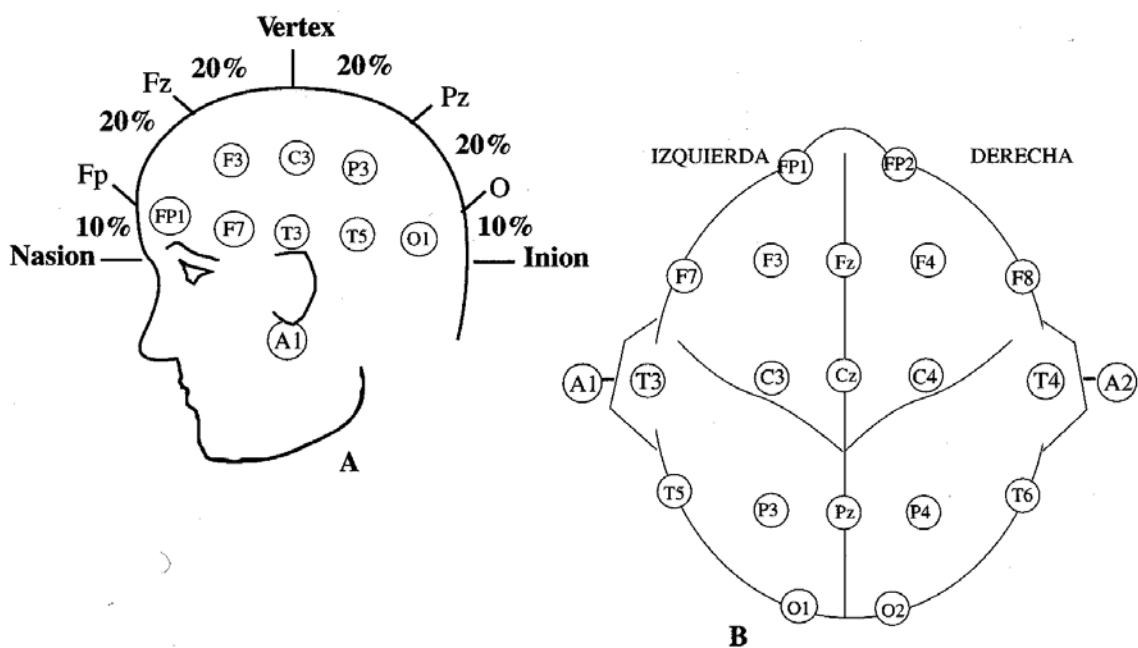


Figura 1.4. Sistema Internacional 10- 20: A. Vista Perfil; B. Vista Superior. Reproducido de Instrumentación Biomédica. Tema 5: Electroencefalografía. Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá.

Este sistema está basado en la relación entre la localización de un electrodo y el área del córtex cerebral que queda justo debajo de éste. Cada posición de un electrodo tiene una letra para identificar el lóbulo en el cerebro (F, T, C, P, O para Frontal, Temporal, Central, Parietal y Occipital respectivamente) y un número u otra letra para identificar la localización del hemisferio (los números pares 2, 4, 6, 8 se refieren al hemisferio derecho y los impares 1, 3,5, 7 al izquierdo).

La letra z se refiere a la posición del electrodo en la línea media y cuanto más pequeño es el número, más cerca está la posición del electrodo a dicha línea media o eje del cráneo. Como el tamaño de la cabeza es variable, la posición de los electrodos se define de manera relativa, es decir, éstos se encuentran a un 10 ó 20% de distancia de los puntos estándares (nasion, inion y vertex).

1.4. RITMOS CARACTERÍSTICOS DEL EEG

Las ondas del EEG poseen rangos de amplitudes (V) y frecuencias (Hz) diferentes dependiendo del tipo de actividad del cortex, del tipo de paciente y su estado de salud. Los ritmos normales se clasifican en ritmos delta, theta, alfa y beta (δ , θ , α y β) [Sörnmo et al. 2005], aunque otras veces no poseen unas formas concretas. Algunas enfermedades y estudios farmacológicos sí que se manifiestan en características del EEG [Basar et al. 1988].

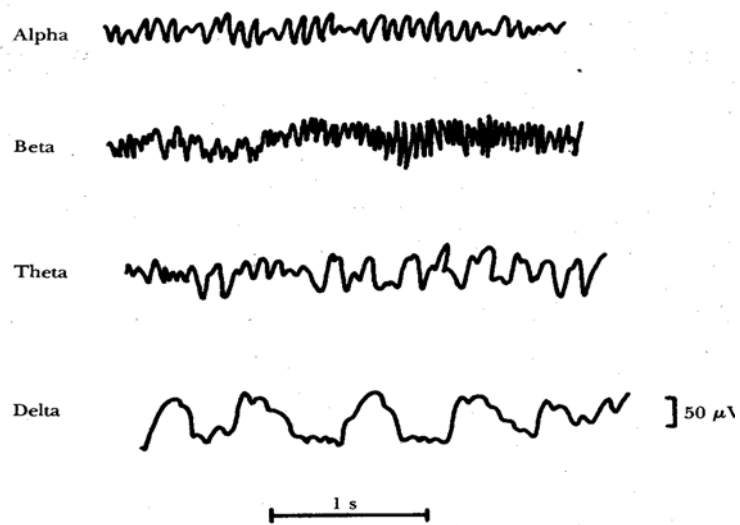


Figura 1.5. Ritmos normales en EEG. Reproducido de Instrumentación Biomédica. Tema 5: Electroencefalografía. Departamento de Electrónica. Universidad de Alcalá.

RITMOS	FRECUENCIAS (Hz)	REGISTRO	REGIÓN
Ondas δ	0,5 a 3,5	Sueño profundo, en la infancia primaria y en enfermedades orgánicas cerebrales graves.	Variable en función de la región afectada. En sueño, difusa.
Ondas θ	3,5 a 7,5	Infancia y adultos con stress emocional y frustración. Adormecimiento en adultos.	Zona temporal.
Ondas α	7,5-13	Sujetos normales despiertos en reposo y con los ojos cerrados.	Zona occipital.
Ondas β	13-35	Despierto en condiciones normales.	Regiones parietal, frontal y central.

Tabla 1.1 .Ondas electroencefalográficas.

1.5. CONECTIVIDAD CEREBRAL

Los fármacos psicotrópicos con efectos sobre el SNC pueden producir cambios en el EEG, sin embargo, los sistemas de detección y procesamiento de señal actuales no permiten obtener dichos cambios en ciertas situaciones, pacientes o fármacos. El diseño de experimentos apropiados permite la búsqueda de efectos farmacológicos presentes de forma espontánea o evocada en vigilia o sueño.

Como metodología clásica, en la literatura aparece un gran número de trabajos en los que se ha utilizado la cuantificación y la interpretación fisiológica de los cambios obtenidos en algunos parámetros espectrales (potencias absolutas, relativas, centroides y picos frecuenciales) para evaluar la influencia de los fármacos en la señal de EEG [Anderer et al. 1992]. Estos parámetros representan los ritmos frecuenciales de la señal EEG y por tanto, representan también los estados conductuales del paciente.

Para estudiar el grado de conectividad funcional que existe entre las áreas cerebrales y así obtener un índice de la dependencia lineal entre señales EEG para una determinada banda frecuencial, se utilizan métodos lineales como la correlación y la coherencia [Achermann et al. 1998]. En algunos fármacos, sin embargo, este índice de linealidad no contiene información sobre el cambio que el fármaco está provocando entre las regiones neuronales del paciente.

En la actualidad se utilizan nuevos métodos no lineales para conocer el efecto de los fármacos en las interacciones entre las áreas cerebrales, que pueden llegar a dar más información nueva o complementaria a la obtenida por medio de técnicas clásicas o de referencia.

A continuación se describen algunas de las técnicas más habituales.

1.5.1. Técnicas lineales

Correlación cruzada

La correlación cruzada expresa de forma cuantitativa el grado de similitud que tienen dos señales temporales en función del retardo entre ellas. Se suele utilizar para descubrir características de una señal desconocida mediante la comparación con otra conocida. Si las señales son idénticas, la correlación cruzada en ese instante tendrá un valor de uno, y si son completamente diferentes tendrá un valor de cero. Esta técnica se ha utilizado para analizar la

interacción entre señales electromiográficas y mecanomiográficas de músculos respiratorios [Mañanas et al. 2001, Semmler et al. 2004].

Coherencia espectral

La coherencia mide la correlación entre dos señales en función de la frecuencia. Está acotada entre 0 y 1: un valor de 1 implica correlación máxima y 0 mínima. La coherencia espectral, además, es uno de los métodos más utilizados para el análisis de la coordinación entre diferentes derivaciones de señales cerebrales, en EEG espontáneo [Tauscher et al. 1996c, Astolfi et al. 2005] y sobretodo en potenciales evocados [Weiss et al. 1996, Tauscher et al. 1996a, 1997, Miranda de Sá et al. 2001, Abraham et al. 2001, Frederick et al. 2004].

1.5.2. Técnicas no lineales

Información mutua cruzada

La Información Mutua Cruzada es una función estadística que proporciona una cuantificación de las componentes lineal y no lineal del acoplamiento entre variables y se basa en la entropía de Shannon. Evalúa las dependencias temporales en términos de transferencia de información.

Las interacciones, tanto lineales como no lineales, entre pares de señales han sido estudiadas en el sistema cardíaco y cardiorrespiratorio [Hoyer et al.1998c, Pompe et al.1998], para la evaluación del funcionamiento del sistema nervioso autónomo y su efecto sobre el sistema cardíaco [Di Riezo et al. 2001, Hoyer et al. 2005, 2006] y en el análisis de la coordinación de la musculatura respiratoria [Alonso et al. 2007].

Entropía condicional

La entropía condicional es una medida de entropía usada en teoría de la información que mide cuánta entropía residual tiene una variable aleatoria, cuando conocemos completamente una segunda variable aleatoria. En este sentido, puede considerarse una medida complementaria a la información mutua.

La entropía condicional ha sido utilizada en la evaluación de acoplamientos entre señales cardíacas como la variabilidad de ritmo cardíaco y la presión sanguínea [Porta et al. 1998, 1999, 2000, 2001].

Predicción no lineal

La predicción no lineal es una herramienta matemática que permite deducir puntos de una serie temporal en función de un cierto número de puntos o muestras anteriores, basándose en modelos no lineales que describen la serie temporal [Kanz et al. 1997].

Esta técnica ya ha sido utilizada, por ejemplo, para el estudio de la variabilidad del patrón respiratorio [Caminal et al. 2004].

1.6. ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Los estudios electrofarmacológicos permiten localizar las estructuras cerebrales en las que se desarrolla la acción preferente de un fármaco, como por ejemplo los ansiolíticos.

El fármaco ansiolítico ideal es aquel que alivia o suprime selectivamente el síntoma de la ansiedad sin producir sedación o sueño. La ansiedad es un síntoma frecuente en trastornos psiquiátricos del tipo que sea como psicótico, depresión, trastorno bipolar... La distinción etiológica es importante porque condiciona el tratamiento de la ansiedad con uno u otro tipo de fármacos.

1.6.1. Benzodiazepinas y Alprazolam

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos que actúan sobre el SNC con efectos sedantes, hipnóticos y ansiolíticos entre otros. Cada BZD específica surge por sustitución de radicales en diferentes posiciones de la misma estructura química. En concreto, en este proyecto se ha estudiado el efecto del Alprazolam del grupo de las Triazolobenzodiazepinas.

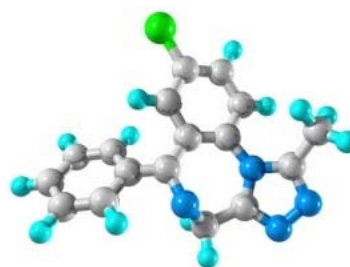


Figura 1.6. Molécula de Alprazolam. Fórmula Molecular: $C_{17}H_{13}N_4Cl$
Reproducido de Science photo library.

El efecto de las BZD sobre algunas variables espectrales calculadas a partir señales EEG monocanal ya es conocido. Habitualmente, decrecen las ondas α y se incrementan las ondas β (definidas desde 8 a 13 Hz y desde 14 a 30 Hz,

respectivamente) [Barbanoj et al. 1994, Romano et al. 2002, Fingelkurtset al. 2004, Sampaio et al. 2007].

Medicamento	Marcas registradas	Semivida de eliminación [metabolito activo]	Efectos centrales	Dosis aproximada equivalente
Alprazolam	Xanax, Trankimazin, Zamoprax, Xanor, Tafil, Alprox, Adax	7 – 15 horas	Ansiolítico	0.25mg, 0.5 mg, 1 mg ó 2mmg

Tabla 1.2 Características del Alprazolam.

Los receptores GABA-A están implicados en las acciones terapéuticas de las benzodiazepinas. Estos compuestos son capaces de facilitar a nivel farmacológico, electrofisiológico o bioquímico la transmisión gabaérgica. La unión del fármaco ansiolítico con el receptor GABA-A sensibiliza al receptor postsináptico a los efectos del GABA, mejora la neurotransmisión e inhibe aún más la actividad celular.

