

Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Facultad de Ciencias Médicas

Ingeniería Biomédica

Proyecto Integrador

## Estudio de la conectividad funcional cortico-cortical y tálamo-cortical durante el sueño en gatos



Alumnas:

Ana Carolina Maiztegui Croppi

Matrícula: 41002956

María Sofía Rochetti

Matrícula: 40028447

Asesores:

Claudia Pascovich Rognoni

Claudia María Egea

Diego Mateos





# AGRADECIMIENTOS

*Esta sección está dedicada a agradecer a todas las personas que nos han ayudado y apoyado plenamente durante nuestro desarrollo universitario, que hicieron posible que hoy estemos en esta instancia presentando nuestro proyecto integrador.*

*A todos los profesores que nos capacitaron a lo largo de la carrera y contribuyeron a nuestra formación como profesionales y como personas.*

*A la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la Universidad Nacional de Córdoba, que nos permitió acceder a una enseñanza gratuita y de calidad, de la que estamos muy orgullosos.*

*A nuestros compañeros que nos acompañaron en las vivencias propias del proceso de aprendizaje y crecimiento personal.*

*A nuestros asesores Claudia Pascovich Rognoni, Claudia Egea y Diego Mateos por el tiempo dedicado y los conocimientos brindados durante la realización de este trabajo, por el gran apoyo que nos brindaron durante todo este proceso, por su ayuda, paciencia y dedicación.*

*Y finalmente a nuestras familias y seres queridos por el apoyo incondicional desde el momento inicial en que decidimos apostar por esta hermosa carrera.*

# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE CONTENIDO.....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
OBJETIVOS GENERALES.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
1.1 BASE FISIOLÓGICA.....	18
1.2. ¿QUÉ ES EL SUEÑO? .....	22
1.3. CICLO DEL SUEÑO .....	23
1.4. ¿POR QUÉ ESTUDIAR EL SUEÑO?.....	27
1.5. LA POLISOMNOGRAFÍA.....	28
1.6. ¿POR QUÉ UTILIZAMOS EEG? .....	31
1.7. CONECTIVIDAD FUNCIONAL DURANTE EL SUEÑO .....	34
<b>CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
2.1. BASE DE DATOS .....	36
2.1.1. Preprocesamiento .....	38
2.2. HERRAMIENTAS .....	38
2.2.1. Spike 2 .....	38

2.2.2. Matlab.....	39
2.2.3. Jupyterlab.....	40
2.3. MÉTODOS E IMPLEMENTACIÓN.....	40
2.3.1. Acondicionamiento de Datos .....	40
2.3.1.1. Estadificación o etiquetado.....	41
2.3.1.2. Concatenación .....	45
2.3.1.3. Recorte y Normalización de épocas.....	49
2.3.1.4. Filtrado de ruido .....	49
2.3.2. Análisis de Phase-Lag-Index.....	50
2.3.2.1. Implementación del PLI.....	58
<b>CAPÍTULO 3: RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
3.1. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y LAS OSCILACIONES DE FRECUENCIA.....	63
3.2. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y LAS ETAPAS DE SUEÑO.....	65
<b>CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN .....</b>	<b>75</b>
4.1. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CORTICO-CORTICAL EN LA BANDA DELTA ES MAYOR DURANTE LA FASE S3 DEL SUEÑO .....	75
4.2. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CORTICO-CORTICAL EN LA BANDA THETA ES MAYOR DURANTE EL SUEÑO REM .....	77
4.3. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL TÁLAMO-CORTICAL EN LAS BANDAS GAMMA Y HFO DISMINUYEN DURANTE EL SUEÑO .....	78
4.4. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL TÁLAMO-CORTICAL EN LA BANDA GAMMA ALTA AUMENTA DURANTE EL SUEÑO .....	80
4.5. CONECTIVIDAD FUNCIONAL CORTICO-CORTICAL VERSUS TÁLAMO-CORTICAL.....	82
<b>CAPÍTULO 5: LIMITACIONES.....</b>	<b>84</b>
<b>CAPÍTULO 6: CONCLUSIÓN .....</b>	<b>86</b>
6.1. TRABAJOS FUTUROS.....	89
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>91</b>



# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.1: Principales características de las ondas cerebrales .....	19
Figura 1.1: Lóbulos cerebrales .....	20
Figura 1.3: Hipnograma de un sujeto sano, donde se pueden ver como los estados del sueño varían de forma cíclica .....	23
Figura 1.4: Ejemplo de EEG de cinco canales durante la vigilia con presencia de onda Alfas .....	24
Figura 1.5: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S1 .....	24
Figura 1.6: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S2 con complejos K y husos .....	25
Figura 1.7: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S3 con ondas Delta .....	26
Figura 1.8: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el sueño REM .....	27
Figura 1.9: Sitios de registro dependiendo el tipo de estudio .....	30
Figura 2.1: Localización de electrodos .....	37
Figura 2.2: Primera vista del registro de las señales en el programa Spike 2 .....	42
Figura 2.3: Acondicionamiento del lugar de trabajo .....	43
Figura 2.5: Etapas del sueño .....	45
Tabla 2.1: Características principales de las etapas del sueño .....	45
Figura 2.6: Ejemplo de reporte donado por Spike2 .....	46
Tabla 2.2: Designación de un número a cada estado de sueño .....	47
Figura 2.7: Ejemplo de los archivos obtenidos al finalizar la concatenación .....	48
Figura 2.8: Ejemplo de contenido de cada archivo .mat de concatenación mostrado en la Figura 2.7. ....	48
Figura 2.9: Ejemplo de valores de cada vector mostrado en la Figura 2.8 .....	49
Figura 2.10: Distintos agrupamientos de vectores con el mismo ISPC .....	53
Figura 2.11: Diferencias de fase alrededor de cero .....	54
Figura 2.12: Agrupamiento de fases. Comparación entre PLI e ISPC. ....	56
Figura 2.13: Comparación visual de las diferentes medidas de conectividad basada en fases. El escalado de color difiere entre parcelas para facilitar comparaciones cualitativas .....	57
Figura 3.1: Gráfico circular de todos los canales con límite de Negri en la banda High Gamma. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2 .....	61

Figura 3.2: Gráfico circular de Negri en la banda High Gamma. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.....	61
Tabla 3.1: Bandas de frecuencias utilizadas .....	62
Tabla 3.2: Nombre de los canales. C: Corteza. T: Tálamo. ....	62
Figura 3.3: Gráfico circular de Negri en la banda HFO (High-frequency oscillations).W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.....	64
Figura 3.4: Gráfico circular de Negri en la banda Delta. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.....	64
Figura 3.5: Gráficos Matriz de Simbo .....	67
Figura 3.6: Gráficos Matriz de Negri.....	68
Figura 3.7: Gráficos Matriz de Nimbus.....	69
Figura 3.8: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma.....	70
Figura 3.9: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico- (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma.....	70
Figura 3.10: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO.....	71
Figura 3.11: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma.....	71
Figura 3.12: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma.....	72
Figura 3.13: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO .....	72
Figura 3.14: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma.....	73
Figura 3.15: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma.....	73
Figura 3.16: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO.....	74



# RESUMEN

Este Proyecto Integrador se fundamenta en la importancia de monitorizar los estados de conciencia, debido a que los descubrimientos del mismo se consideran un gran aporte al entendimiento de patologías y estados donde la conciencia se ve alterada como, por ejemplo, demencias de Parkinson y Alzheimer, delirium, anestesia y coma.

Una de las maneras de hacerlo es a través de los correlatos neuronales, pues las alteraciones en las propiedades de la red neuronal fronto-parietal y talámica son particularmente evidentes en pacientes no conscientes.

Existe un gran interés en estudiar y caracterizar los cambios en la actividad neuronal sincrona o conectividad funcional (CF) entre regiones del cerebro en una escala de tiempo más corta, también conocida como conectividad funcional dinámica o resuelta en el tiempo.

En este trabajo integrador se eligió el sueño como un estado de comportamiento, ya que representa un gran equilibrador entre los sujetos de estudio y para registrarlo solo se requiere una simple polisomnografía (PSG) durante la noche.

El principal objetivo de esta investigación es adquirir conocimientos sobre la relación entre alteraciones de las redes cerebrales y el sueño, un estado en el que la conciencia se altera. Más específicamente, estudiar la conectividad cortico-cortical y tálamo-cortical durante el sueño en estado de reposo para distintas bandas de frecuencia. Consideramos oportuno destacar que el abordaje de la red cortico-cortical y tálamo-cortical, utilizando datos del estado de reposo adquiridos mediante polisomnografías en gatos, es excepcional y novedoso en el área, lo que motivó a la elección del tema y desarrollo de la investigación.

Concretamente, en este estudio investigamos como varía la conectividad funcional durante la vigilia y el sueño entre cortezas y entre ellas y el tálamo con la hipótesis de que se advertirán cambios en las CF entre los distintos estados del sueño. La investigación se lleva a

cabo a partir de registros tomados de electrodos intracraneales de tres gatos, registros que luego fueron procesados a través de varios programas y técnicas de procesamiento de señales, entre estos podemos mencionar Spike2 y Matlab. Se analizó la conectividad funcional tálamo-cortical y cortico-cortical mediante PLI y wPLI en distintas bandas de frecuencia (alfa, beta, theta, delta, gamma, gamma alta, HFO).

Nuestros resultados han demostrado que la hipótesis planteada se cumple, con diferencias entre las distintas bandas analizadas. La CF cortico-cortical es más prominente en las bandas de frecuencias bajas (delta, theta y alfa) mientras que la tálamo-cortical es mayor en las frecuencias más altas (gamma, gamma alta y HFO). Luego, dentro de cada banda el comportamiento presentado entre cortezas difiere del exhibido por el tálamo y su interacción con el resto del cerebro.

En resumen, cuando hablamos de bandas bajas, hemos observado, en dos de los sujetos, que la CF de la banda theta durante el sueño REM está aumentada sobre todo entre cortezas, existiendo también un aumento considerable entre el núcleo geniculado lateral izquierdo y la corteza visual primaria. De manera similar, en la banda delta se aprecia un aumento de la CF durante el sueño con un valor máximo en la etapa S3. La banda alfa, que ha sido muy estudiada en investigaciones precedentes, parece tener un papel importante en la conciencia, no obstante, nuestros resultados fueron poco concluyentes en su influencia. En ninguno de los tres sujetos la banda beta ha tenido una variación significativa capaz de probar si la hipótesis es cierta o no para esa banda.

Con respecto a la CF en las bandas altas, se advirtió una mayor variación en la región tálamo-cortical. Es importante notar que la variación de la CF no es igual entre las distintas bandas tomadas en nuestro estudio. Por un lado, tenemos las bandas gamma y HFO que disminuyen conjuntamente se va profundizando el sueño con un valor mínimo durante el sueño REM. Por otro lado, la CF tálamo-cortical en la banda gamma alta parece aumentar a medida que los sujetos se van adormeciendo con un máximo valor en S3.

Concluimos que la CF medida con wPLI varía durante los distintos estados de sueño y por lo tanto, los datos encontrados pueden ser útiles para encontrar nuevos biomarcadores para estados alterados de conciencia como anestesia, estado vegetativo persistente y coma.

# ABSTRACT

This project is based on the importance of monitoring the states of consciousness, because the discoveries made in it are considered a great contribution to the understanding of pathologies and states where consciousness is altered, such as Parkinson's and Alzheimer's dementias, delirium, anesthesia and coma.

One of the ways to do this is through neural correlates, since the alterations in the properties of the neural fronto-parietal and thalamic network are particularly evident in non-conscious patients.

There is currently great interest in the study and characterization of changes in the synchronous neuronal activity or functional connectivity (FC) between brain regions on a shorter time scale, also known as dynamic or time-resolved functional connectivity.

In the present dissertation, sleep was chosen as a behavioral state, since it represents a great equalizer between the study subjects and to record it, only a simple polysomnography (PSG) during the night is required.

The main purpose of the present investigation is to acquire knowledge about the relationship between alterations in brain networks and consciousness. We consider it appropriate to emphasize that the approach of the cortico-cortical and thalamo-cortical network, using data of the resting state recorded by a polysomnography in cats, is exceptional and innovative in the area, which motivated the choice of the topic and development of the research.

Specifically, in this study we investigated how the functional connectivity varies during wakefulness and sleep between cortexes and between them and the thalamus with the hypothesis that changes in the FC will be found among states. This research has been carried out from records taken from intracranial electrodes of three cats, records that were then processed through various signal processing programs and techniques, amongst these, a

specific mention can be made to Spike2 and Matlab. Thalamo-cortical and cortical functional connectivity was analyzed using PLI and wPLI in different frequency bands (alpha, beta, theta, delta, gamma, high gamma, HFO).

Our results have shown that the hypothesis is fulfilled, varying between the different bands analyzed. Cortical FC is more prominent in the low frequency bands (delta, theta and alpha) whereas the thalamo-cortical FC is higher in the higher frequencies (gamma, high gamma and HFO). Additionally, within each band the behavior presented between cortices differs from the one exhibited by the thalamus and its interaction with the rest of the brain.

In summary, when we talk about low bands, we have seen, in two of the subjects, that the FC of the theta band during REM sleep is increased especially among barks, there is also a considerable increase between the left lateral geniculate nucleus and the primary visual cortex. Similarly, the delta band shows an increase in FC during sleep with a maximum value at stage S3. The alpha band, which has been studied extensively in previous research, seems to play an important role in consciousness, but our results were inconclusive in their influence. In none of the three subjects the beta band had a significant variation able to prove whether the hypothesis is true or not for that band.

Regarding the FC in the high bands, we observed that the thalamo-cortical region had greater variation. It is important to note that the variation of FC is not the same among the different bands analyzed in our study. On one hand we have the gamma and HFO bands that decrease together deepening sleep with a minimum value during REM sleep. On the other hand, thalamo-cortical FC in the high gamma band appears to increase as subjects were falling asleep with a maximum value in S3.

We conclude that the FC measured with wPLI varies during different sleep states and therefore the data that has been found could be used to find new biomarkers for altered states of consciousness such as anesthesia, persistent vegetative state and coma.

# INTRODUCCIÓN

El sueño se asocia con el desvanecimiento de la conciencia en diferentes estados que se experimentan cada noche durante las distintas etapas del sueño. Este desvanecimiento es consecuencia de una serie de sincronizaciones en la actividad eléctrica cerebral en diferentes bandas de frecuencia.

Actualmente, el sueño se clasifica en dos grandes estados: uno donde existen movimientos oculares rápidos (REM) y otro que no presenta movimientos oculares rápidos (no-REM o NREM). El NREM, a su vez, se puede clasificar en sueño ligero y sueño de ondas lentas. En las etapas de sueño NREM más profundas, la conciencia está disminuida. En cambio, durante el sueño REM, el cerebro es más activo que en el sueño NREM.

La actividad eléctrica del cerebro durante el sueño se estudia a través de la polisomnografía o PSG, que incluye habitualmente información proveniente de electroencefalogramas (EEG), un electrooculograma (EOG) y un electromiograma (EMG). En este proyecto, los datos proporcionados son de un estudio de PSG, con la variante de no disponer de un EOG y ocasionalmente contar con información de un EMG, la cual fue utilizada sólo como ayuda para el diagnóstico de las etapas de sueño. El análisis sobre esta señal no fue realizado, sino que la investigación se focalizó en los datos obtenidos a partir de electroencefalogramas específicos (electrocorticograma y EEG intracraneal).

La mayoría de los estudios de conectividad funcional (CF) y sueño han comparado las correlaciones interregionales observadas durante la vigilia con las observadas durante el sueño. Esta es una estrategia de análisis que, por diseño, compara las propiedades invariantes en el tiempo de la CF durante la vigilia y el sueño. Sin embargo, la CF, como el sueño en sí, es muy dinámica y está sujeta a variaciones considerables en escalas de tiempo relativamente

cortas [1]. Por ello, nuestro estudio analiza la CF en épocas de 5s, teniendo así una mayor resolución temporal.

Por otro lado, los estudios realizados en el ámbito estudian la CF entre cortezas sin ver su relación con la actividad talámica. En el presente proyecto integrador, hacemos un análisis tanto de la CF cortico-cortical como la tálamo-cortical, a diferencia de estudios previos.

El sueño ligero está asociado con diferentes modos de procesamiento de información y respuestas sensoriales en relación con la vigilia. No obstante, existen notables similitudes en la organización de la actividad cerebral durante la vigilia y el sueño NREM.

La interacción entre el tálamo y la corteza sensorial desempeña una función fundamental en el procesamiento sensorial. Si bien estudios previos han revelado propiedades sinápticas específicas de la vía de las conexiones tálamo-corticales, pocos estudios publicados hasta la fecha han investigado cómo cada vía orienta la información momento a momento [2].

Anatómicamente, la capa cortical media es el receptor predominante de las proyecciones tálamo-corticales, mientras que la capa cortical profunda es la fuente de las proyecciones córtico-talámicas. Ellas se pueden observar en diferentes sistemas tálamo-corticales y especies de mamíferos, considerándose un microcircuito normalizado en el sistema tálamo-cortical. Además, se estima que el flujo de información dentro de estos circuitos anatómicos es dinámico, con variaciones momento a momento en las vías activas. En consecuencia, se espera en este estudio que la comunicación cortico-talámica y cortico-cortical se fortalezca o disminuya durante las diferentes etapas de la conciencia.

Para probar nuestra hipótesis, se llevaron a cabo una serie de pasos en donde se clasificaron, ordenaron, transformaron y analizaron los datos obtenidos de los experimentos realizados en los sujetos. Con ese fin, se utilizaron distintos softwares y métodos de análisis de señales tales como Spike2, Matlab y PLI, a partir de los cuales se pudo realizar un procesamiento de los datos obtenidos tanto de forma gráfica como numérica.

# OBJETIVOS

## Objetivos generales

- Estudiar el sueño mediante procesamiento de señales.
- Sintetizar de forma coherente la información necesaria para comprender totalmente el trabajo realizado, utilizando diversa bibliografía que la justifique.
- Identificar los beneficios futuros del tipo de estudio a realizar y el impacto que este podría tener.

## Objetivos específicos

- Estudiar la conectividad córtico-cortical y tálamo-cortical durante el sueño en estado de reposo para distintas bandas de frecuencia.
- Realizar una comparación de resultados obtenidos intrasujeto (de cada gato) e intersujeto (entre los tres gatos), con motivo de detectar patrones de conciencia.
- Analizar los resultados obtenidos teniendo en cuenta la hipótesis planteada, evaluando las analogías y discrepancias con respecto a lo esperado.
- Comprender y aplicar métodos de análisis de señales como PLI, para obtener resultados de CF cortico-cortical y tálamo-cortical.
- Relacionar estos resultados con los provenientes de otras investigaciones, en los cuales solo estudian la conectividad cortico-cortical, y comparar lo obtenido con el estudio de conectividad tálamo-cortical.



# HIPÓTESIS

La hipótesis con la cual planteamos el presente trabajo integrador es que los resultados que esperamos obtener muestren que la conectividad funcional varía dependiendo del estado de consciencia en el que se encuentra el sujeto.

# CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

En este capítulo se proporcionará la información necesaria y suficiente para lograr una comprensión idónea del desarrollo del trabajo en toda su extensión.

## 1.1 Base fisiológica

En múltiples niveles del sistema nervioso se ha detectado actividad neuronal sincrónica. No sólo las neuronas individuales sincronizan sus actividades en regiones locales, sino también en grandes redes neuronales. La función cerebral normal resulta de las fluctuaciones en los patrones sincrónicos y asincrónicos entre las redes neuronales. La actividad coordinada o "sincronizada" de las redes neuronales se puede explorar a través de registros neurofisiológicos.

La sincronización también es importante para el desarrollo de los ritmos cerebrales, que se definen como ondas regulares en el tiempo. Se caracterizan por su frecuencia, ubicación y asociación con diferentes aspectos de la función y el estado del cerebro. Esta actividad es inducida o inhibida por diferentes mecanismos o estados del cerebro (despierto, dormido, comatoso o durante alguna acción del sujeto). Históricamente, para distinguir los ritmos cerebrales se han diferenciado según las bandas de frecuencias que ocupan, denominándose con las letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\theta$  y  $\gamma$  (Tabla 1.1). Es importante señalar que, en nuestro análisis, a diferencia de lo realizado en trabajos anteriores, las frecuencias mayores a 30 Hz las hemos dividido en tres, banda gamma (30-45 Hz), banda gamma alta (45-99 Hz) y oscilaciones de alta frecuencia o HFO de su nombre en inglés "high frequency oscillations" (102-120 Hz).