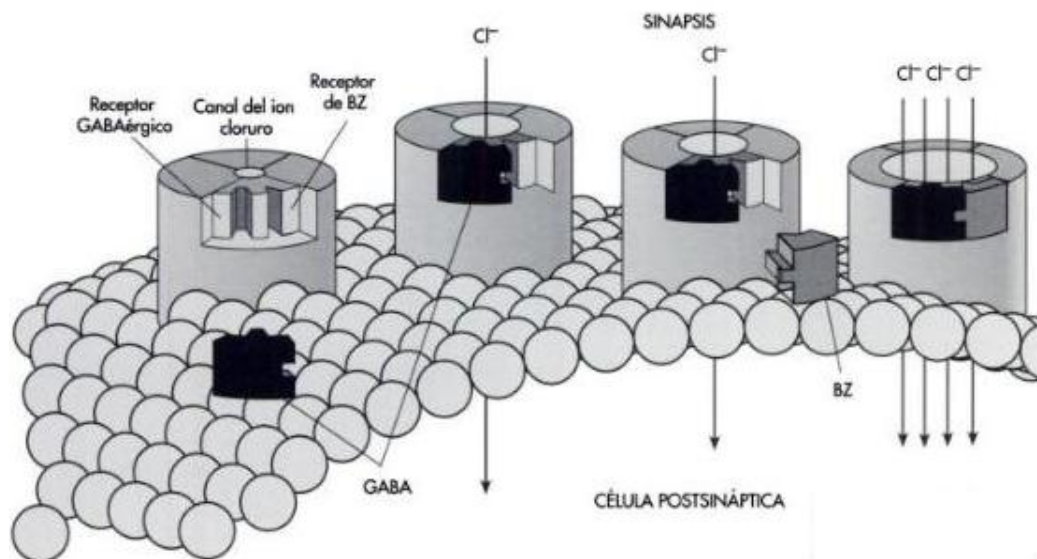


Figura 1.7. Efecto de las benzodiazepinas (BZ) en los receptores GABAérgicos. Cl⁻, Ión cloruro. Reproducido de página 265. Enfermería Psiquiátrica. Principios y Práctica. Gail W. Stuart; Michele T. Laraia. 8ª Edición. Elsevier Mosvi.

La región más sensible a la acción de las benzodiazepinas es el sistema límbico y dentro de él, el hipocampo y amígdala [Rudolph U et al. 2006]. La acción de las benzodiazepinas se puede extender fácilmente a otras áreas cerebrales: por una parte podría ser debido a la acción

hipocámpica y de las conexiones del hipocampo con otras estructuras cerebrales, y por otra, porque la selectividad en el hipocampo se mantiene sólo con las dosis más pequeñas, y basta que exista una acumulación de dicho fármaco original o de sus metabolitos activos para que comiencen a actuar en otros lugares.

1.6.2. Ácido γ -amino butírico (GABA)

Ciertos trastornos neurológicos están relacionados con los aminoácidos neurotransmisores del SNC que se dividen en dos grandes grupos: aminoácidos inhibidores (ej. GABA) que tienen una acción hiperpolarizante sobre las neuronas y aminoácidos excitadores (ej. Ácido glutámico) que despolarizan las neuronas del SNC.

Los receptores para GABA son de tres tipos; los ionotrópicos (GABA-A y GABA-C) y el metabotrópico (GABA-B). El receptor GABA-A situado en la membrana plasmática del terminal post sináptico es el que se relaciona con los receptores de las Benzodiazepinas.

El GABA es un aminoácido localizado de forma casi exclusiva en el sistema nervioso central de los mamíferos. Actúa sobre receptores postsinápticos de neuronas centrales produciendo inhibición sináptica y también sobre receptores localizados en terminales nerviosos para prevenir así la liberación de otros neurotransmisores mediante un proceso de inhibición presináptica.

La máxima concentración de GABA se encuentra en la sustancia negra mesencefálica y en el globus pallidus, una cantidad relativamente alta en el hipotálamo y en el caudado-putamen y en cantidades inferiores en la corteza cerebral y en la corteza cerebelosa. En la corteza cerebral, sobretudo en la región hipocámpal, el GABA es el más importante neurotransmisor inhibidor.

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del Glutamato (excitador neuronal en el cerebro), mediada por la enzima Glutamato Descarboxilasa (GAD).

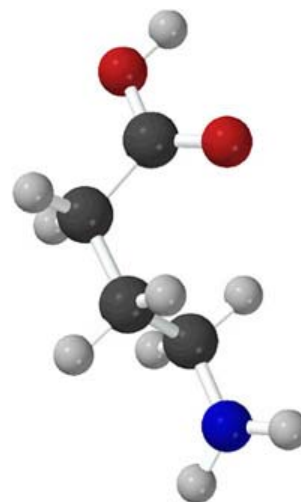


Figura 1.8. Molécula Ácido gamma-aminobutírico. Fórmula Molecular: $C_4H_9NO_2$ Reproducido de *BROOKHAVEN NATIONAL LABORATORY*

Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona presináptica. Cuando se produce un estímulo nervioso, se libera GABA y se une a receptores específicos transmembránicos de la membrana plasmática tanto presináptica (GABA-C) como postsináptica (GABA-A y GABA-B).

Esta unión causa la apertura de canales iónicos que permiten fluir tanto iones negativos (cloro) dentro de la célula como iones positivos (potasio) fuera de la célula. Esto da como resultado un cambio negativo en el potencial transmembránico, causando hiperpolarización. El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado bien sea por la célula presináptica o por las células gliales.

Los receptores de GABA están implicados en las acciones terapéuticas de los ansiolíticos derivados de las benzodiazepinas. Por lo que se ha concluido que los estados de ansiedad vengan derivados de un déficit en la neurotransmisión gabaérgica en determinadas áreas cerebrales.

1.6.3. Descripción clínica de la ansiedad

La definición de ansiedad es difícil ya que es aplicable a sentimientos de diversas intensidades. Los síntomas de ansiedad grave se parecen tanto al miedo como al terror. En la evolución de la especie humana, el miedo, al igual que el dolor ha sido de gran valor para la supervivencia, porque advierte al organismo acerca del peligro existente. Los cambios corporales que el miedo comporta permitieron a los lejanos antepasados, y ahora en la actualidad en ciertos contextos, afrontar sucesos amenazadores.

La sensación subjetiva de ansiedad puede ser mucho más trastornante que la del miedo, porque el origen o fuente de aquella es algo totalmente inexplicable para el paciente. La sensación subjetiva de angustia o ansiedad va frecuentemente acompañada de síntomas de enfermedad física. De hecho, muchas víctimas de ansiedad grave se quejan sólo de dolencias físicas y nunca mencionan emociones cuando acuden por primera vez al médico.

En la ansiedad intervienen dos grandes sistemas integrados en el cerebro: el sistema reticular activador y el sistema límbico. La formación reticular determina el nivel de ansiedad mediante su capacidad de regular el nivel de vigilia o atención. El sistema límbico marca a los mensajes aferentes del contenido afectivo. Dentro del sistema límbico se encuentra el hipotálamo, que controla el sistema nervioso vegetativo y al sistema hipófiso-endocrino, regula las respuestas fisiológicas y posiblemente el *feedback* que puede determinar el grado en que llega a hacerse consciente la ansiedad. [Hollister,1978].

2. METODOLOGÍA

2.1. DATOS EXPERIMENTALES

2.1.1. Base de Datos

La base de datos utilizada en este proyecto contiene nueve voluntarios. Cada uno de ellos se sometió a dos sesiones, consistentes en la administración, de manera aleatoria y siguiendo un estudio doble-ciego, de una dosis de 1mg de alprazolam o una dosis placebo.

Los voluntarios de edades entre 20 y 32 años (edad media 23 años) debían de estar en buenas condiciones de salud y no se les permitió tomar ninguna droga psicoactiva ni dos semanas antes ni durante el periodo del estudio. También se les prohibió el consumo de alcohol, tabaco y bebidas con cafeína 48 horas antes de cada día de registro. Entre los días de experimentación se realizó un periodo de descanso o *washout* de una semana. El estudio se realizó siguiendo las normas de experimentación humana de la Declaración de Helsinki y Tokyo y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Ministerio Sanidad Español.

Se grabaron 3 minutos de señal EEG con los ojos cerrados antes de la administración del fármaco (registro basal) y 7 instantes después de la toma: 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1 hora y media, 2 horas y media, 4 horas y 6 horas. Todas las grabaciones de EEG espontáneo fueron vigiladas, es decir, el técnico intentaba tener a los voluntarios alerta despertándolos mediante una leve estimulación acústica tan pronto como los patrones de somnolencia aparecían en las señales EEG.

Se registraron 19 canales de EEG correspondientes a FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 y O2 (de acuerdo con el sistema internacional 10-20) referenciados al promedio de los mastoides $((A_1+A_2)/2)$, utilizando electrodos dorados estándar. El EEG fue filtrado analógicamente mediante un filtro pasobanda entre 0.1 y 50 Hz, y adquirido con una frecuencia de muestreo de 100 Hz.

Se tomaron una serie de muestras de sangre tras los instantes de las grabaciones de EEG. Estas muestras fueron heparinizadas y centrifugadas, y después se midieron los niveles plasmáticos de alprazolam mediante espectrometría de masas.

2.1.2. Preprocesado de artefactos

El primer procesado de artefactos que se realizó fue la reducción del artefacto ocular mediante separación ciega de fuentes (BSS por sus siglas en inglés: *Blind Source Separation*). BSS es una técnica de estadística de procesado de señal, la cual expresa un conjunto de señales como una combinación lineal de componentes de señal estadísticamente independientes. Concretamente se aplicó el algoritmo SOBI, para reconstruir las señales EEG corregidas una vez detectadas las componentes de interferencias oculares [Romero et al. 2008].

Después de esta corrección se aplicó un método automático de rechazo de artefactos (saturación, muscular y movimiento) [Anderer et al. 1992] en tramos de cinco segundos, hasta procesar totalmente la señal original de tres minutos de duración.

Después de los dos pasos anteriores de procesamiento de artefactos, se obtuvo un segmento de señal de 90 segundos libre de artefactos. Cada uno de estos segmentos fue filtrado entre 1.3 y 35 Hz usando un filtro de Chebyshev inverso (tipo II) de orden 20. Para anular las distorsiones de fase se aplicó un filtrado digital de doble pasada.

2.2. CÁLCULO Y APLICACIÓN DE LA ENTROPÍA CONDICIONAL

En la Teoría de la Información, la entropía hace referencia a la información media que contiene una variable aleatoria X . Ésta se determina como la información media del conjunto de valores discretos que puede adoptar. Una baja entropía se produce cuando existen repeticiones periódicas de un determinado patrón de señal y una alta entropía se produce cuando existen repeticiones dinámicas aperiódicas.

En este proyecto se utiliza la entropía condicional para evaluar los acoplamientos no lineales entre series temporales de EEG durante la terapia con fármacos ansiolíticos, en concreto con el fármaco alprazolam.

La Entropía Condicional mide cuánta entropía residual tiene una variable aleatoria Y cuando conocemos completamente una variable aleatoria X . Se define la Entropía Condicional de Y dada X como:

$$H(Y/X) = H(Y, X) - H(X)$$

Ec. 2.1

Donde $H(X,Y)$ contiene toda la información del estado del sistema, $H(Y)$ contiene toda la información conocida sobre la variable aleatoria Y y $H(X/Y)$ es la información desconocida que no puede ser explicada por Y [Papoulis et al. 1984].

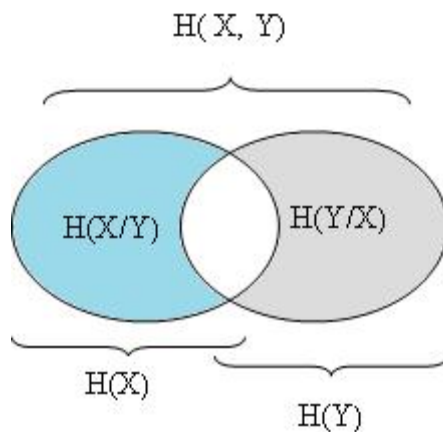


Figura 2.1. Representación de la información contenida en las variables aleatorias X e Y , las cuales tienen una determinada dependencia estadística.

Esta entropía mide la mínima información independiente, es decir, aquella información que no depende de la otra variable aleatoria. Por lo tanto, el valor de $H(X/Y)$ será igual a cero si y solo si el valor de X está totalmente determinado por Y y el valor será igual a $H(X)$ si y solo si X e Y son variables aleatorias independientes.

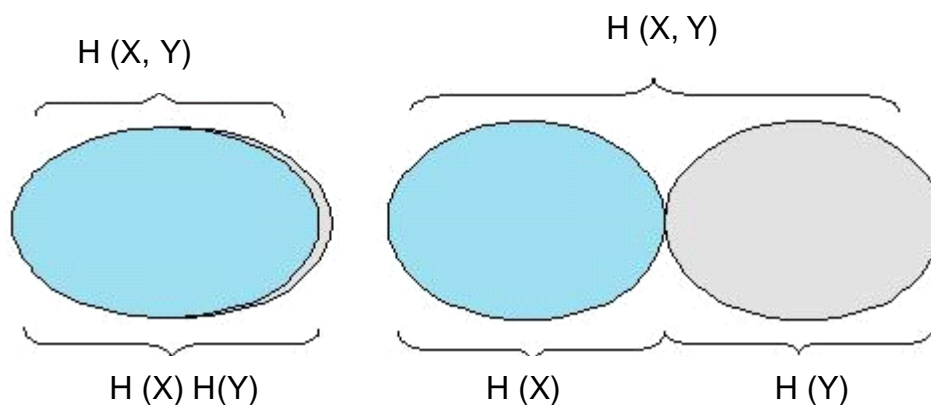


Figura 2.2. Representación de la información contenida en las variables aleatorias X e Y . a) 100% dependencia estadística y b) 0% dependencia estadística.

La Entropía Condicional Corregida (CCE) es un método que mide la regularidad de un proceso sobre secuencias cortas de datos, es decir, mide la cantidad de información que lleva una señal

cuando son conocidas muestras anteriores. La Entropía Condicional Corregida se diseña para decrecer en relación con la regularidad del proceso, aunque también puede decrecer cuando hay una cantidad limitada de muestras disponibles y por tanto no existe una estadística robusta [Porta et al. 1998].

En el presente proyecto se ha utilizado la Entropía Condicional Cruzada Corregida (XCCE) para cuantificar el grado de acoplamiento/desacoplamiento entre dos señales.

2.2.1. Entropía Condicional (CE)

Previamente al cálculo de la CE, se debe normalizar las señales para asegurar que las relaciones de acoplamiento obtenidas tienen que ver únicamente con la dinámica subyacente de la señal y no depende de sus amplitudes relativas.

En este caso, en lugar de una normalización habitual, se utiliza una substitución de los valores de señal por sus rangos (proceso conocido como *ranking*), es decir se transforma la señal de entrada $X(i)$, donde $i=1, \dots, N$, en la serie $x^*(i)$ [Alonso et al. 2007].

$$X(i) \rightarrow x^*(i) = N^{-1} \times M \left\{ i^* : x(i^*) < X(i), i^* = 1, 2, \dots, N \right\} \quad \text{Ec. 2.2}$$

Donde M denota el número de elementos del conjunto. El *ranking* substituye los valores reales por sus rangos, es decir, substituye el valor más bajo y más alto de la señal por 1 y N , respectivamente, y los valores restantes por sus números enteros correspondientes. Habitualmente, todos los valores se dividen entre N y por lo tanto los datos con *ranking* siempre están uniformemente distribuidos dentro del intervalo unidad $[0, 1]$. Mediante esta normalización de la distribución de las señales, maximizamos la estimación de la entropía, y obtenemos mayor robustez contra artefactos.

Tras el *ranking* se reconstruye la señal en un espacio L -dimensional (dimensión de inmersión L) con retraso de reconstrucción la unidad, es decir que se obtienen $N-L+1$ vectores $x_L(i) = (x(i), x(i-1), \dots, x(i-L+1))$. Cada vector $x_L(i)$ representa un patrón de L muestras consecutivas.

La Entropía de Shannon (SE) se define en este espacio L dimensional como:

$$SE(L) = - \sum_L p_L \times \log p_L \quad \text{Ec. 2.3}$$

Donde p_L es la probabilidad de que aparezca dicho patrón de $x_L(i)$ y el sumatorio se extiende sobre todos los diferentes patrones de $x_L(i)$. El logaritmo que se emplea es el logaritmo neperiano y por tanto la entropía se mide en nats, en lugar de los habituales bits obtenidos al utilizar el logaritmo en base 2.

La entropía condicional se obtiene variando la entropía de Shannon respecto a L :

$$CE(L) = SE\left(\frac{L}{L-1}\right) = SE(L) - SE(L-1) \quad \text{Ec. 2.4}$$

La SE representa la cantidad de información necesaria para especificar el punto $x_L(i)$ en el espacio de fase L -dimensional, por lo tanto, se obtienen valores bajos de SE cuando un patrón de longitud L aparece varias veces. La entropía condicional cuantifica la variación de información necesaria para especificar un nuevo estado en un espacio de fases con una dimensión más, es decir, se obtienen valores bajos de CE cuando un patrón de longitud L puede ser casi completamente predicho por un patrón de longitud $L-1$. [Porta et al. 1998].

2.2.2. Entropía Condicional Cruzada (XCE)

Se consideran dos señales normalizadas $u(i)$ y $y(i)$ donde i varía desde 1 hasta N . La Entropía Condicional de y dado un patrón de u se define como:

$$XCE_{y/u}(L) = -\sum_{L-1} p(u_{L-1}) \sum_{i/L-1} p\left(\frac{y(i)}{u_{L-1}}\right) \times \log p\left(\frac{y(i)}{u_{L-1}}\right) \quad \text{Ec. 2.5}$$

De forma similar a la Eq. 2.4., esta definición representa la cantidad de información que conlleva la señal $y(i)$ cuando el patrón $u_{L-1}(i)$ es asignado:

$$XCE_{y/u}(L) = SE(y(i), u_{L-1}) - SE(u_{L-1}) \quad \text{Ec. 2.6}$$

A medida que L crece, la $XCE_{y/u}$ alcanza el cero cuando un número suficiente de muestras de u permite predecir completamente y , pero permanece alto y constante si u e y son procesos

independientes y decrece hacia un valor entre estos extremos cuando el conocimiento de u es suficiente para estimar parcialmente y .

2.2.3. Entropía Condicional Corregida (CCE) y Entropía Condicional Cruzada Corregida (XCCE)

Según lo explicado en los apartados anteriores, tanto la CE como la XCE decrecen a medida que el proceso se hace más regular. Pero también tienden a cero, no debido a la regularidad del proceso sino debido al número limitado de muestras con que se ha reconstruido la señal, cosa que nos puede llevar a obtener conclusiones erróneas.

Para contrarrestar esta situación se utiliza un nuevo término de corrección, dando lugar a la Entropía Condicional Corregida (CCE) y a la Entropía Condicional Cruzada Corregida ($XCCE$).

Cuando la CE ó XCE es estimada a partir de un número limitado de muestras, siempre decrece a cero al crecer la dimensión de inmersión L . A medida que L aumenta, el número de patrones únicos, también llamados patrones aislados, aumenta. Dichos patrones aislados predicen a los patrones aislados en una inmersión con dimensión mayor (que en consecuencia son aislados también). Es esta ausencia de nueva información la que provoca que CE o XCE decaigan a cero. Si además la señal presenta un comportamiento aleatorio, el número de patrones aislados aumentará con una dimensión de inmersión menor y por tanto se necesitará desde un principio hacer una correcta selección de la longitud de la dimensión inmersión para no extraer información errónea.

Para solucionar el problema de la limitación del número de muestras y evitar la selección a-priori del valor de la dimensión de inmersión, se utiliza la siguiente corrección:

$$CCE(L) = SE\left(\frac{L}{L-1}\right) + SE_c(L) \quad \text{Ec. 2.7}$$

$$SE_c(L) = perc(L) \times SE(1) \quad \text{Ec. 2.8}$$

Donde $perc(L)$ es el porcentaje de puntos únicos en el espacio fase L -dimensional y $SE(1)$ el valor estimado de SE para $L = 1$. Este segundo término de corrección dará más preferencia a la aleatoriedad que a la periodicidad.

La entropía condicional cruzada corregida y la entropía condicional cruzada corregida (CCE y $XCCE$) suelen presentar un mínimo aunque sea la suma de dos términos, ya que el primero es

decreciente y el segundo es creciente a medida que L aumenta. Este mínimo representa el mejor estimador de la entropía condicional en el conjunto de datos limitados [Porta et al. 1998].

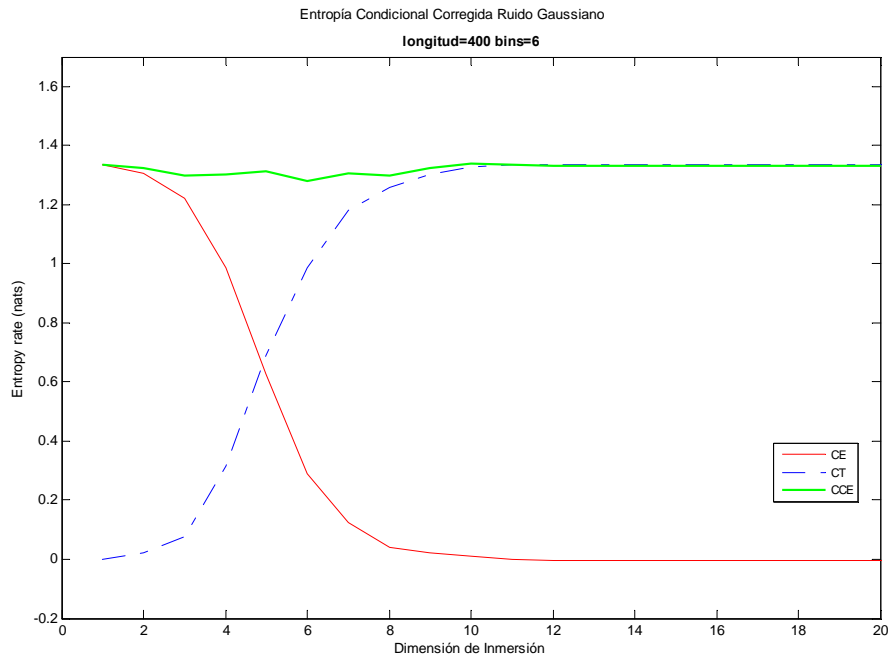


Figura 2.3. . En rojo la Entropía Condicional, en azul el término de corrección y en verde la Entropía Condicional Corregida, todas éstas en función de la dimensión de inmersión.

En la figura 2.3, sin embargo, no se observa este mínimo porque se muestra la CCE correspondiente a ruido gaussiano y por lo tanto su valor de CCE debe mantenerse constante.

De la misma manera que ocurre con la entropía condicional, también la entropía condicional cruzada decrece hacia cero cuando L aumenta si tenemos un número reducido de muestras. $CE_{y/u}$ disminuye cuando el patrón de condición se encuentra una sola vez en la serie u , causando una baja estimación de $CE_{y/u}$. Se introduce el siguiente término de corrección, aplicable tanto para un sentido como en otro:

$$CCE_{y/u}(L) = CE_{y/u}(L) + perc_{y/u}(L) \times SE(y) \quad \text{Ec. 2.9}$$

$$CCE_{u/y}(L) = CE_{u/y}(L) + perc_{u/y}(L) \times SE(u) \quad \text{Ec. 2.10}$$

Donde $perc_{y/u}$ y $perc_{u/y}$ son la proporción de patrones encontrados sólo una vez de entre el total del número de patrones mixtos, los términos $perc_{y/u}(L)$, $SE(y)$ y $perc_{u/y}(L)$, $SE(u)$ previenen la decaída a cero de $CE_{y/u}$ y $CE_{u/y}$, repectivamente [Porta et al. 1998].

En este caso, cuanto más cercano a cero sea el mínimo de la curva más acoplamiento existe entre y y u .

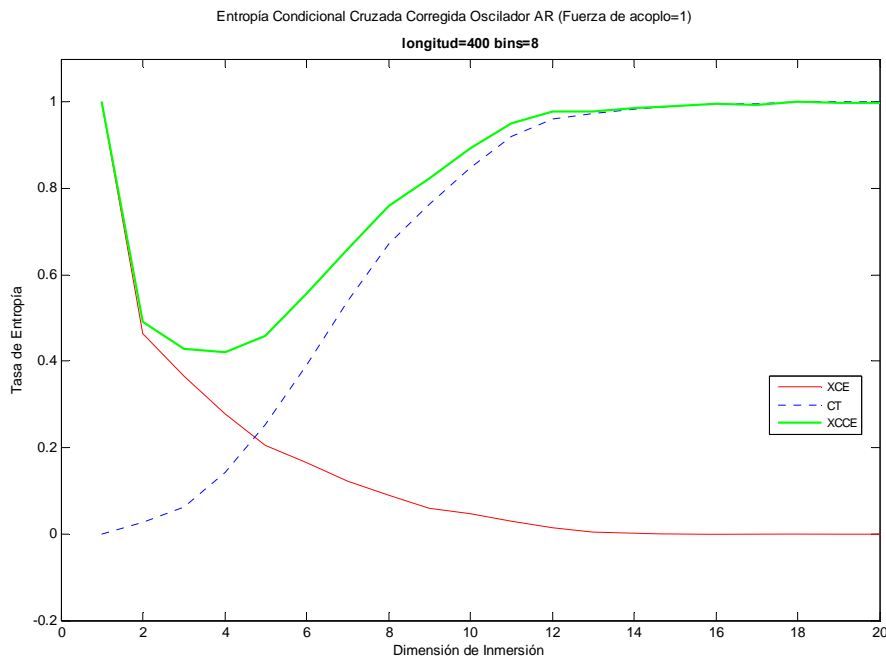


Figura 2.4. . En rojo la Entropía Condicional Cruzada, en azul el término de corrección y en verde la Entropía Condicional Cruzada Corregida, todas éstas en función de la dimensión de inmersión.

2.2.4. Algoritmo Básico

Tanto para el cálculo de la CCE y $XCCE$ se ha utilizado Matlab, un lenguaje de alto nivel para informática técnica que posee funciones matemáticas avanzadas, así como funciones para representación de datos.

A continuación se describe el algoritmo básico utilizado inicialmente para el cálculo de CCE y $XCCE$, que se deduce directamente de [Porta et al. 1998, 1999]:

- 1. Inicialización y definiciones:** Se definen e inicializan adecuadamente las variables y matrices para asegurar una ejecución lo más rápida posible en Matlab, evitando sucesivas operaciones de reserva de memoria dinámica una vez iniciado el programa.
- 2. Lectura o generación de las señales y posterior normalización (ranking):** Se utilizan señales generadas artificialmente o señales electroencefalográficas reales, que se normalizan antes de pasar a la siguiente etapa del programa. Para el cálculo de CE se utiliza una señal de longitud N y para el cálculo de XCE se utilizan dos señales de la misma longitud N .

- 3. Inmersión L dimensional:** Se dividen las señales anteriores en patrones de muestras de longitud L y $L-1$. El programa transforma la señal unidimensional (de longitud total N muestras) en una matriz de $M = N - L + 1$ filas y L columnas, donde cada fila corresponde a un patrón de longitud L (figura 2.5). En el caso de la XCCE el procedimiento es análogo, pero una de las columnas se sustituye por los valores de la segunda señal involucrada (figura 2.6).

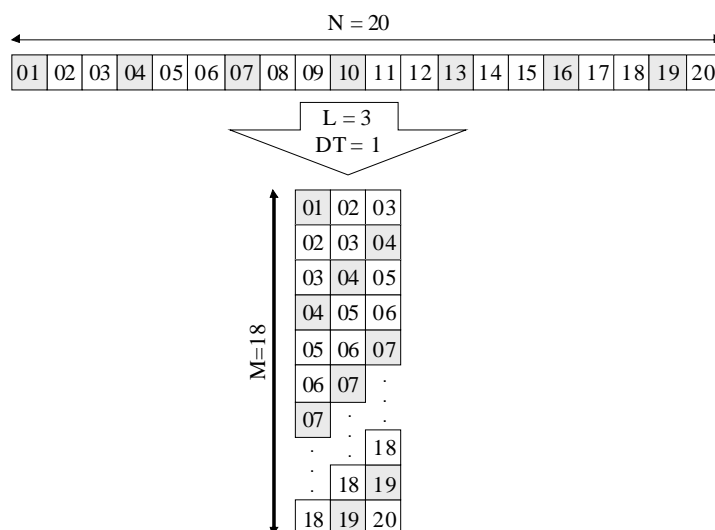


Figura 2.5. Inmersión L dimensional: División de una señal de longitud N en patrones de longitud L .