RITMO CEREBRAL	FRECUENCIAS	AMPLITUD
Delta[ $\delta$ ]	0,5 - 3,5 Hz	20 - 100 $\mu$ V
Theta [ $\theta$ ]	4 - 7 Hz	20 - 100 $\mu$ V
Alfa [ $\alpha$ ]	8 - 13 Hz	20 - 60 $\mu$ V
Beta [ $\beta$ ]	13 - 30 Hz	2 - 20 $\mu$ V
Gamma [ $\gamma$ ]	> 30 Hz	5 - 10 $\mu$ V

*Tabla 1.1: Principales características de las ondas cerebrales*

El ritmo Delta es de gran amplitud y baja frecuencia. Se encuentran típicamente entre 0,5 y 3,5 Hz y presenta amplitudes de 20 a 200  $\mu$ V, presente generalmente durante el sueño profundo y localizados preferentemente en las partes posteriores de la corteza cerebral. A medida que el sueño se profundiza se presenta un aumento de su amplitud.

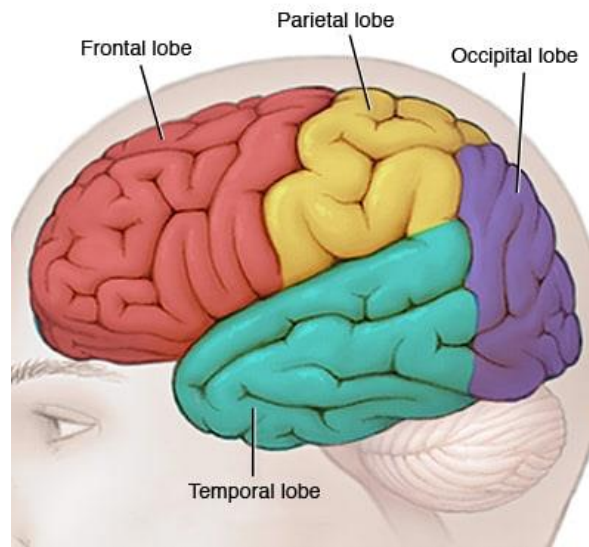
El ritmo Theta, es en general menos frecuente que los demás, ocurre en el rango de frecuencia de 4 a 7 Hz, con amplitudes que oscilan entre 20 y 100  $\mu$ V, se encuentra en estado de adormecimiento y sueño en el lóbulo parieto-temporal.

Las ondas Alfa ocurren principalmente en el rango de frecuencia de 8 a 13 Hz, con amplitudes de 20 a 60  $\mu$ V, se detectan en el reposo visual, despiertos con un estado mental tranquilo y de reposo. Durante el sueño profundo las ondas alfa desaparecen, este fenómeno se observa principalmente en la zona occipital, parietal y la región temporal posterior (Figura1.1).

El ritmo Beta es irregular, con una frecuencia de 13 a 30 Hz, y su amplitud aproximada está entre 2 y 20  $\mu$ V. A menudo se asocia con un estado de concentración mental, cuando la persona se dedica a la actividad mental o física. Se detecta principalmente cerca o por encima de la corteza motora primaria.

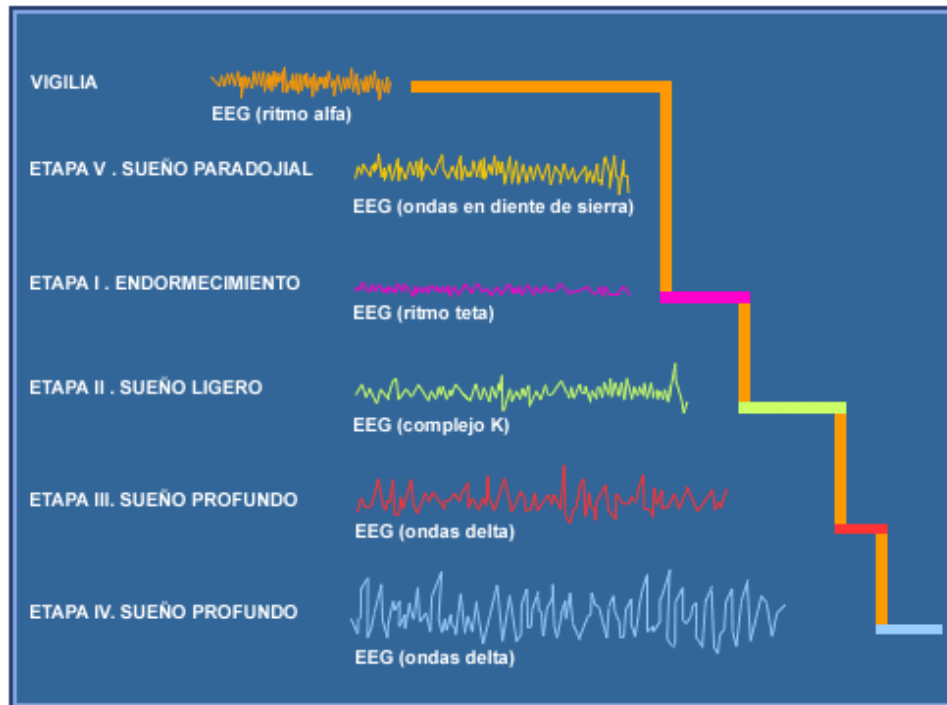
Por último, el ritmo Gamma se manifiesta a frecuencias mayores a los 30 Hz y amplitudes entre 5 y 10  $\mu\text{V}$ , en una zona extensa de la corteza cerebral. La actividad de la banda gamma (alrededor de 40 Hz) se ha asociado con la conciencia [3].

En la Figura 1.1 se pueden observar las regiones cerebrales mencionadas anteriormente.



*Figura 1.1: Lóbulos cerebrales.*

Durante el sueño REM aparece lo que se llama ondas en diente de sierra que son ondas de alta frecuencia y baja amplitud entremezcladas con el ritmo theta. Las ondas en diente de sierra son características de este estado, predominan en regiones centro parietales y su perfil es similar a lo que se ve en vigilia.



*Figura 1.2: Representación de los tipos de ondas cerebrales.*

En el cerebro concurren dos principios complementarios de organización, la segregación y la integración funcional. El concepto de segregación funcional parte de la base de que determinadas funciones cognitivas se encuentran ubicadas en regiones cerebrales concretas.

Sin embargo, la actividad cerebral caracterizada en estos términos no revela nada sobre cómo las diferentes áreas cerebrales se comunican entre sí. Esta especialización funcional proporciona una visión limitada del sustrato neuronal de procesos que son mucho más complejos.

A partir de múltiples investigaciones se ha podido determinar que estas regiones no trabajan de forma independiente, sino que interactúan entre ellas creando circuitos dinámicos neuronales responsables de las funciones cognitivas. Consecuentemente, estos procesos cognitivos no pueden entenderse como específicos de una región, ya que el cerebro no actúa de forma modular aislada. Este concepto es lo que se conoce como la integración funcional o CF [3].

La comunicación funcional entre regiones, como se mencionó anteriormente, es primordial para la realización de varios procesos cognitivos que integran información a través de diferentes regiones del cerebro (CF). La conectividad funcional se aborda desde diferentes campos, a través de diferentes técnicas y procesos. En este trabajo y en cuantiosa bibliografía, se realiza mediante procesamiento de señales de EEG.

## 1.2. ¿Qué es el sueño?

El sueño es un estado comportamental, con dos fases, sueño REM y sueño NREM. Está caracterizado por quietud y postura típica, es rítmico, rápidamente reversible y necesario. En él, se dan cambios fisiológicos que se estudian mediante la polisomnografía, consistente en una serie de estudios combinados que se realizan en el sueño tal como el EEG, EOG y EMG, términos que serán desarrollados consiguientemente.

En el electroencefalograma o EEG se muestra la actividad cortical, generada por las neuronas piramidales<sup>1</sup>. Se registra extracelularmente y se observa el promedio de aferencias a las neuronas.

Se puede observar que en la vigilia activa existe una baja amplitud y alta frecuencia; mientras que cuando la persona se encuentra relajada con los ojos cerrados la frecuencia disminuye a 8 -12 Hz (vigilia con ritmo alfa).

En el sueño NREM las neuronas piramidales están sincronizadas, hay una baja frecuencia y alta amplitud. Posee varias fases, que según el texto se pueden clasificar en etapa 1, 2, 3/4 o N1, N2, N3/N4 o S1, S2, S3/S4.

Con el tiempo se entendió que el sueño REM y NREM se alternan en ciclos sucesivos durante la noche y los autores expertos propusieron la clasificación de NREM en 4 etapas (1-4),

---

<sup>1</sup> Las neuronas piramidales son un tipo de neuronas multipolares y son las fuentes primarias de excitación

con la etapa 1 correspondiente a la etapa S1 al inicio de la noche, la etapa 2 correspondiente a la etapa S2 y las etapas 3 y 4 a la etapa S3.

El sueño REM representa el 25% del tiempo de sueño y en el registro se parece a la vigilia activa. Se dan aproximadamente 4 o 5 ciclos REM en el sueño por noche y es donde ocurren la mayoría de los ensueños<sup>2</sup>. Se caracteriza por la no sincronización de las neuronas piramidales y la pérdida de la actividad muscular.

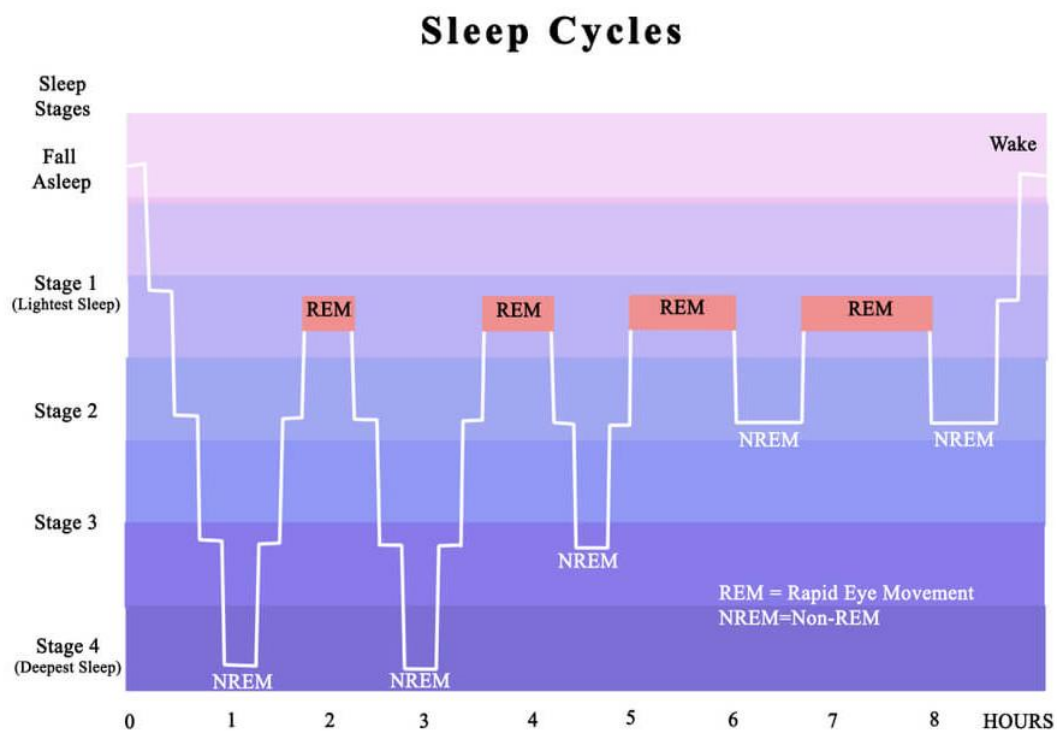


Figura 1.3: Hipnograma de un sujeto sano, donde se pueden ver como los estados del sueño varían de forma cíclica.

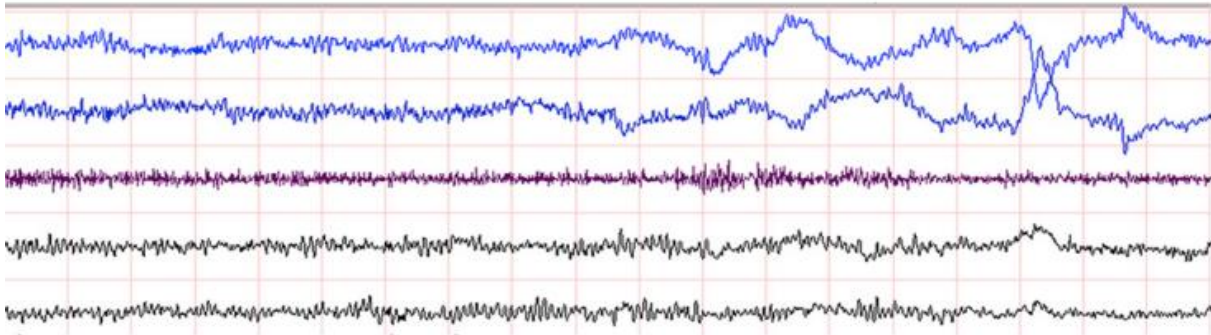
### 1.3. Ciclo del sueño

Se distinguen varias fases a lo largo del sueño, que se explican a continuación.

---

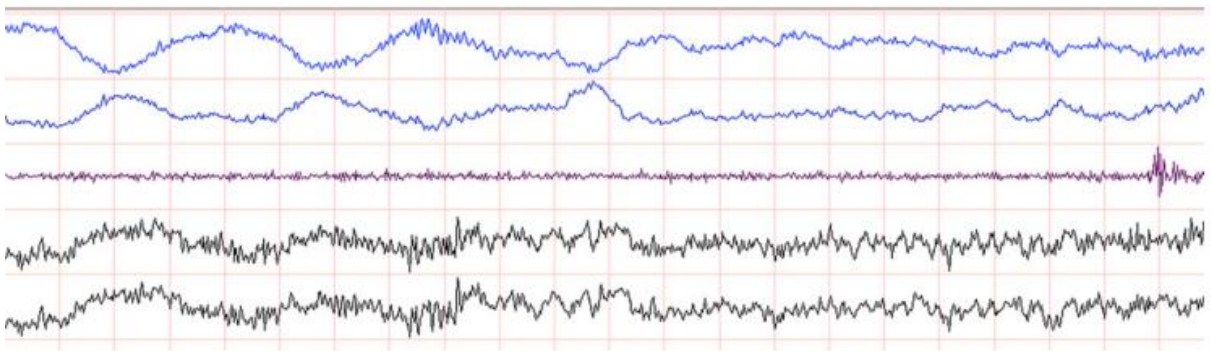
<sup>2</sup> Serie o sucesión de imágenes y eventos que se imaginan mientras se duerme, que se perciben como reales.

La vigilia se define por la presencia de un ritmo alfa sinusoidal de 8 a 13 Hz en las regiones posteriores de la cabeza en el EEG y más del 50% de una época<sup>3</sup> que tiene este ritmo. Esta fase se puede observar gráficamente en la Figura 1.4.



*Figura 1.4: Ejemplo de EEG de cinco canales durante la vigilia con presencia de onda Alfas*

La etapa I -o N1/S1-, de somnolencia o adormecimiento, en la que tiene lugar la desaparición del ritmo alfa del EEG (típico del estado de vigilia), hay tono muscular y no hay movimientos oculares o, si los hay, son muy lentos. Esta etapa se define por la presencia de actividad de frecuencia mixta de baja amplitud predominantemente de 4 a 7 Hz. [4]. (Figura 1.5)



*Figura 1.5: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S1*

La etapa II - o N2/S2-, de sueño ligero, se define por la presencia de uno (o más) complejos K sin despertares asociados y uno o más trenes de husos de sueño, fenómenos de los que es responsable el núcleo reticular del tálamo. Estos complejos son típicos en humanos

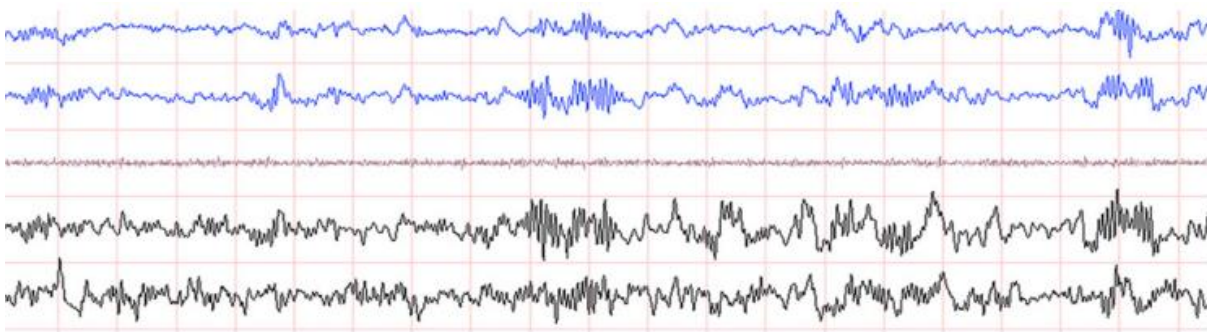
---

<sup>3</sup> Los registros de los EEG se dividen en épocas, en este trabajo se definieron épocas de 5 segundos.



y no los encontramos en los gatos. En esta etapa; también sigue existiendo tono muscular y no hay movimientos oculares, conforme se visualiza en la Figura 1.6.

Un complejo K es una onda bifásica bien definida, fácilmente discernible en un EEG con una duración total mayor o igual a 0,5 segundos, generalmente máximo en regiones frontales. Por su lado, un huso de sueño es un tren de ondas con una frecuencia de 11 a 16 Hz, pero comúnmente de 12 a 14 Hz, con una duración mayor o igual a 0,5 segundos, generalmente máxima centralmente. Los complejos K y los husos del sueño son fenómenos intermitentes y pueden no estar siempre presentes en épocas sucesivas. Su ausencia no indica que el sueño haya vuelto a la etapa S1, a menos que se produzca un despertar o se presente un movimiento corporal importante seguido de movimientos oculares lentos.

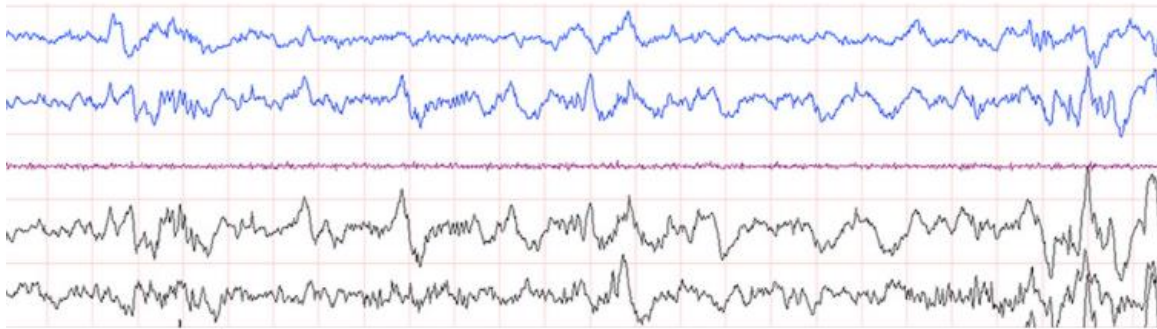


*Figura 1.6: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S2 con complejos K y husos*

La etapa III -o N3/S3-, de sueño profundo, presenta un ritmo electroencefalográfico menor, no hay movimientos oculares y el tono muscular se mantiene o puede estar muy disminuido. Para que la etapa sea designada como S3 debe conformarse su actividad en un gran porcentaje (20% por lo menos) de su totalidad de ondas lentas, definidas como ondas de frecuencia de 0,5 a 2 Hz con una amplitud de pico a pico mayor de 75 mV registradas en las regiones frontales.