- 4. Generación de la Matriz L -dimensional:** Para el cálculo de la probabilidad de aparición de cada uno de los diferentes patrones de $x_L(i)$, se construye una matriz que representará un espacio L -dimensional en el que cada una de las dimensiones se divide en un cierto número de casillas o *bins*. Cada uno de los patrones de longitud L ocupará una posición en el espacio L -dimensional, incrementando del valor de la casilla correspondiente en la matriz. También se puede interpretar esta matriz como un histograma L -dimensional que nos ayudará a calcular las probabilidades de aparición de los patrones.
- 5. Cálculo de las probabilidades de aparición:** Para ello, se divide el valor de cada una de las casillas del histograma L -dimensional entre el número total de patrones. También se calcula el porcentaje de patrones sin repetir, es decir, de casillas con un valor igual a 1, para el cálculo del factor de corrección de la entropía condicional.

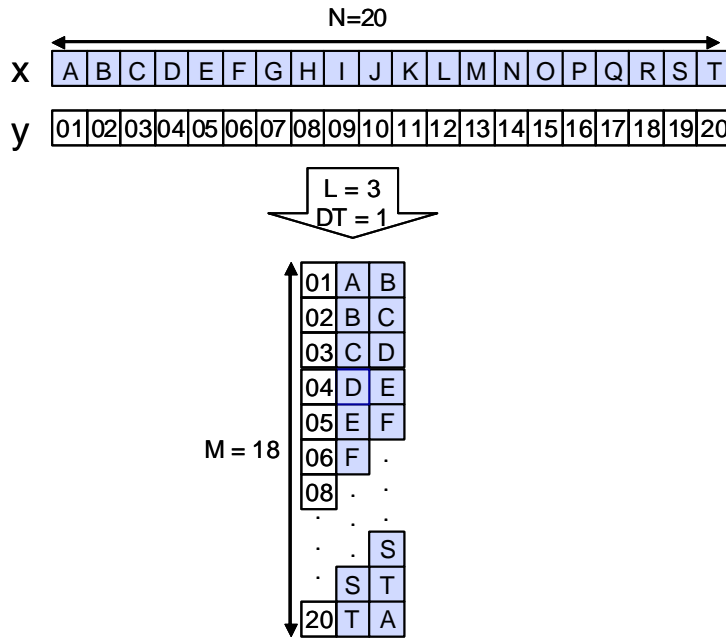


Figura 2.6. Inmersión L dimensional: División de dos señales de longitud N en patrones de longitud L .

6. **Cálculo de la entropía de Shannon (SE)** a partir de las probabilidades. Se utiliza el logaritmo neperiano, por lo tanto SE tiene unidades de nats (en lugar de los habituales bits) [Porta et al. 1998].

7. **Cálculo de CE y XCE :** Se restan la SE de longitud L menos las SE de longitud $L-1$.

8. **Cálculo del término de corrección, CCE y $XCCE$:** El término de corrección se obtiene mediante la multiplicación de la SE y el porcentaje de puntos aislados. CCE y $XCCE$ se obtienen sumando el término de corrección.

Los puntos 3 a 8 se repiten dentro de un bucle para valores de dimensión de inmersión $L=1$ hasta el valor máximo deseado.

9. **Obtención de las curvas de CCE o $XCCE$ en función de la dimensión de inmersión L .**

10. **Normalización de las curvas CCE o $XCCE$.**

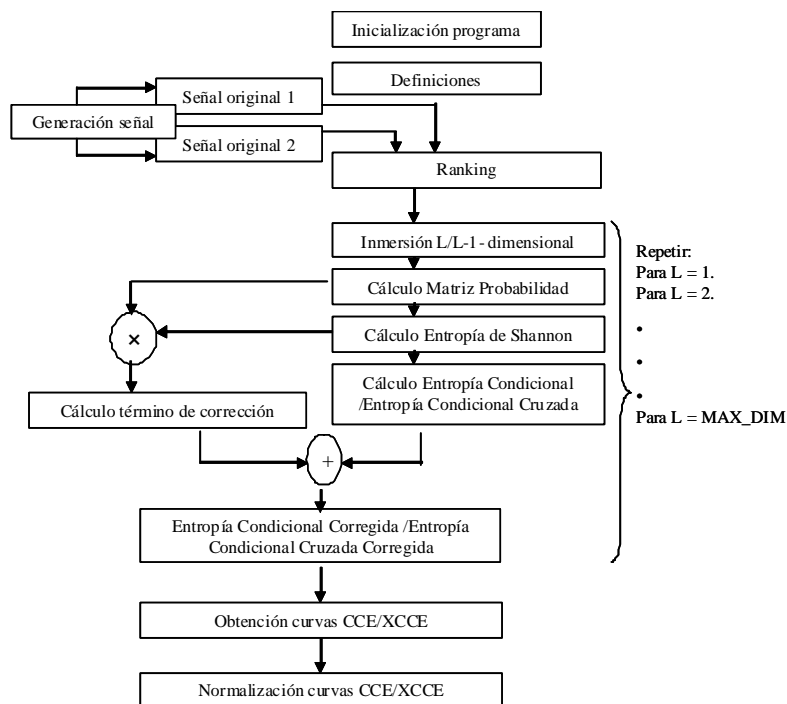


Figura 2.7. Cálculo de la entropía condicional corregida (CCE) y la entropía condicional cruzada corregida (XCCE).

2.2.5. Algoritmo Eficiente

El algoritmo del apartado anterior presenta algunos inconvenientes en cuanto a su aplicación práctica:

- El valor máximo que puede tomar la dimensión de inmersión (L) se encuentra alrededor de 10, dependiendo del valor de $bins$. El diseño del algoritmo hace que la matriz tenga que almacenar tantos valores como posibles patrones de longitud L puedan existir, es decir, $bins^L$.

Dado que cada valor numérico se almacena en Matlab utilizando tipos de datos de 8 bytes (números reales doble precisión, 64 bits), con 8 $bins$ y $L = 10$ estaremos ocupando $8 \cdot 8^{10} = 8.6 \cdot 10^9$ bytes de memoria, es decir, más de 8 gigabytes, superando la capacidad habitual de cualquier ordenador de sobremesa actual.

- El tiempo de cálculo de las entropías también aumenta a medida que aumenta la dimensión de inmersión, dado que se debe hacer un barrido de todos los valores que contiene la matriz de probabilidades. Cuantos más valores tenga ésta más lento es el cálculo, de manera que utilizando el algoritmo anterior estrictamente como está descrito, el cálculo de CCE y XCCE para las señales de la base datos llevaría varias semanas en un ordenador de sobremesa.

Para solucionar estos problemas de requisitos de memoria y tiempo de cálculo, se plantea otra forma del cálculo de la probabilidad de cada uno de los patrones de longitud L .

El primer paso es cuantificar la señal, dado que este proceso se realiza igualmente con los patrones cuando construimos la matriz de probabilidades. Cada muestra x de la señal se sustituye por un entero dentro del rango 0 a $bins-1$:

$$x_t = \text{round} \left(\frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} \times bins + 0.5 \right) - 1 \quad \text{Ec. 2.11}$$

Después cada patrón de longitud L se representa mediante un número del sistema decimal para acelerar el proceso de cálculo de probabilidades, p. ej: el patrón (1,0,3,4,3,2) se representa mediante el número 103432. De esta manera en lugar de tener que contar el número de apariciones de cada uno de los patrones de L muestras, únicamente tenemos que contar el número de veces que se repite cada número, cosa que puede realizarse de manera muy rápida y eficiente con un algoritmo de ordenación rápido como *quicksort* [Kernighan et al. 1988]. La probabilidad de aparición de cada patrón de longitud L se calcula contando las apariciones de cada patrón entre el número total de patrones.

Con este nuevo método, además de reducir el tiempo de cálculo se utiliza mucha menos memoria ya que en lugar de tener una matriz de $bins^L$ elementos únicamente necesitamos un vector de longitud $N-L+1$. Siguiendo con el ejemplo anterior, para una señal de 3000 muestras la memoria ocupada sería de $(3000-10+1)*8 = 23928$ bytes, es decir, menos de 24 kilobytes.

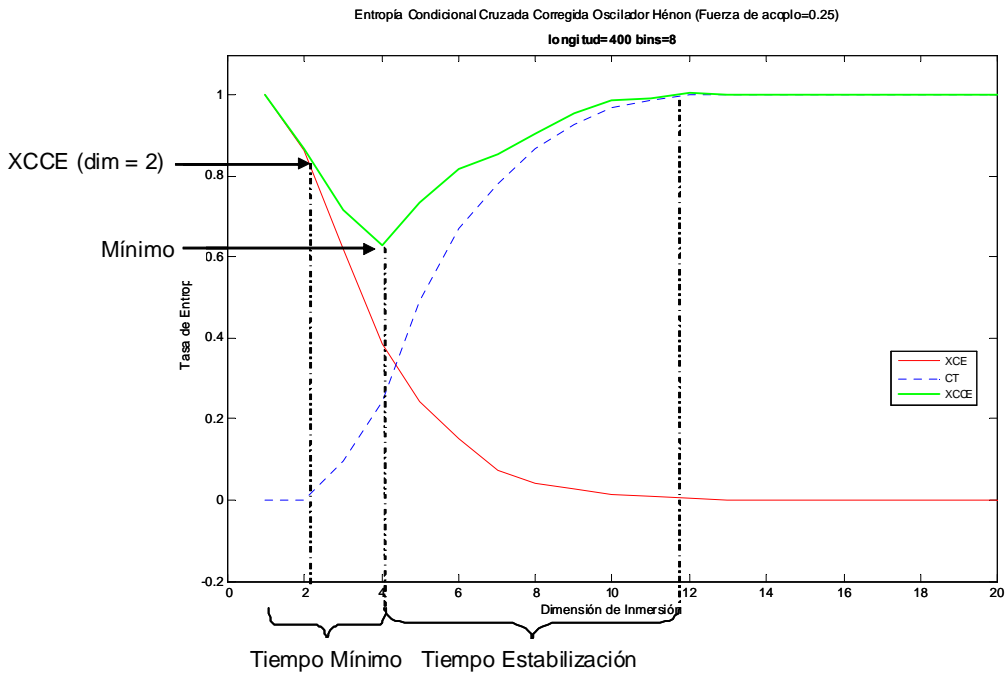
El tiempo de cálculo, al evitar operaciones redundantes y accesos a disco, se reduce a pocos días.

La única limitación que tiene este método es que por la base escogida para representar los patrones (base 10) solamente se puede un máximo de utilizar un número máximo de 10 *bins*. De todos modos, el algoritmo se puede generalizar utilizando base hexadecimal u otro tipo de representación numérica.

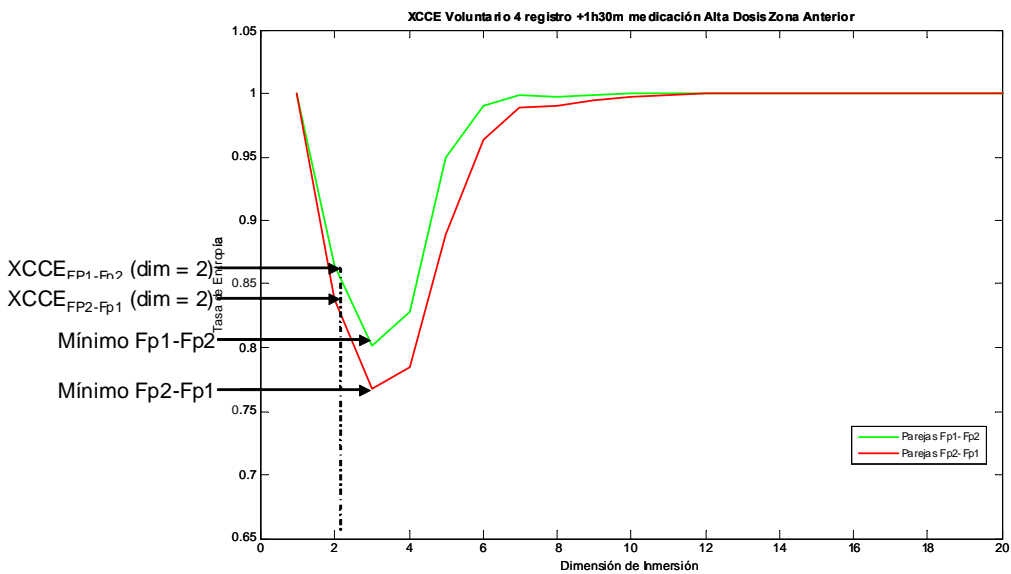
2.3. VARIABLES DE INTERÉS

Para cuantificar y extraer la información esencial de las curvas XCCE que se obtienen con el algoritmo explicado en los apartados anteriores, se analizan la siguiente serie de variables sobre dichas curvas.

- 1) **Mínimo absoluto:** Se calcula la curva de mínimos entre la curva de XCCE normalizada por $SE(y)$ de una señal u sobre otra y y la curva de XCCE normalizada por $SE(u)$ de y sobre u , dicha curva será llamada función de desacople [Porta et al. 1999]. Dicha función será uno cuando u y y son independientes y será 0 en el caso de que estén dinámicamente periódicamente sincronizadas. Sobre esta curva de mínimos se escoge el mínimo como índice sincronizador. Este índice es 0 cuando u e y están desacopladas y 1 cuando están perfectamente sincronizadas.
- 2) **Dimensión hasta el mínimo:** Es el intervalo de dimensiones desde que la función de desacople empieza hasta que alcanza el mínimo de dicha curva.
- 3) **Dimensión hasta la estabilización:** Es el intervalo de dimensiones desde el mínimo de la función de desacople hasta que dicha curva se estabiliza.
- 4) **Dimensión 2:** Dentro de la curva de mínimos, se escoge el valor de XCCE cuando la dimensión de inmersión es dos.
- 5) **Mínimo promedio:** Se calcula el mínimo de la curva de XCCE normalizada por $E(y)$ de una señal u sobre y , y el mínimo de la curva de XCCE normalizada por $E(u)$ de y sobre u . Promedio indica la media de los dos mínimos anteriores.
- 6) **Dimensión 2 promedio:** Se escoge la tasa de XCCE cuando la dimensión de inmersión es dos de la XCCE normalizada de la señal u y la tasa de xcce cuando la dimensión de inmersión es dos de la xcce normalizada de la señal y , y se toma el promedio de estos dos valores.