En la instauración de esta fase del sueño intervienen, entre otras estructuras, la corteza prefrontal y el núcleo dorso medial del tálamo. Es la fase del sueño más reparadora. Hay

movimientos organizados del dorso; el individuo da vueltas en la cama, cambia de postura. Esta fase dura aproximadamente un 25% del total del tiempo del sueño [4] (Figura 1.7).

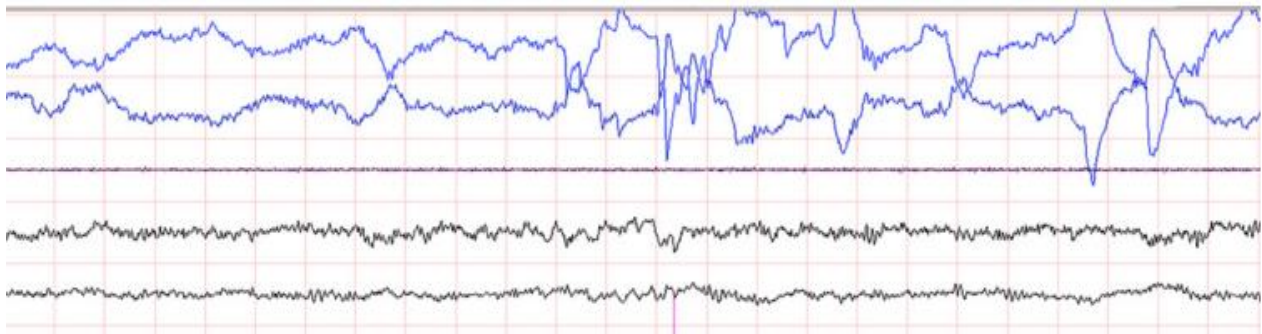


*Figura 1.7: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el estado S3 con ondas Delta*

Las 3 primeras etapas se denominan en su conjunto sueño no-REM (NREM).

La siguiente etapa es la de sueño paradójico -o REM-, que se caracteriza por una actividad EEG parecida al estado de vigilia, debida a una activación cortical por parte de estructuras encefálicas profundas. Esta etapa se presenta cuando el EEG incluye ondas de baja amplitud y frecuencia mixta y movimiento ocular rápido. Posee además una desincronización del EEG, que se asemeja a una situación de vigilia, de alerta. Se produce una atonía (desaparición del tono muscular), excepto en el músculo diafragma que sigue manteniendo el tono, y contrayéndose, permitiendo la respiración. Asimismo, el EEG puede ser similar al de la etapa S1, pero algunos sujetos tienen frecuencias alfa más prominentes, a menudo a una frecuencia algo más lenta que la de su ritmo alfa cuando están despiertos.

La fase de sueño REM o sueño paradójico se produce cuando la corteza cerebral está más desarrollada.



*Figura 1.8: Ejemplo de EEG de cinco canales durante el sueño REM*

## 1.4. ¿Por qué estudiar el sueño?

La ciencia del sueño y la especialidad de la medicina del sueño han evolucionado desarrollando un marco coherente para describir la complejidad del sueño. Desde el punto de vista clínico es importante poder monitorizar los estados de conciencia ya que nos ayudaría a entender patologías donde esta se altera. Una forma de llevar esto a cabo es a través de los correlatos neuronales<sup>4</sup> de la conciencia, como por ejemplo, la pérdida de conectividad a nivel cerebral.

Uno de los motivos por los que se investiga el sueño radica en la facilidad y seguridad de abordar los estados de conciencia, dado que es un proceso natural y reversible, que ocurre todos los días. A diferencia de otros estados alterados de conciencia como puede ser el estado de coma.

Algunas enfermedades neurodegenerativas cuyas principales manifestaciones clínicas son de tipo motor, presentan con alta frecuencia trastornos del sueño asociados, siendo probable que ambos síntomas compartan mecanismos fisiopatológicos comunes. Así pues, las anomalías motoras y del sueño no son una mera suma de patologías sino procesos íntimamente relacionados [5].

---

<sup>4</sup> El término “correlato neuronal” hace referencia al conjunto de eventos que se observan en el cerebro humano cuando se presenta un estado mental consciente que puede ser observado y medido.

Estudiar cómo cambia la conectividad tálamo-cortical durante el sueño (donde hay disminución de la conciencia), nos ayudará a entender patologías y estados en los que se altera la conciencia como, por ejemplo: demencias de Parkinson y Alzheimer, delirium, anestesia y coma. Durante estos estados alterados de conciencia, está descrito que se pierde la conectividad fronto-parietal, pero es menos conocido qué sucede con la conectividad tálamo-cortical.

A pesar de que en el área de la neurociencia se han realizado varios estudios de conectividad, estos procesos no son bien conocidos. Asimismo, las técnicas que se han utilizado son poco precisas y pocos trabajos estudian los núcleos profundos cerebrales, realizado en este trabajo, que son fundamentales en el estudio de la conciencia.

## 1.5. La Polisomnografía

La polisomnografía o PSG proporciona información sobre los cambios fisiológicos que ocurren en muchos sistemas de órganos diferentes en relación con las etapas del sueño y la vigilia. Permite la documentación cualitativa y cuantitativa de las anomalías del sueño y la vigilia, la transición sueño-vigilia y la función fisiológica de otros sistemas de órganos que están influenciados por el sueño.

Al comienzo del desarrollo de los polígrafos se propuso utilizar como base un esquema de clasificación de datos llamado estadificación del sueño en las etapas A, B, C, D y E, siendo A y B las correspondientes a la etapa actual S1, C correspondiente a S2 y las etapas D y E correspondientes a S3. Luego se fueron reconociendo fenómenos, como la fragmentación y las consecuencias de los husos del sueño del ritmo alfa y las ondas lentas de gran amplitud, las cuales ayudaron a la correcta diferenciación de estados [4].

La PSG estándar en seres humanos incluye EEG (derivaciones frontal, central y occipital), EOG, EMG de mentón, ECG y registros de flujo de aire, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno y EMG de extremidades.

Los sistemas PSG computarizados actuales brindan poderosas herramientas para que los científicos, técnicos y médicos personalicen la adquisición de datos. Los electrodos de referencia, la resolución y la sensibilidad se pueden cambiar y se pueden agregar o quitar filtros digitales para minimizar los artefactos de registro. Muchas de estas funciones se pueden realizar incluso después de la adquisición de los datos, lo que permite la interpretación de los estudios a pesar del mal funcionamiento de ciertos equipos durante la grabación.

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica superficial del cerebro. A partir de ella se obtienen datos que ayudan a identificar las etapas del sueño y la vigilia.

El electrooculograma (EOG) consiste en colocar pequeños electrodos en zonas cercanas a los músculos de los ojos con el objetivo de medir sus movimientos y es importante en la evaluación de las etapas del sueño. Los movimientos de REM se ven como ráfagas bruscas de actividad eléctrica. En el momento del inicio del sueño, se puede observar un movimiento ocular lento.

La electromiografía (EMG) es una prueba que mide la actividad eléctrica de los músculos y nervios, examina las señales eléctricas de los músculos cuando están en reposo y cuando están trabajando.



*Figura 1.9: Sitios de registro dependiendo el tipo de estudio*

El PSG utilizado para este trabajo es uno del tipo “simplificado” ya que no se necesitó de un electrooculograma ni una electromiografía, por ser suficiente la información proveniente del EEG.

## 1.6. ¿Por qué utilizamos EEG?

En estos tipos de trabajos se utiliza ampliamente EEG para la recolección de datos debido a su alta resolución temporal que permite capturar la dinámica cognitiva en la ventana de tiempo en la cual está ocurriendo la cognición, lo cual ocurre muy rápidamente. Por otra parte, en este trabajo en especial, no se usó un EEG convencional, sino que se utilizó un electroencefalograma intracraneal (iEEG), junto con un electrocorticograma (ECoG).

La electrocorticografía implica la utilización de electrodos colocados directamente sobre la superficie expuesta del cerebro para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Debido a que se requiere una craneotomía (una incisión en el cráneo) para implantar la red de electrodos, ECoG es un procedimiento invasivo, pero a su vez las señales tienen una excelente resolución espacial en comparación con EEG [6].

El EEG intracraneal (iEEG), también conocido como EEG estereotáctico (sEEG) que utiliza electrodos de profundidad, está apareciendo en varios campos de la neurociencia humana. La señal iEEG proporciona información anatómicamente precisa sobre el compromiso selectivo de las poblaciones neuronales a escala milimétrica y sobre la dinámica temporal de su compromiso a escala de milisegundos. La gran desventaja de este tipo de estudio es que se realiza solo en personas que padecen epilepsia, ya que no está permitido en personas sanas al ser muy invasivo. Teniendo en cuenta que el cerebro de los sujetos de estudio puede tener un alto grado de daño, los datos que eventualmente se obtengan no serán del todo fiables.

Una de las principales limitaciones del método iEEG es que solo es factible en entornos clínicos en pocos hospitales y por equipos de médicos e investigadores especialmente capacitados, lo que introduce una limitación significativa de accesibilidad. Además, los sujetos experimentales presentan una condición patológica. Asimismo, la ubicación de los electrodos se decide clínicamente y, una vez implantados en el quirófano, no se puede cambiar, a

diferencia de los registros en animales en los que el investigador penetra en la corteza varias veces hasta que se encuentran las neuronas que responden [7].

La mayoría de los procesos cognitivos ocurren entre las decenas o centenas de milisegundos. Los eventos de estos procesos pueden llegar a tardar desde cien milisegundos hasta unos cuantos segundos. Las técnicas de alta resolución temporal, como lo es el EEG, son muy adecuadas para capturar estos eventos cognitivos rápidos, dinámicos y temporalmente secuenciados.

Por otra parte, este tipo de herramientas son ventajosas para capturar procesos neurocognitivos ya que capturan directamente la actividad neuronal. Las fluctuaciones de voltaje del EEG están directamente relacionadas con la actividad que desarrolla el sistema nervioso, es decir, son reflexiones directas de fenómenos biofísicos a nivel de poblaciones de neuronas. Incluso se puede decir que las oscilaciones que se pueden observar en la señal EEG son reflejos directos de las oscilaciones neuronales en las distintas áreas del cerebro estudiadas. Los mecanismos neurofisiológicos que dan lugar a estas oscilaciones a nivel de población de neuronas se entienden bien y se pueden modelar con bastante precisión, por lo cual el EEG es ampliamente utilizado.