Gráfica 2.8. Representación de las variables de interés sobre una curva de la entropía condicional cruzada corregida del oscilador Hénon.






Gráfica 2.9. Representación de las curvas XCCE de las parejas Fp1 y Fp2 (Zona Anterior), hacia un sentido, Fp1 sobre Fp2 (curva verde) y hacia el otro, Fp2 sobre Fp1 (curva roja). Los valores promedio se obtienen del mínimo y dimensión 2 se obtienen de cada una de estas dos curvas.

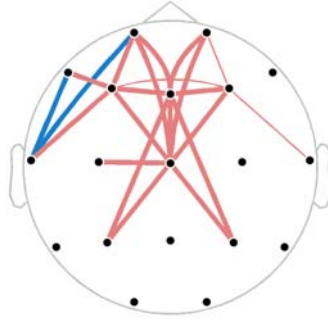
2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La aplicación de técnicas estadísticas permite el estudio del efecto farmacológico sobre el cerebro. Una vez aplicada la técnica de XCCE sobre las señales de EEG reales y obtenidas las variables de interés para cada aplicación, se procede al análisis estadístico de dichas variables.

En los estudios farmacológicos de este tipo, siempre se realizan las comparaciones entre variables obtenidas para fármaco y placebo, habiendo restado previamente el valor basal (obtenido en el registro antes de la toma). De esta manera se asegura que la variable refleja únicamente el efecto del fármaco.

Para el análisis comparativo entre voluntarios con placebo o con la dosis de alprazolam en los diferentes registros se utilizan la prueba de Wilcoxon, que es la prueba no paramétrica equivalente a la prueba t-Student para muestras apareadas, y que se usa cuando el supuesto de normalidad no es asumible. Al igual que la t-Student, este método compara la media de dos muestras relacionadas para determinar si existen diferencias entre ellas. La significación estadística se fija en $\alpha=0,05$.

Se utilizan mapas topográficos de significación estadística (en inglés *statiscal probability maps*, SPM) para graficar los valores de significación estadística de una pareja de electrodos de EEG con un código de color [Bartels et al. 1976], [Frederick et al. 2004]. El SPM son representaciones esquemáticas de los electrodos sobre cráneo y muestra cuando hay diferencias significativas en la interacción entre dos electrodos mediante líneas, así como la dirección de este cambio (aumento o disminución de la variable a estudiar) mediante el color rojo para los incrementos y el azul para las disminuciones. La intensidad del color y el grosor de las líneas indican el p-valor asociado a estas diferencias ( $p < 0,1$;  $p < 0,05$;  $p < 0,01$).



Gráfica 2.10. Mapa topográfico de significación estadística de la variable mínimo a la media hora después de la toma de la medicación de alta dosis. En azul las disminuciones de los valores de significación estadística de una pareja de electrodos y en rojo los incrementos. El grosor de las líneas crece a medida que p-valor decrece de 0,1 a menor que 0,01.

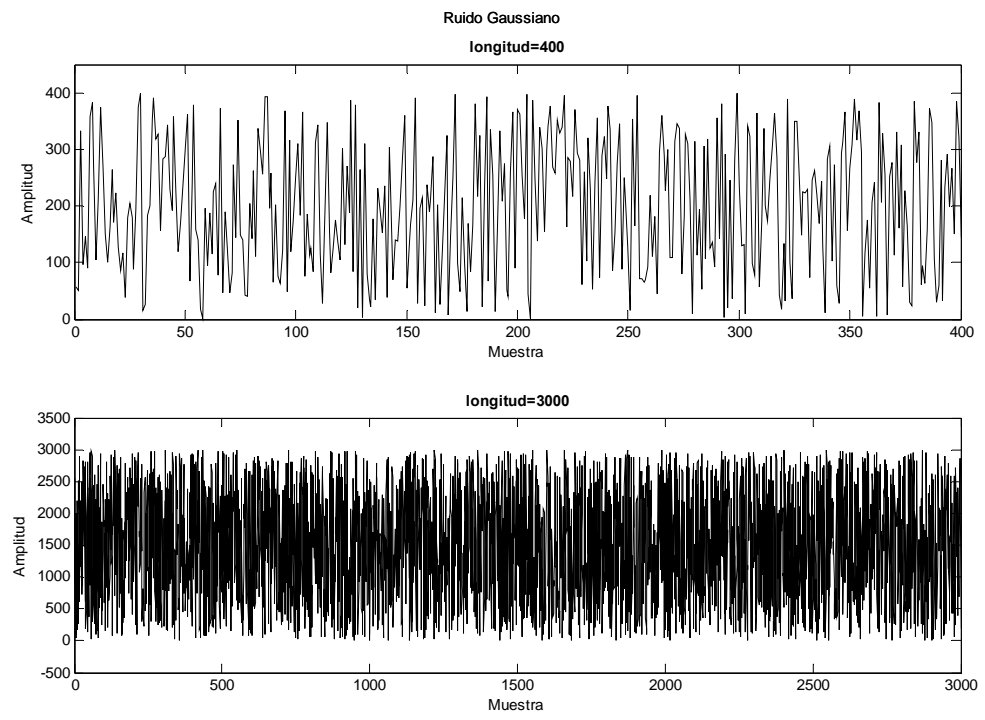
3. RESULTADOS

3.1. SEÑALES ARTIFICIALES

Antes de aplicar los métodos descritos anteriormente, se hace un estudio previo sobre señales artificiales para la validación de la entropía condicional corregida y la entropía condicional cruzada corregida [Porta et al. 1998, 1999]. Se comprueba sobre señales de diferentes longitudes y con diferente número de *bins* para reproducir los resultados originales del autor.

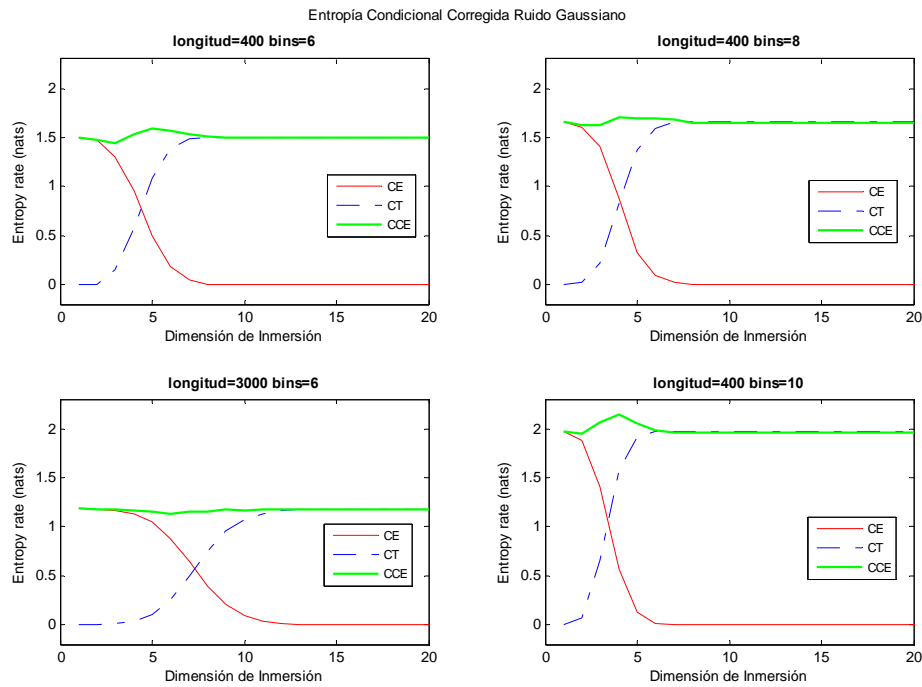
3.1.1. Evaluación de la Entropía Condicional en Ruido Gaussiano.

Para el cálculo de la entropía condicional corregida se utiliza ruido gaussiano, es decir, números aleatorios que siguen una distribución normal de media nula y desviación típica unidad.



Gráfica 3.1. Ruido Gaussiano de muestras.

En las siguientes gráficas se representan la entropía condicional, el término de corrección y la entropía condicional corregida en función de la dimensión de inmersión (máxima dimensión 20). En cada una de las gráficas se varía la longitud N de la señal y el número de *bins*.



Gráfica 3.2. Entropía Condicional Corregida del ruido Gaussiano. En rojo la Entropía Condicional, en azul el término de corrección y en verde la Entropía Condicional Corregida, todas éstas en función de la dimensión de inmersión.

El valor de la entropía condicional debe ser aproximadamente uniforme en todo el rango de la dimensión de inmersión debido a que el ruido gaussiano es aleatorio, y por tanto su entropía únicamente depende del número de *bins* y no de la dimensión de inmersión. Se observa que con señales de la misma longitud, a medida que el número de *bins* aumenta, el valor de la entropía condicional sube. Los *bins* especifican en cuántos valores se clasifican los patrones de dimensión L de la señal, si los el número de *bins* aumenta, los patrones de la señal pueden ser más complejos y por tanto al entropía condicional del ruido gaussiano tiende a una entropía infinita. Así mismo, cuando el número de *bins* es el mismo y la señal es más larga, el valor de la entropía condicional se mantiene. Esto se debe a que a que si una señal es más o menos larga no influye en el tipo de señal en sí y por tanto si la misma señal tiene un número mayor o menor de muestras, dicha señal mantiene su valor de entropía condicional.

3.1.2. Evaluación de la Entropía Condicional Cruzada en Oscilador AR y Oscilador Hénon.

Para el cálculo de la entropía condicional cruzada corregida se utilizan las siguientes señales artificiales:

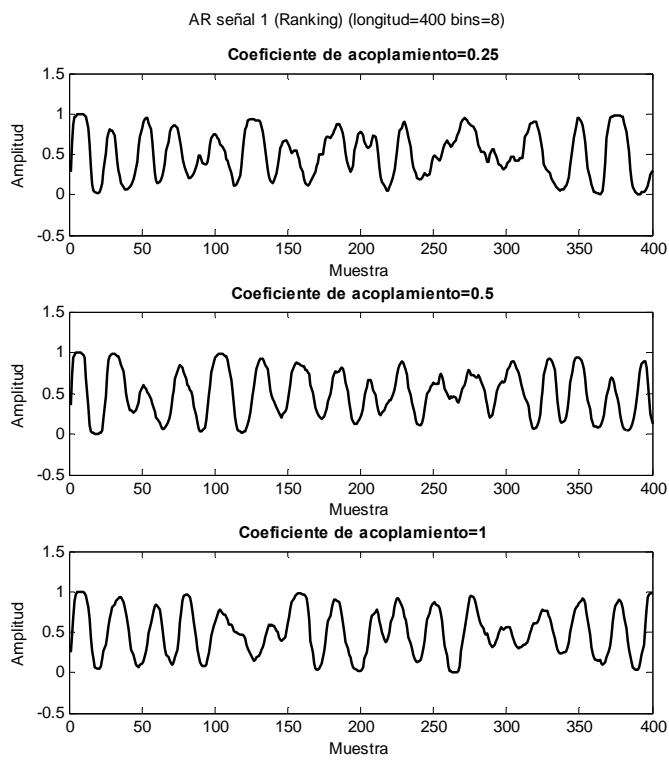
- Oscilador AR de orden 9 (señales acopladas de forma lineal).

$$x(i) = \sum_{n=1}^9 a_n \times x(i - n) + e_1(i) \tag{Ec. 3.1}$$

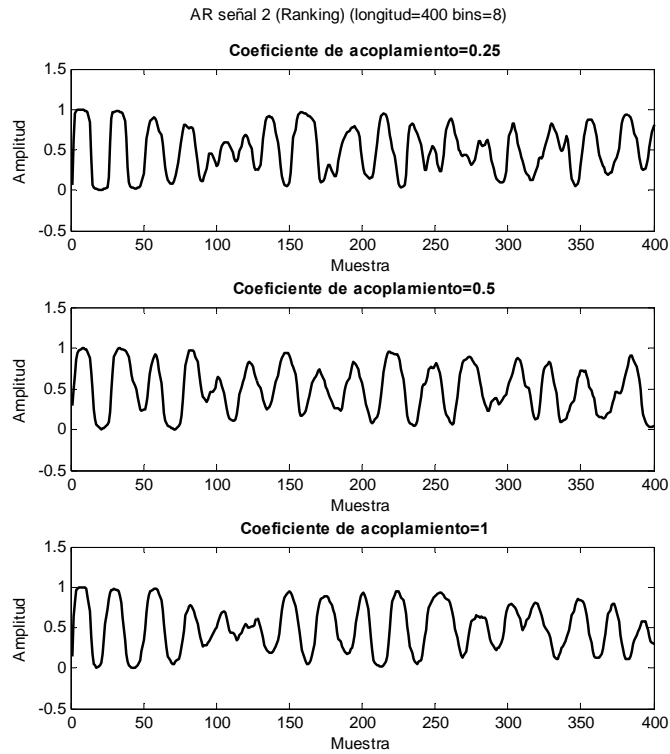
$$y(i) = (1 - k) \times \sum_{n=1}^9 a_n \times y(i - n) + e_2(i) + k \times x(i) \tag{Ec. 3.2}$$

Donde a_n son los coeficientes del modelo autoregresivo que se estimaron a partir de señales EEG reales, e_1 y e_2 corresponden a ruido blanco y k es el coeficiente de acoplamiento.

Con el modelo AR anterior se generaron las siguientes dos señales temporales:



Gráfica 3.3. Señal temporal 1 con ranking de 400 muestras producida por un oscilador lineal AR.