Por último, la señal EEG es multidimensional. Normalmente se conceptualiza como bidimensional, los cambios de tensión en el tiempo y el espacio, donde el espacio se mide a través de electrodos diferentes. Sin embargo, los datos EEG comprenden al menos cuatro dimensiones: tiempo, espacio, frecuencia, potencia y fase. Con potencia nos referimos a la fuerza de la actividad específica de la banda de frecuencia, asociado con amplitud, y con fase al tiempo de la actividad. Potencia y fase son elementos discretos de una dimensión porque proporcionan información ampliamente independiente.

La multidimensionalidad del EEG ofrece muchas posibilidades para especificar y probar hipótesis que están entrelazadas tanto en la neurofisiología como en la psicología. Esto es así



ya que, el cerebro puede ser conceptualizado como un sistema biológico enormemente complejo que utiliza un espacio multidimensional para el procesamiento, la representación y la transferencia de información. La multidimensionalidad de los datos del EEG permite, por lo tanto, realizar análisis inspirados en mecanismos fisiológicos conocidos, en nuestro caso es el sueño. Esto ofrece la oportunidad de vincular los hallazgos obtenidos a través de registros invasivos en animales, como este trabajo, a registros en humanos, así como a mediciones biofísicas de modelos de actividad del conjunto neural.

Para interpretar los datos del EEG -es decir, los microvoltios registrados- hay que tener en cuenta que se trata de una medida relativa, ya que el microvoltio registrado a partir de un electrodo corresponde, en realidad, al cambio en el potencial eléctrico medido entre ese electrodo y un electrodo de referencia colocado en algún lugar de la cabeza. Este electrodo de referencia es propio del experimento, lo que lleva a que los valores de microvoltios cambien en función de las decisiones de procesamiento y análisis de datos, incluida la elección del período de tiempo utilizado para la referencia. A modo de ejemplo, si utilizamos una ventana de referencia de -200 a 0 ms, los valores de tensión serán diferentes en comparación con una ventana de referencia de -400 a -100 ms, aunque los eventos cerebrales que reflejan esos potenciales son los mismos. Más aún, los filtros temporales y espaciales cambiarán los valores de microvoltios.

Por otra parte, los valores de voltaje cambian de sujeto a sujeto ya que estos tienen distintas características no relacionadas con los procesos cognitivos en sí, sino en cuanto a otras variables como, por ejemplo, la forma y grosor del cráneo, la cicatrización de la zona de implantación del electrodo, la orientación del dipolo en el cerebro que generó la actividad, el plegamiento cortical, entre otros. Estos no son factores globales, lo que significa que puede haber diferencias locales en los valores de voltaje en la cabeza. El valor del voltaje también podría ser influenciado por la calidad de los electrodos y amplificadores EEG, así como mediante filtros de hardware incorporados.

Por estas razones, es difícil la interpretación global del microvoltio en sí y la comparación entre esta y otras investigaciones de los datos sin procesar. Es importante entonces, interpretar el patrón general de efectos y las características frecuencia-tiempo del electrodo de los efectos, en lugar de la diferencia en los valores de microvoltios.

En estos términos, los análisis que interpretan una transformación de escala ofrecen una ventaja en este tipo de investigaciones. La razón por la que se hace todo el procesamiento de datos y análisis de los mismos por métodos y herramientas ampliamente usadas en el ámbito de la neurociencia, obedece a la posibilidad de comparar nuestros resultados con otras bibliografías.

## 1.7. Conectividad funcional durante el sueño

El sueño es un estado en el que la conciencia se altera de distintas formas dependiendo de la etapa del sueño. Se han descrito alteraciones en las propiedades de la red neuronal fronto-parietal y en el tálamo en pacientes no conscientes [8]. La investigación en pacientes después de recuperarse del coma demostró alteraciones en las propiedades de la red y la conectividad de varias regiones dentro de los circuitos fronto-parietal y cortico-talámico. La influencia del tálamo pareció reducirse significativamente sólo en pacientes sin respuestas conscientes [8].

Sin embargo, estos procesos no son bien conocidos y si bien se han realizado varios estudios sobre conectividad, se han diseñado pocos estudios para examinar la conectividad funcional (CF) durante el sueño. Mediante EEG se ha demostrado que durante el sueño, la conectividad cortico-cortical se altera [9], [1], [10], [11]. La alteración de la CF durante el sueño también se ha podido estudiar mediante resonancia magnética funcional (fMRI) [1], [12], [13]. Asimismo, hay algunos estudios que muestran una disminución de la conectividad entre el tálamo y la neocorteza durante el sueño de ondas lentas [14].

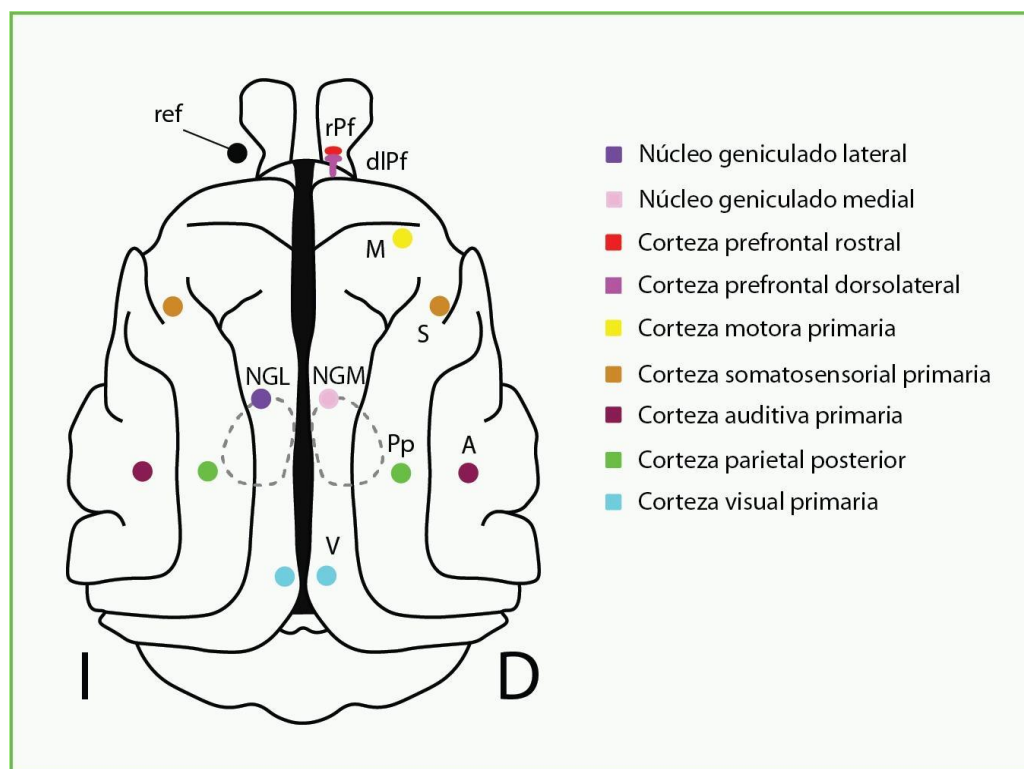
Por otro lado, la somnolencia diurna se asocia con alteración de la conectividad tálamo-cortical en reposo [15]. Sin embargo, el estudio de Hale et al (2016) mostró que el sueño afectó diferencialmente a la CF entre subdivisiones talámicas distintas y sus proyecciones corticales asociadas, con aumentos significativos de CF durante el sueño restringidos a conexiones sensoriomotoras. Además, la CF intratalámica, tanto dentro como entre subdivisiones funcionales del tálamo, mostró aumentos significativos con el avance hacia el sueño ligero [16].

## CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS

En este capítulo se mencionan las características de la base de datos utilizadas para el análisis de las señales eléctricas del sistema nervioso durante las diferentes etapas del sueño. Serán detallados los procesos aplicados a dichos registros, además de herramientas y metodologías utilizadas en el transcurso de este proyecto.

### 2.1. Base de datos

Los datos analizados en este proyecto integrador son registros obtenidos de tres gatos adultos (Negri, Nimbus y Simbo) a los cuales se les colocaron electrodos de tornillo de acero inoxidable de 1,4 mm de diámetro. Los cuales fueron colocados en la superficie por encima de la duramadre en diferentes áreas corticales (Figura 2.1): cortezas auditivas primaria, prefrontal, somatosensorial primaria, motora primaria, parietal posterior, visual primaria, y núcleos geniculados medial y lateral del tálamo. Los electrodos se conectaron a un enchufe Winchester, que junto con dos tubos de plástico se unieron al cráneo con cemento acrílico para mantener la cabeza de los animales en posición fija sin dolor ni presión.



*Figura 2.1: Localización de electrodos*

Los animales fueron obtenidos y determinados en buen estado de salud por el Centro Institucional de Cuidado Animal de la Facultad de Medicina (Universidad de la República, Uruguay). Todos los procedimientos experimentales fueron realizados de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (8a edición, National Academy Press, Washington DC, 2011) y fueron aprobados por las Comisiones Institucionales y Nacionales de Cuidado Animal de la Universidad de la República en Uruguay. (Protocolo N° 070153000089-17). Se tomaron las medidas adecuadas para minimizar el dolor, el malestar o el estrés de los animales. Además, se hizo todo lo posible para utilizar el número mínimo de animales necesario para producir datos científicos fiables.

Después de la recuperación de los procedimientos quirúrgicos, los gatos se adaptaron al entorno de registro durante un período de al menos 2 semanas. Luego de este periodo se registraron los datos en sesiones experimentales de 4 h que se realizaron entre las 14 y las 18 hs en un ambiente con temperatura controlada (21–23°C). Durante estas sesiones, así como durante las sesiones de adaptación, la cabeza de los animales fue mantenida en posición

estereotáxica por cuatro barras de acero que fueron colocadas en los tubos plásticos implantados crónicamente, mientras el cuerpo descansaba en un saco de dormir, en una posición semi-restringida (para mayor fiabilidad y menor entrada de ruido durante la adquisición). Cada gato se registró diariamente para obtener un conjunto de datos completo.

La actividad de ECoG se registró con una configuración monopolar referencial, utilizando un electrodo de referencia común ubicado en el seno frontal izquierdo. El electromiograma (EMG) de los músculos de la nuca, que se registró mediante un electrodo bipolar colocado de forma aguda.

### 2.1.1. Preprocesamiento

Las señales bioeléctricas se amplificaron ( $\times 1000$ ), se filtraron en una banda de frecuencia de 0,1 a 500 Hz, se muestrearon a 1024 Hz, ( $2^{16}$  bits) y se almacenaron en una PC utilizando el software Spike 2 (Cambridge Electronic Design).

En el preprocesamiento, estas señales se filtraron con un pasa alto por encima de 0,5 Hz y un pasa bajo de 200 Hz. Se eliminaron los ruidos procedentes de los sectores oculares u otros artefactos (es decir, ruido presente en la señal).

## 2.2. Herramientas

### 2.2.1. Spike 2

Spike2 es un paquete de adquisición y análisis de datos continuos de canal múltiple. Utiliza desde una gama procedente de un grabador gráfico simple a aplicaciones complejas que requieren la generación del estímulo, la captura de datos, pantallas de desplazamiento o disparadas, el control del equipo externo y el análisis a especificación. Esta flexibilidad lo hace idóneo para una amplia gama de aplicaciones en tareas de análisis específicos.

Spike2 es ideal para aplicaciones en muchos campos, incluidos, electrofisiología, neurofisiología, ciencia deportiva, farmacología y muchos más. Además, tiene incorporado un lenguaje de script que permite personalizar el programa y controlar desde la automatización simple, hasta la adición de análisis complejos. Por otro lado, Spike2 puede exportar los datos a los ficheros de hojas de cálculo, texto, binarios y Matlab.

Gracias a este software, se pudieron estadificar (clasificar en estados) los registros tomados a partir de los electrodos intracraneales. En el capítulo siguiente se explicará en detalle cómo se realizó esta etapa en el análisis de las señales.

### 2.2.2. Matlab

Matlab es un entorno de programación de alto nivel que es relativamente fácil de aprender y usar. Varios de los paquetes de análisis EEG más utilizados son las cajas de herramientas Matlab. Debido a que es tan ampliamente utilizado, el código de Matlab se puede compartir fácilmente con personas en otros laboratorios y en otros países. Por ello, los datos fueron tratados con este software.

Además, Matlab tiene una interfaz de comandos que puede almacenar y hacer accesibles grandes cantidades de datos. Esto es ventajoso porque permite inspeccionar fácilmente los datos durante cada etapa de procesamiento y análisis, como así también los resultados de diferentes sujetos.

Otra funcionalidad importante de Matlab es la posibilidad de realizar gráficos de muy buen aspecto que son personalizables y que se pueden exportar como archivos de imagen basados en píxeles, archivos vectoriales (eps) o películas, que permiten interpretar los resultados obtenidos.

### 2.2.3. Jupyterlab

JupyterLab es una interfaz basada en web para computación interactiva en Python, Julia, R y otros lenguajes, se basa en Jupyter Notebook y admite las mismas funciones.

Provee un editor basado en navegador que facilita la creación y el intercambio de documentos que contienen código en vivo, ecuaciones, visualizaciones y texto explicativo. Se utilizó este programa para desarrollar y correr códigos en Python que se requirieron en las primeras instancias del procesamiento de los registros.

## 2.3. Métodos e implementación

En esta sección se relata cómo se realizó la parte práctica del proyecto integrador que consiste en el procesamiento de datos y obtención de los resultados. Todos los códigos usados están anexados para que se puedan observar en detalle.

Con el objetivo de organizar los distintos pasos que se han realizado, se divide esta sección en dos subsecciones; acondicionamiento de datos y análisis PLI.

### 2.3.1. Acondicionamiento de Datos

Este consta de cuatro etapas que se explicarán ampliamente en las siguientes subsecciones. En resumen, las etapas son:

- Estadificación: Clasificación de las épocas (intervalos de 5s) de los registros.
- Concatenación: Unión de la estadificación con los datos registrados.
- Recorte y Normalización del número de épocas: Se obtienen 50 épocas de cada fase del sueño.
- Filtrado de las señales: Filtros Notch y Butterworth para la limpieza de la señal.



### 2.3.1.1. Estadificación

Los registros fueron estadificados o etiquetados en las siguientes 5 etapas equivalentes al sueño en humanos: vigilia, S1, S2, S3/S4 y sueño REM. Cabe destacar que la etapa S4 no se tomó en cuenta por separado ya que junto con la S3 son etapas de ondas lentas que cuantificamos como semejantes bajo el nombre S3.

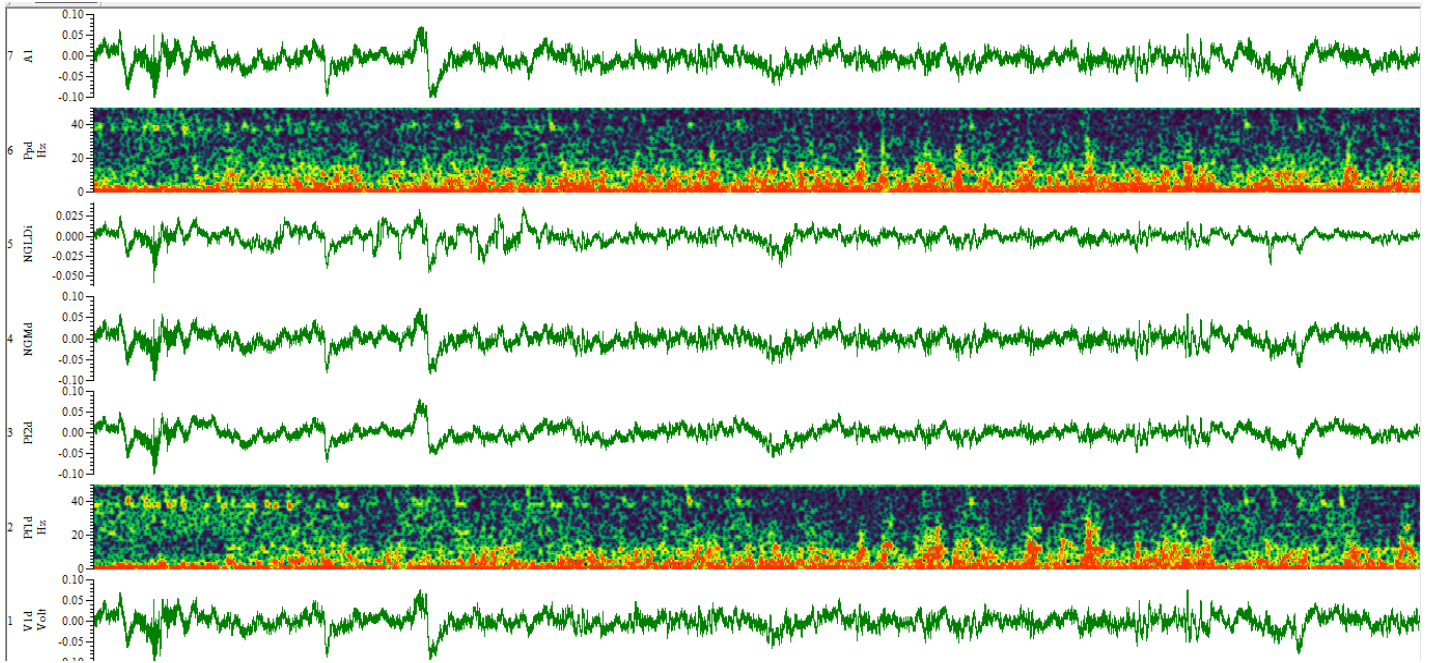
La estadificación consiste en un proceso en el cual los registros se separan en lo que llamamos épocas las cuales son intervalos de tiempo de 5 segundos, luego a cada época se le asigna un estadio del sueño. El objetivo de este proceso es el de obtener 50 épocas para cada una de las fases del sueño. Este proceso de clasificación de los registros se realiza en el programa Spike 2, a través de un script que crea un nuevo canal que divide el registro en instancias de 5 segundos, es decir, en épocas. Este canal será luego el que contendrá la estadificación que se ejecutó de forma manual para cada época del registro. Utilizando conocimientos y criterios de clasificación de los estados del sueño transmitidos por nuestra asesora experta de dominio se llevó a cabo una clasificación de épocas en 10 registros de 4 horas cada uno. Posteriormente, los registros estadificados por nosotras fueron revisados por nuestra asesora especialista en el área, Claudia Pascovich Rognoni.

Para entender mejor este proceso, explicaremos en detalle los pasos que realizamos y mostraremos imágenes de cada etapa.

Los registros fueron tomados en Spike 2 con el formato “*.srm*” y al abrirlos se tiene una ventana como se muestra en la Figura 2.2.



Página 42



*Figura 2.3: Acondicionamiento del lugar de trabajo*

Por consiguiente, se abre el script el cual crea un canal nuevo llamado epochs, este está dividido cada 5 s. En la Figura 2.4 se muestran las distintas partes del programa para su mejor comprensión.