Gráfica 3.4. Señal temporal 2 con ranking de 400 muestras producida por un oscilador lineal AR.

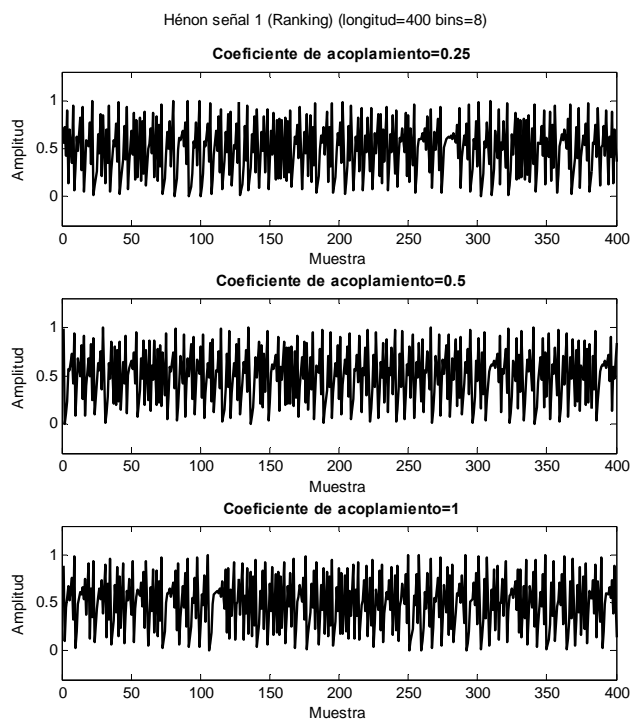
- Oscilador de Hénon (señales acopladas de forma no lineal).

$$x(i) = 1 - 1.4 \times (x(i-1))^2 + 0.3 \times (i-1) \quad \text{Ec. 3.3}$$

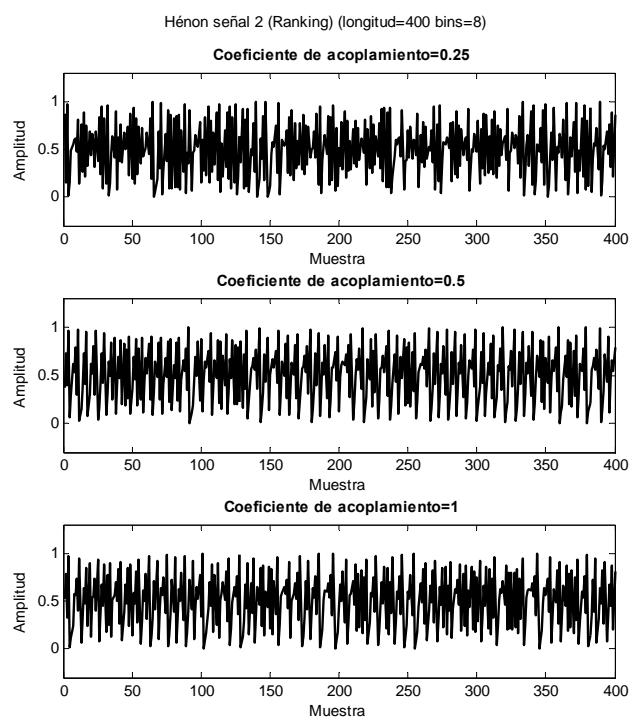
$$y(i) = (1-k) \times (1 - 1.4 \times (y(i-1))^2 + 0.3 \times y(i-1)) + k \times x(i) \quad \text{Ec. 3.4}$$

Donde k es el coeficiente de acoplamiento.

Con el modelo Hénon anterior se generaron las siguientes señales temporales:



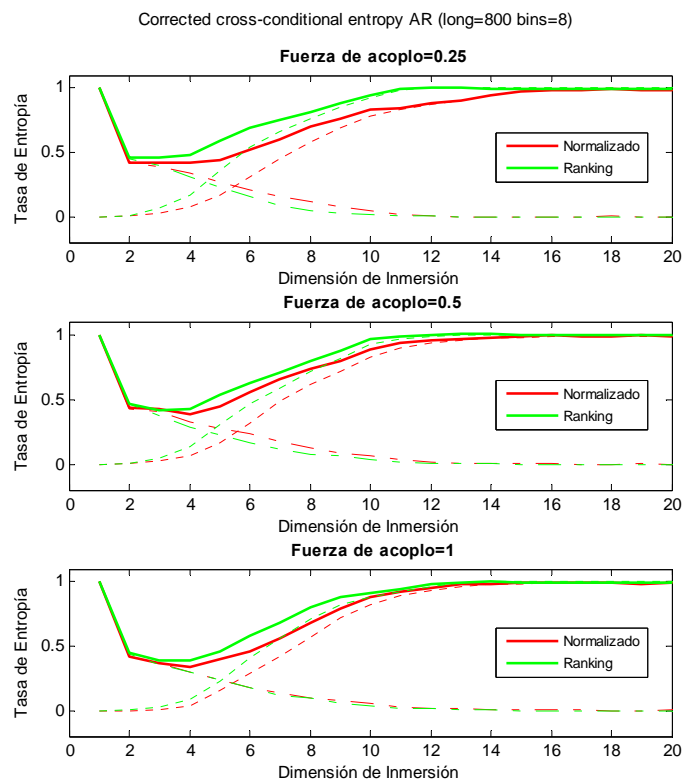
Gráfica 3.5. Señal temporal 1 con ranking de 400 muestras producida por un oscilador no lineal Hénon.



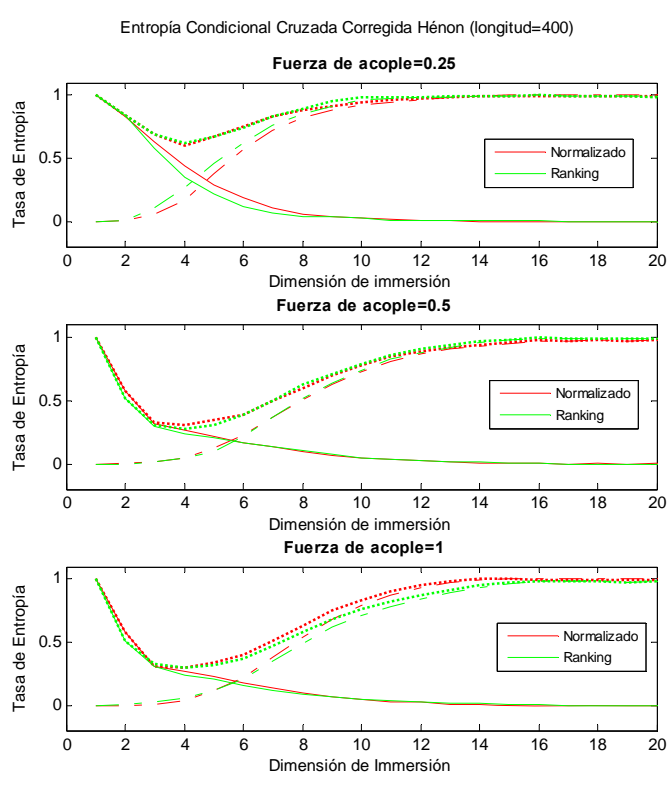
Gráfica 3.6: Señal temporal 2 con ranking de 400 muestras producida por un oscilador no lineal Hénon.

En las siguientes gráficas se representan la entropía condicional cruzada corregida normalizada, el término de corrección normalizado (CT) y la entropía condicional cruzada corregida normalizada en función de la dimensión de inmersión (L toma valores entre 1 y 20). La longitud de las señales es de 400 muestras y el número de *bins* es igual a 8. En cada una de las gráficas se varía el coeficiente de acoplamiento de los osciladores (0.25, 0.5 y 1).

En cada una de las gráficas se representan XCCE (XCE, CT) como resultado de la normalización con media cero y desviación típica unidad de las dos señales originales y XCCE (XCE, CT) como resultado de aplicar el proceso de *ranking* a las dos señales originales.



Gráfica 3.7. Entropía Condicional Corregida del oscilador AR (señales acopladas de forma lineal). En rojo señales originales normalizada con media cero y desviación típica unidad y en verde señales originales con ranking. En las tres gráficas, la curva continua representa la XCCE, la discontinua descendente XCE y la curva discontinua ascendente es el término de corrección.



Gráfica 3.8. Entropía Condicional Corregida del oscilador Hénon (señales acopladas de forma no lineal). En rojo señales originales normalizada con media cero y desviación típica unidad y en verde señales originales con ranking. En las tres gráficas, la curva continua representa la xcce, la discontinua descendente xce y la curva discontinua ascendente es el término de corrección.

Que la señal original haya sido sometida al proceso de *ranking* o haya sido normalizada (media cero y desviación típica unidad) no altera la morfología de XCCE. El *ranking* maximiza la entropía de Shannon (la señal tiene una distribución uniforme) y da robustez contra el ruido. Además no se necesita una dimensión de inmersión tan grande como la roja para que el factor de corrección tenga en cuenta los puntos aislados, por lo que se puede observar que la curva verde recupera antes su valor inicial.

En ambos osciladores a medida que la fuerza de acople entre las señales del oscilador AR i Hénon aumenta (de 0.25 a 1), el nivel de “conocimiento” entre las señales aumenta, es decir, una señal puede predecir mejor a la otra y viceversa. Por lo tanto se observa que el valor mínimo de la entropía condicional cruzada corregida disminuye al aumentar el coeficiente de acoplamiento.

De todas formas se puede comprobar que el oscilador Hénon, que presenta comportamiento caótico, necesita una dimensión más alta para poder llegar a la entropía condicional mínima.

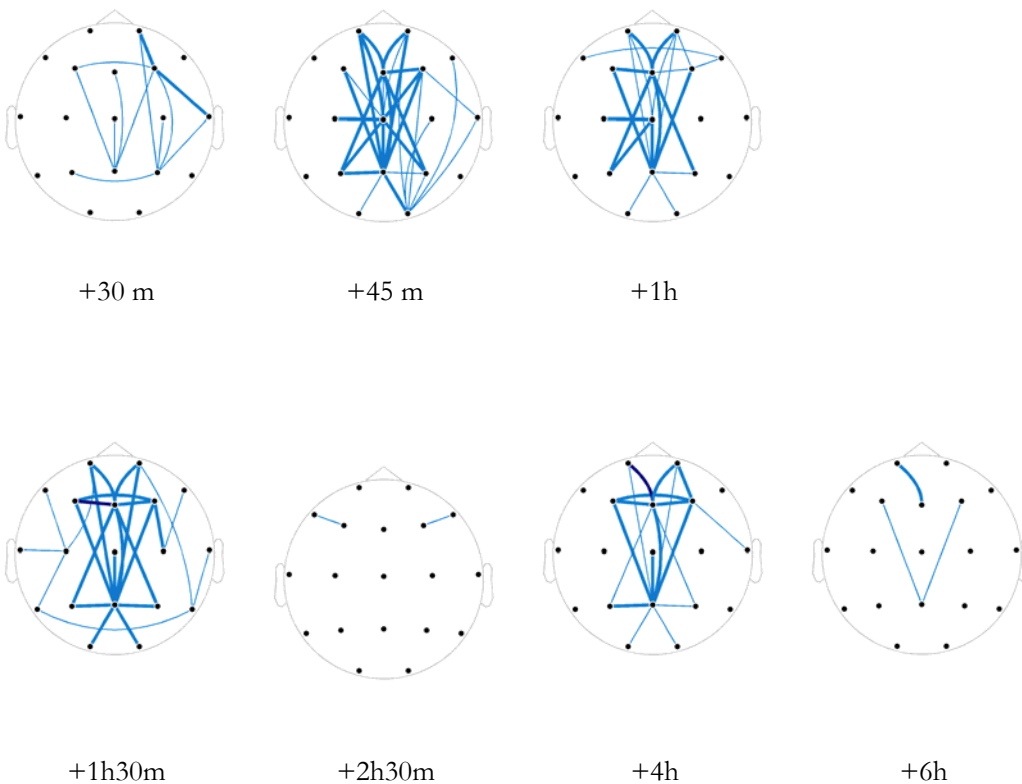
El comportamiento de la entropía condicional en función del coeficiente de acoplamiento en ambos osciladores valida dicha técnica para el estudio de conectividad en señales que pueden presentar dependencias lineales y no lineales.

3.2. SEÑALES EEG REALES

A continuación se incluyen los mapas topográficos de las variables que muestran las diferencias más interesantes con la prueba de Wilcoxon, donde se representa gráficamente las diferencias estadísticamente significativas obtenidas entre las diferentes parejas de electrodos.

Cuando estas diferencias son un incremento (la variable es mayor para el fármaco respecto al placebo) se indican mediante colores cálidos y cuando son disminuciones con colores fríos, tal y como se ha comentado en la metodología. Para conocer los resultados calculados a partir del resto de variables, el anexo A contiene todos los SPMs que se han obtenido en este proyecto.

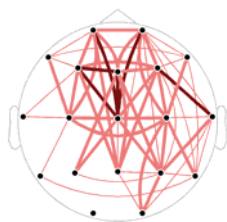
Dimensión estabilización:



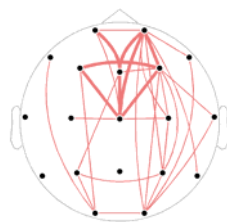
Mínimo Promedio:



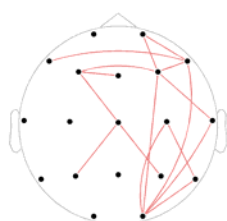
+30 m



+45 m



+1h



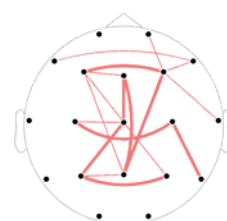
+1h30m



+2h30m



+4h

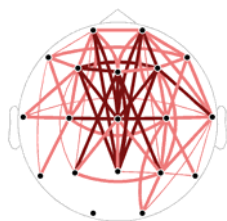


+6h

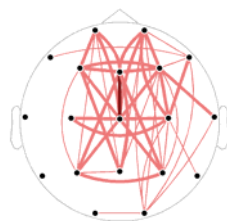
Dimensión 2 promedio:



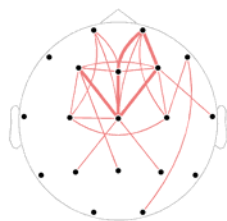
+30 m



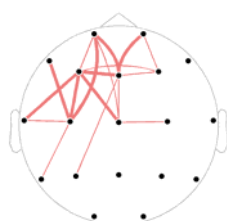
+45 m



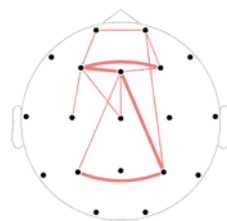
+1h



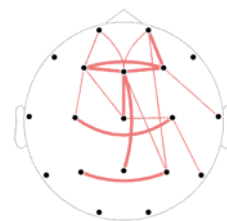
+1h30m



+2h30m



+4h



+6h

El valor de mínimo promedio es una medida promediada (en los dos sentidos) de la mejor estimación de la entropía condicional entre las dos señales bajo estudio. Valores menores indican mayor acoplamiento. Las parejas coloreadas en rojo indican que hay incremento en el valor del mínimo promedio. En el registro de 45 minutos se observa que ha habido un incremento importante de dicha variable (ver tabla 3.1 de p-valores < 0.5) en las zonas anterior, central e interhemisférica. También en el registro de 1 hora se puede observar este incremento, que es menor en los demás registros y muestra una evolución temporal compatible con los efectos esperados y reportados [Barbanoj et al. 1994].

El valor de la dimensión 2 es el promedio del valor XCCE(2) obtenido en ambos sentidos, que nos cuantifica la caída inicial en la curva de entropía condicional en función de la dimensión de inmersión. Valores más bajos indican mayor caída. Las parejas coloreadas en rojo indican que hay incremento en el valor de la caída. En el registro de 45 minutos se observa que ha habido un incremento importante de dicha variable (ver tabla 3.2 de p-valores < 0.5) en las zonas anterior, central e interhemisférica. La evolución temporal del número de parejas que muestran cambios significativos es similar a la de la variable anterior.

El valor de la dimensión de estabilización indica cuántas dimensiones hay que aumentar en el proceso de inmersión para que la curva vuelva a su valor original (partiendo de la dimensión a la cual se encuentra el mínimo), es decir, cuando el valor de la curva XCCE viene totalmente determinado por el factor de corrección. Predominan las disminuciones de dicha variable de interés (tabla 3.2) en los electrodos del área central y frontal. Se observa que existen un mayor número de parejas de canales con diferencias significativas 45 minutos después de la toma.

Los resultados de estas tres variables concuerdan y hacen más consistente el análisis en conjunto, ya que tanto el hecho de que el acoplamiento disminuya entre las parejas de electrodos (incremento valor del mínimo promedio) como que la caída hacia este mínimo sea menos pronunciada abrupta (incremento valor dimensión 2 promedio) están indicando el mismo fenómeno de desacoplamiento que es compatible con el efecto de un ansiolítico sobre el cerebro, por medio de la acción del GABA.

El que la dimensión de estabilización disminuya hace pensar en la existencia en la señal de puntos aislados (hacen que la entropía condicional aumente) y por tanto un número de dimensiones menor para que la el valor de la curva venga totalmente determinado por el factor de corrección (puntos únicos).

En las siguientes tablas se indican los p-valores de las variables que muestran las diferencias más interesantes obtenidas con la prueba de Wilcoxon para las diferentes zonas. Cada p-valor indica si hay diferencias significativas en cada una de las variables (en un instante de registro concreto menos el valor de la variable del registro basal) entre fármaco y placebo. La significación estadística se fija en $\alpha=0.05$, aunque aquellos valores menores de 0.1 también se tendrán en cuenta porque podemos considerar que indican una tendencia. El anexo B contiene las tablas con los resultados obtenidos con todas las variables estudiadas en el presente proyecto.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.129	0.027	0.078	0.098	0.109	0.496	0.148
<i>Central</i>	0.652	0.020	0.195	0.250	0.156	0.359	0.250
<i>Interhemisférica</i>	0.164	0.020	0.109	0.098	0.109	0.301	0.039
<i>Posterior</i>	0.203	0.074	0.109	0.164	0.219	0.910	0.109
<i>Promedio</i>	0.203	0.027	0.109	0.203	0.219	0.359	0.250

Tabla 3.1 P-valores de la variable de interés Mínimo Promedio.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.098	0.012	0.023	0.129	0.078	0.203	0.058
<i>Central</i>	0.203	0.008	0.055	0.098	0.156	0.203	0.250
<i>Interhemisférica</i>	0.055	0.008	0.039	0.164	0.109	0.074	0.039
<i>Posterior</i>	0.074	0.074	0.109	0.301	0.375	0.570	0.148
<i>Promedio</i>	0.074	0.012	0.039	0.129	0.156	0.164	0.109

Tabla 3.2 P-valores de la variable de interés Dimensión 2 Promedio.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.027	0.008	0.039	0.055	0.031	0.020	0.032
<i>Central</i>	0.406	0.055	0.313	0.074	0.281	0.313	0.609
<i>Interhemisférica</i>	0.059	0.023	0.148	0.094	0.203	0.035	0.289
<i>Posterior</i>	0.383	0.020	0.250	0.250	0.375	0.109	0.461
<i>Promedio</i>	0.098	0.012	0.148	0.074	0.219	0.020	0.313

Tabla 3.1 P-valores de la variable de interés Dimensión Estabilización.

4. CONCLUSIONES

En el presente proyecto se ha realizado el análisis de cambios en la conectividad cerebral producida por el fármaco alprazolam en un estudio doble ciego y controlado con placebo.

Entre las aportaciones más importantes, cabe destacar las siguientes:

- Se ha aplicado con éxito por primera vez el cálculo de la entropía condicional a señales EEG.
- Se ha llevado a cabo la aplicación exhaustiva del cálculo a toda clase de datos, cosa que ha llevado a la mejora del algoritmo básico para obtener una implementación eficiente computacionalmente.
- Los métodos implementados se han validado en distintos tipos de señales artificiales cuyo acoplamiento podía ser fijado a priori.
- Se ha introducido la normalización por rangos (*ranking*), que mejora el cálculo de la entropía condicional en señales fisiológicas reales, haciendo al método más robusto ante artefactos.
- Se han definido nuevas variables que caracterizan la curva de entropía condicional normalizada en función de la dimensión de inmersión.
- Estas variables han permitido diferenciar los efectos de una benzodiacepina como el alprazolam sobre las relaciones de conectividad entre áreas cerebrales, medidas en el cuero cabelludo a través de la señal de EEG.

Por lo tanto, los resultados obtenidos permiten concluir que la entropía condicional puede ser una técnica viable para el estudio del efecto farmacológico sobre el cerebro, demostrando el gran potencial e interés de las técnicas no lineales en el análisis de conectividad y acoplamiento.

Sin embargo, en estudios futuros se tendría que ampliar la base de datos, en este estudio sólo se contaba con 8 voluntarios, para poder realizar un análisis estadístico que permita utilizar otros métodos estadísticos como ANOVA y MANOVA, y que permitan verificar la repetibilidad y generalización de los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi director Joan Francesc Alonso por todo el tiempo dedicado a la realización de dicho proyecto, su formación académica de alto nivel e innumerables consejos. A el Dr. Miguel Ángel Mañanas, mi tutor, por su supervisión constante. Ambos han hecho que este proyecto se llevara a cabo con firmeza y finalizara con unos buenos resultados. También quiero agradecer las colaboraciones del profesor Sergio Romero.

A los Drs. Domènech Ros y Xavier Pàvia del departamento de Imágenes Biomédicas de Biofísica y Bioingeniería de la Universidad de Medicina por su gran apoyo y su formación académica laboral. A Santiago Fernández, neurólogo del Hospital Clínic de Barcelona por su formación en el campo de la neurología y electroencefalografía. A los compañeros de dicha unidad por hacer que ir a trabajar cada día sea como estar en casa.

A los compañeros del master porque empezamos juntos una nueva aventura como una piña y seguimos, en la distancia, intentándolo con todas nuestras fuerzas. En especial a Laia Llaudó Sanclemente por todos los años de amistad que me ha brindado desde que llegué a Barcelona.

A Bailén 122 por todos los maravillosos momentos, inolvidables e irrepetibles, en especial a Ignacio Yunis y a mi primo Narciso Vera Ríos.

A Ana M^a Codina Castro y Carmen García Simón por su fraternal amistad.

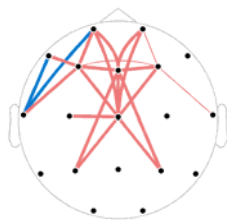
A David Hughes por su amor y compañía incondicional.

A mi padre, mi madre y mi hermana por todo.

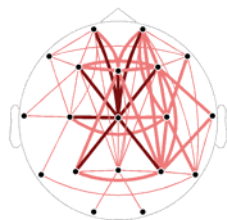
A mi abuela Doña Julia Beltrán Martí.

APÉNDICE A. MAPAS ESTADÍSTICOS.

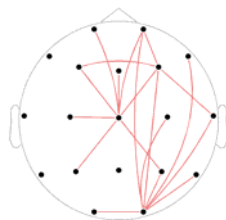
Mínimo absoluto:



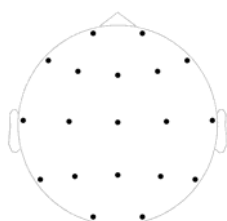
+30 m



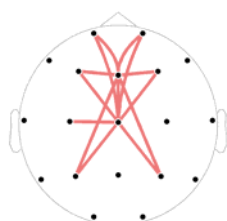
+45 m



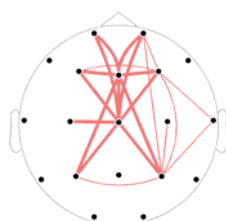
+1h



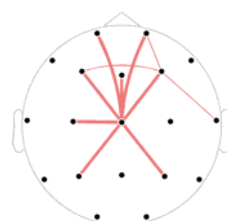
+1h30m



+2h30m

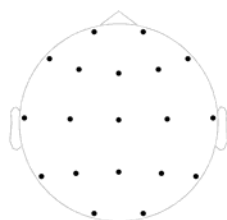


+4h

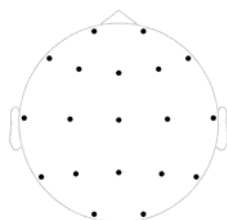


+6h

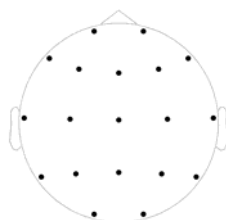
Dimensión mínimo:



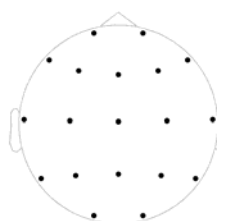
+30 m



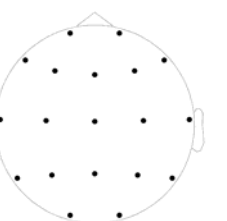
+45 m



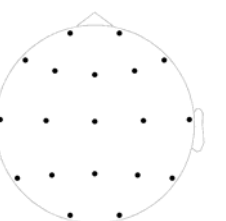
+1h



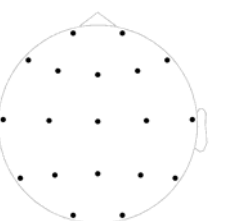
+1h30m



+2h30m

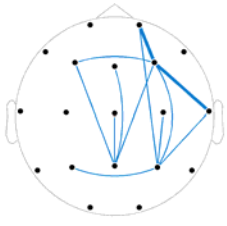


+4h

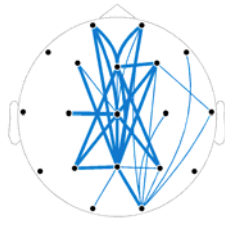


+6h

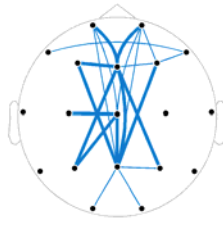
Dimensión estabilización:



+30 m



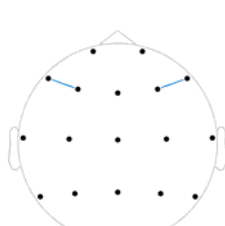
+45 m



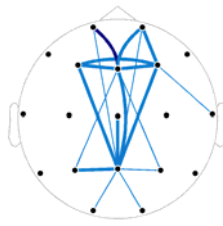
+1h



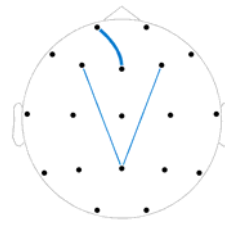
+1h30m



+2h30m



+4h

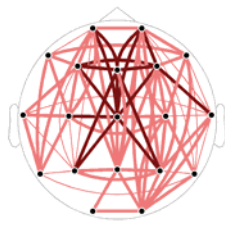


+6h

Dimensión 2:



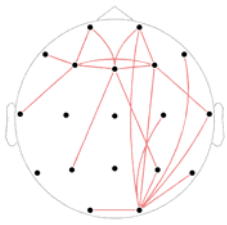
+30 m



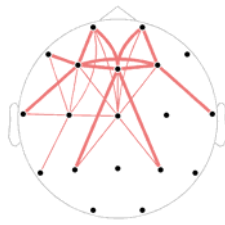
+45 m



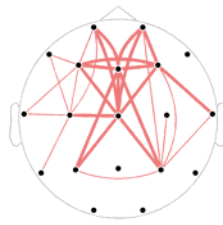
+1h



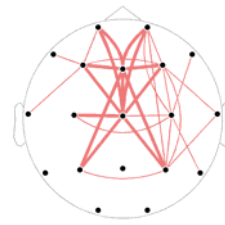
+1h30m



+2h30m



+4h

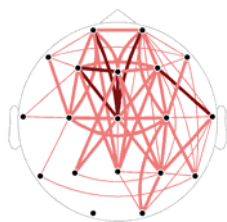


+6h

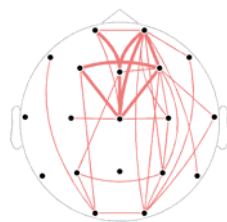
Mínimo Promedio:



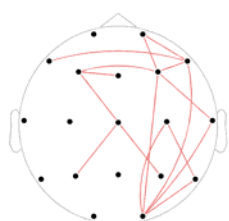
+30 m



+45 m



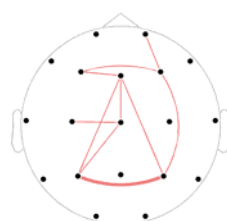
+1h



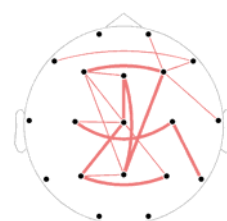
+1h30m



+2h30m



+4h

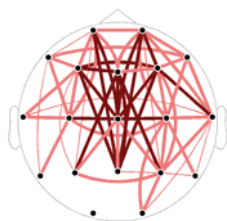


+6h

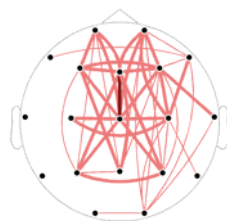
Dimensión 2 promedio:



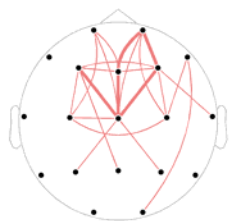
+30 m



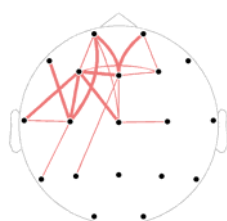
+45 m



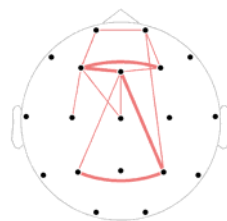
+1h



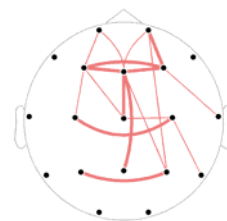
+1h30m



+2h30m



+4h



+6h

APÉNDICE B.

P-valores obtenidos con la prueba de Wilcoxon.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.098	0.055	0.250	0.203	0.156	0.250	0.148
<i>Central</i>	0.734	0.039	0.547	0.301	0.219	0.250	0.250
<i>Interhemisférica</i>	0.301	0.027	0.148	0.250	0.156	0.203	0.195
<i>Posterior</i>	0.301	0.098	0.109	0.203	0.219	0.496	0.195
<i>Promedio</i>	0.164	0.055	0.250	0.203	0.219	0.164	0.195

Tabla A1.1 P-valores de la variable de interés Mínimo Absoluto.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.563	0.500	0.063	0.063	0.500	0.719	0.250
<i>Central</i>	0.250	0.625	0.625	0.750	0.500	1	0.875
<i>Interhemisférica</i>	0.656	0.688	0.875	1	0.563	0.797	0.797
<i>Posterior</i>	0.672	0.672	0.953	0.578	1	0.234	0.406
<i>Promedio</i>	0.250	0.262	0.383	0.641	0.938	0.219	0.813

Tabla A1.2 P-valores de la variable de interés Dimensión Mínimo.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.027	0.008	0.039	0.055	0.031	0.020	0.032
<i>Central</i>	0.406	0.055	0.313	0.074	0.281	0.313	0.609
<i>Interhemisférica</i>	0.059	0.023	0.148	0.094	0.203	0.035	0.289
<i>Posterior</i>	0.383	0.020	0.250	0.250	0.375	0.109	0.461
<i>Promedio</i>	0.098	0.012	0.148	0.074	0.219	0.020	0.313

Tabla A1.3 P-valores de la variable de interés Dimensión Estabilización.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.074	0.020	0.039	0.129	0.078	0.055	0.078
<i>Central</i>	0.652	0.008	0.109	0.203	0.219	0.129	0.313
<i>Interhemisférica</i>	0.098	0.012	0.109	0.203	0.156	0.074	0.195
<i>Posterior</i>	0.129	0.074	0.109	0.274	0.375	0.359	0.109
<i>Promedio</i>	0.098	0.012	0.078	0.164	0.156	0.164	0.148

Tabla A1.4 P-valores de la variable de interés Dimensión 2.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.129	0.027	0.078	0.098	0.109	0.496	0.148
<i>Central</i>	0.652	0.020	0.195	0.250	0.156	0.359	0.250
<i>Interhemisférica</i>	0.164	0.020	0.109	0.098	0.109	0.301	0.039
<i>Posterior</i>	0.203	0.074	0.109	0.164	0.219	0.910	0.109
<i>Promedio</i>	0.203	0.027	0.109	0.203	0.219	0.359	0.250

Tabla A1.5 P-valores de la variable de interés Mínimo Promedio.

	<i>+30 m</i>	<i>+45 m</i>	<i>+1h</i>	<i>+1h30m</i>	<i>+2h30m</i>	<i>+4h</i>	<i>+6h</i>
<i>Anterior</i>	0.098	0.012	0.023	0.129	0.078	0.203	0.058
<i>Central</i>	0.203	0.008	0.055	0.098	0.156	0.203	0.250
<i>Interhemisférica</i>	0.055	0.008	0.039	0.164	0.109	0.074	0.039
<i>Posterior</i>	0.074	0.074	0.109	0.301	0.375	0.570	0.148
<i>Promedio</i>	0.074	0.012	0.039	0.129	0.156	0.164	0.109

Tabla A1.6 P-valores de la variable de interés Dimensión 2 Promedio.

BIBLIOGRAFÍA

Abraham H. D. y Duffy F. H., EEG coherence in post-LSD visual hallucinations, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 107(3), p. 151-163, 2001.

Achermann P. y Borbely A. A., Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram, *Neuroscience* 85(4), p.1195-1208, 1998.

Alonso J. F. y Mañanas M. A., Evaluation of respiratory muscles activity by means of cross mutual information function at different levels of ventilatory effort, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 54(9), 2007.

Anderer P., Semslitsch H. V., Saletu B., y Barbanoj M. J., Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 45(2), p. 79-93, 1992.

Astolfi L., Cincotti F., Mattia D., de Vico Fallani F., Lai M., Baccala L., Salinari S., Ursino M., Zavaglia M., y Babiloni F., Comparison of different multivariate methods for the estimation of cortical connectivity: simulations and applications to EEG data.. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE*, p. 4484-4487, 2005.

Barbanoj M. J., Anderer P., Antonijuan R. M., Torrent J., Saletu B., y Jané F., Topographic pharmaco-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 9(2), p. 101-109, 1994.

Barbanoj M. J., Antonijuan R. M., Riba J., Valle M., Romero S., y Jané F., Quantifying drug-drug interactions in pharmaco-EEG, *Clinical EEG and Neuroscience* 37(2), p.108-120, 2006.

Bartels P. H y Subach J. A., Automated interpretation of complex scenes, *Digital Processing of Biomedical Imagery Springer*, p.101 – 114, 1976.

Basar E. y Melnechuck T., Dynamics of sensory and cognitive processing by the brain: integrative aspects of neural Networks, electroencephalography, event-related potentials, contingent negative variation, magnetoencephalography, and clinical applications, *Springer-Verlag*, 1988.

Berger H., Über das Elektrenkephalogramm des Menschen, *Archives für Psychiatrie* 87:527-70, 1929.

Caminal P., Domingo L., Giraldo B., Vallverdú M., Benito S., Vázquez G., y Kaplan D. T., Variability analysis of the respiratory volume based on non-linear prediction methods, *Medical & Biological Engineering & Computing* 42(1), p. 86-91, 2004.

Di Rienzo M., Hoyer D., Castiglioni P., Parati G., Pompe B., y Zwiener U., Assessment of baroreflex contribution to spontaneous blood pressure-heart rate coupling by cross mutual information, *Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*, p. 589-591, 2001.

Fingelkurts A. A., Fingelkurts A. A., Kivisaari R., Pekkonen E., Ilmoniemi R. J., and Kähkönen S., Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex, *Human Brain Mapping* 22(1), p. 27-39, 2004.

Frederick J. A., Timmermann D. L., Lubar J. F., y Russell H. L., EEG coherence effects of audio-visual stimulation (AVS) at dominant and twice dominant alpha frequency, *Journal of Neurotherapy* 8(4), 2004.

Hollister, L. E., Bearman, J. E., Duster, T. S., Freedman, D. X., Gallant, D. M., Harris, L. S., Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Archives of General Psychiatry* 35, p. 335-340, 1978.

Hoyer D., Pompe B., Herzel H., y Zwiener U., Nonlinear coordination of cardiovascular autonomic control, *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 17(6), p. 17-21, 1998b.

Hoyer D., Bauer R., Pompe B., Palus M., Zebrowski J. J., Rosenblum M. G., y Zwiener U., Nonlinear analysis of the cardiorespiratory coordination in a newborn piglet, *Nonlinear Analysis of Physiological Data*, H. Kantz, J. Kurths, and G. Mayer-Kress, Eds. Berlin: Springer Verlag, p. 167-190, 1998c.

Hoyer D., Pompe B., Chon K. H., Hardraht H., Wicher C., y Zwiener U., Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 52(4), p. 584-592, 2005.

Hoyer D., Friedrich H., Frank B., Pompe B., Baranowski R., Zebrowski J. J., y Schmidt H., Autonomic information flow improves prognostic impact of task force HRV monitoring, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 81(3), p. 246-255, 2006.

Kantz H. y Schreiber T., Nonlinear time series analysis, *Cambridge University Press*, 1997.

Kernighan B.W. y Ritchie D.M., The C programming Language, *Prentice-Hall*, 1988.

Mañanas M. A., Fiz J. A., Morera J., y Caminal P., Analyzing dynamic EMG and VMG signals of respiratory muscles, *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 20(6), p. 125-132, 2001.

Miranda de Sá A. M. F. L., Infantosi A. F. C., y Simpson D. M., A statistical technique for measuring synchronism between cortical regions in the EEG during rhythmic stimulation, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions* 8(10), p. 1211-1215, 2001.

Papoulis A., Probability, random variables and stochastic processes. *McGraw-Hill, New York*, 1984.

Pompe B., Blihd P., Hoyer D., y Eiselt M., Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system, *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 17(6), p. 32-39, 1998.

Porta A., Baselli G., Calegari E., Mollisi F., Lombardi F., y Cerutti S., Mutual corrected conditional entropy can measure RT-RR uncoupling in myocardial infarction patients, *Computers in Cardiology '98*, p. 297-300, 1998a.

Porta A., Baselli G., Liberati D., Montano N., Cogliati C., Gneccchi-Ruscone T., Malliani A., y Cerutti S., Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow, *Biological Cybernetics* 78(1), p. 71-78, 1998b.

Porta A., Baselli G., Lombardi F., Montano N., Malliani A., y Cerutti S., Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength, *Biological Cybernetics* 81(2), p. 119-129, 1999.

Porta A., Guzzetti S., Montano N., Pagani M., Somers V., Malliani A., Baselli G., y Cerutti S., Information domain analysis of cardiovascular variability signals: Evaluation of

regularity, synchronisation and co-ordination, *Medical and Biological Engineering and Computing* 38(2), p. 180-188, 2000.

Porta A., Guzzetti S., Montano N., Furlan R., Pagani M., Malliani A., y Cerutti S., Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 48(11), p. 1282-1291, 2001.

Romano M., Borja E., Chao C., del Río Y., and Corsi M., Effect of diazepam on EEG power and coherent activity: sex differences, *Psychoneuroendocrinology* 7(7), p. 821-833, 2002.

Romero S., Mañanas M. A., and Barbanoj M. J., A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: A simulation case, *Computers in Biology and Medicine* 38, p. 348-360, 2008.

Rudolph U, Möhler H., GABA-based therapeutic approaches: GABA_A receptor subtype functions, *Curr Opin Pharmacol* 6, p. 18-23, 2006.

Sampaio I., Puga F., Veiga H., Cagy M., Piedade R., and Ribeiro P., Influence of bromazepam on cortical interhemispheric coherence, *Archivos de Neuro-Psiquiatria* 65(1), p. 77-81, 2007.

Semmler JG, Sale MV, Meyer FG, Nordstrom MA., Motor-unit coherence and its relation with synchrony are influenced by training. *Journal of Neurophysiology* 92, p.3320-3331, 2004.

Sörnmo L. y Laguna P., Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications. *Elsevier Academic Press*, 2005.

Stuart G. W. y Laraia M. T., Enfermería Psiquiátrica. Principios y Práctica, *Elsevier Mosvi 8ª Edición*, 2006.

Tauscher J., Rappelsberger P., Neumeister A., Fischer P., y Kasper S., Functional hypofrontality revealed by EEG coherence analysis of 16 antipsychotic-free schizophrenic patients performing cognitive activation paradigms, *European Neuropsychopharmacology* 6(Supplement 4), p. S4, 1996a (Resumen).

Tauscher J., Rappelsberger P., Neumeister A., y Kasper S., EEG Coherence Analysis Shows Hypofrontality in Schizophrenic Patients, *European Neuropsychopharmacology* 6(Supplement 3), p. 179, 1996c (Resumen).

Tauscher J., Rappelsberger P., Neumeister A., Gruppe H., Bauer U., Gallhofer B., y Kasper S., Changes of EEG-coherence during cognitive activation in schizophrenic patients vs. healthy controls, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 68(2-3), pág. 179, 1997. (Resumen).

Tauscher J., Rappelsberger P., Neumeister A., y Kasper S., Hypofrontality in drug-free schizophrenic patients revealed by EEG coherence analysis, *Biological Psychiatry* 39(7), p. 657, 1996b (Resumen).

Weiss S. y Rappelsberger P., Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance, *Cognitive Brain Research* 9(3), p. 299-312,