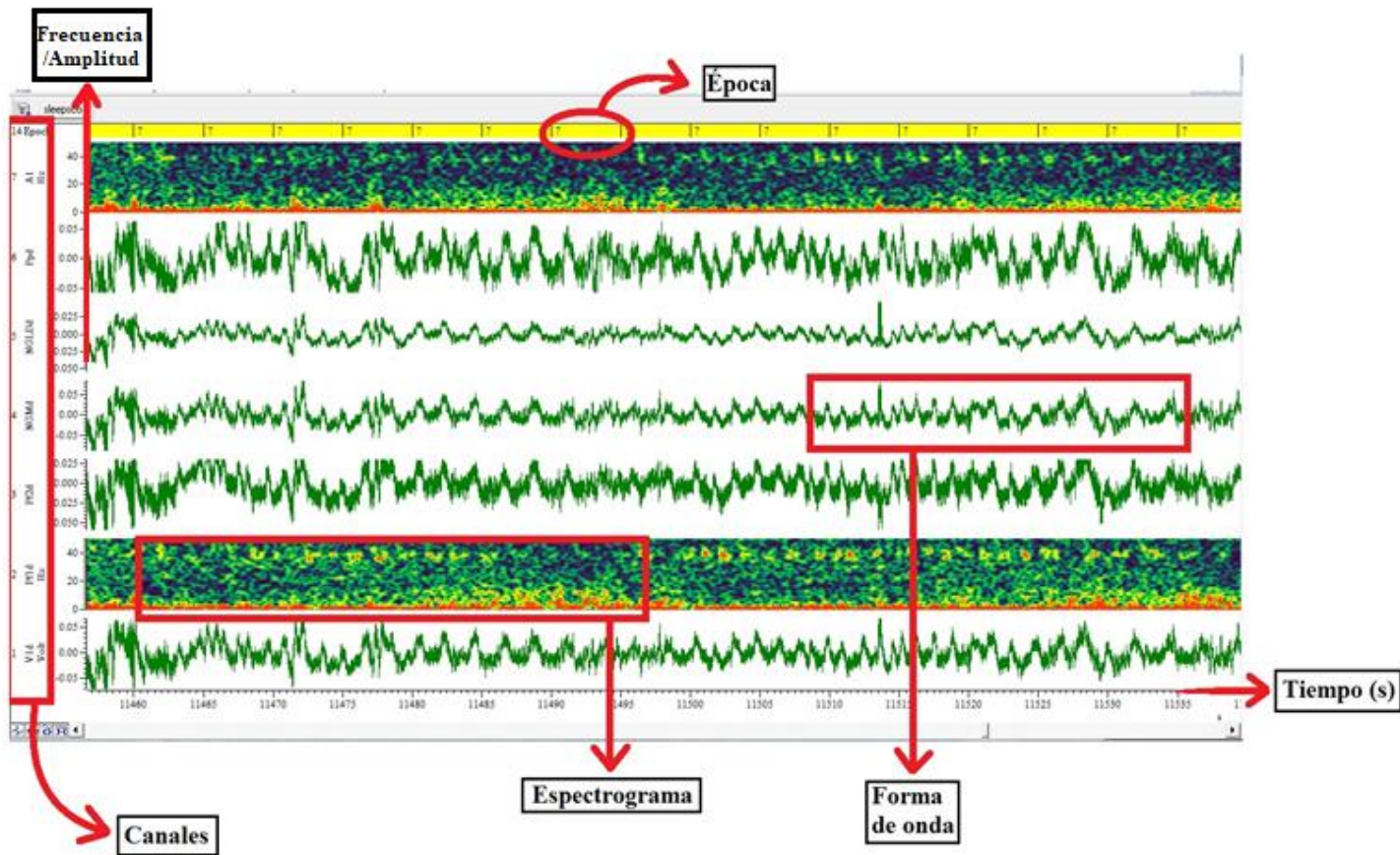


Figura 2.4: Partes relevantes para la estadificación del software Spike 2. Amplitud es cuando la señal se encuentra representada como onda y Frecuencia es cuando la señal esta en forma de espectrograma

Para estadificar cada época en un estadio del sueño se deben tener en cuenta ciertas características propias de cada etapa, en la Figura 2.5 se muestran ejemplos de las distintas etapas. En la tabla 2.1 se muestran las características más significativas de las señales que permiten la estadificación. En algunos casos no es posible identificar claramente una época o ya se ha llegado a etiquetar 50 épocas de una instancia del sueño, para ello, el script cuenta con una sexta etapa, denotada con el símbolo de interrogación "?". Esto se realiza ya que todo momento de tiempo debe tener un etiquetado, sino al pasar la información para el concatenado (el paso siguiente) los datos de los canales se correrán y no se corresponderán con el correcto estadificado esto ocurre debido a que una época no estadificada no se mostrara en la tabla que se utiliza para concatenar.

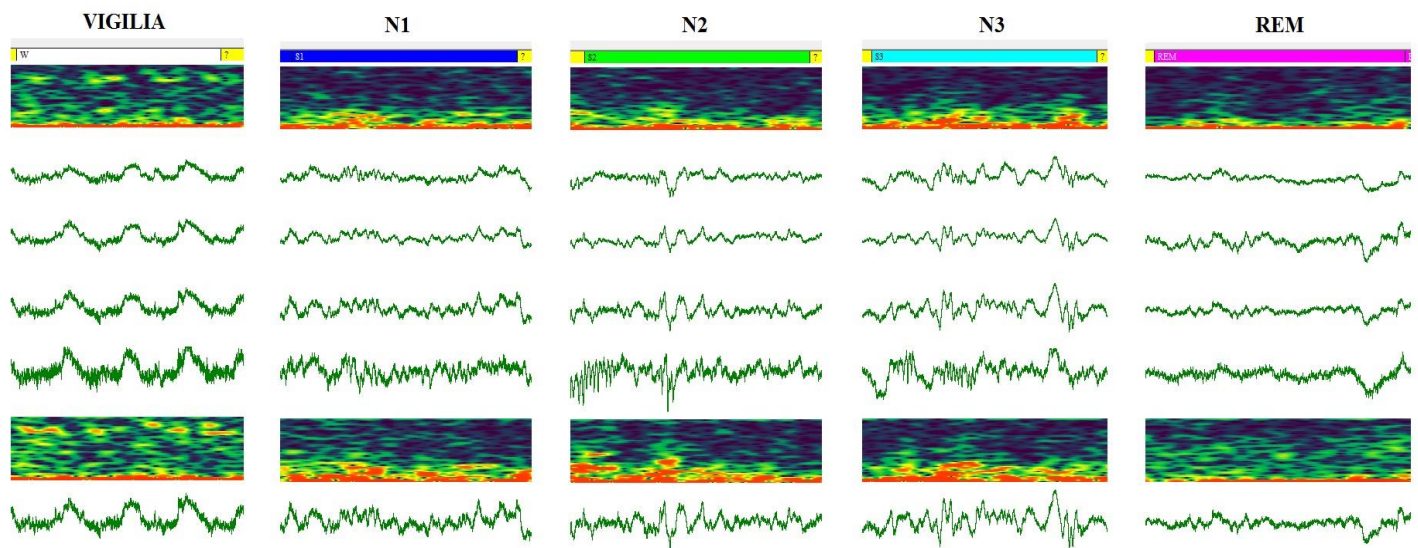


Figura 2.5: Etapas del sueño

Características Principales			
Etapas	Ondas Gama	Husos	Ondas Lentas
Vigilia	Si	No	No
N1 o S1	No	No	No
N2 o S2	No	Si predominantes	No predominantes
N3 o S3	No	No predominantes	Si predominantes
REM	Dispersas	No	No

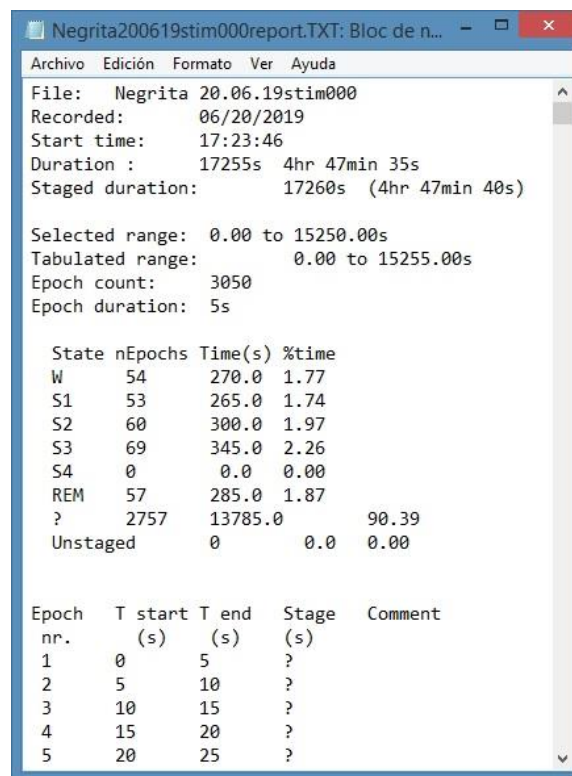
Tabla 2.1: Características principales de las etapas del sueño

### 2.3.1.2. Concatenación

La concatenación se define según la Real Academia Española como la acción de unir o enlazar dos o más cosas. En nuestro trabajo, esta acción se lleva a cabo luego de que se estadifican los registros. Explicado brevemente, es el moldeado que se le realiza a los datos para obtener al final del proceso un archivo de tipo Matlab (".mat") en el cual para cada valor registrado con los electrodos se le asigna una fase de sueño, es decir cada instancia de tiempo registrado lleva aparejado una instancia del sueño. Este paso de acondicionamiento conlleva dos etapas.



La primera etapa es inmediatamente después de la estadificación de los datos. El programa Spike 2 provee un archivo de tipo texto (".txt") en donde se observa una descripción del registro. Dicha descripción contiene el nombre del archivo, cuando fue registrado, la duración, el rango que se seleccionó para estadificar, la cantidad de épocas que tiene en total, la duración de las épocas, la cantidad de épocas por estado y luego cada época con su respectivo tiempo de inicio, tiempo de finalización y su clasificación, en forma de tabla. Un ejemplo del archivo se ilustra en la Figura 2.6.



```

File: Negrita 20.06.19stim000
Recorded: 06/20/2019
Start time: 17:23:46
Duration : 17255s 4hr 47min 35s
Staged duration: 17260s (4hr 47min 40s)

Selected range: 0.00 to 15250.00s
Tabulated range: 0.00 to 15255.00s
Epoch count: 3050
Epoch duration: 5s

State nEpochs Time(s) %time
W 54 270.0 1.77
S1 53 265.0 1.74
S2 60 300.0 1.97
S3 69 345.0 2.26
S4 0 0.0 0.00
REM 57 285.0 1.87
? 2757 13785.0 90.39
Unstaged 0 0.0 0.00

Epoch nr. T start (s) T end (s) Stage Comment
1 0 5 ?
2 5 10 ?
3 10 15 ?
4 15 20 ?
5 20 25 ?

```

Figura 2.6: Ejemplo de reporte donado por Spike2

Lo que a nosotros nos interesa de este reporte es la columna de la clasificación de cada estado ("Stage"), ya que a partir de ello es que se une cada momento de tiempo registrado con un estado específico.

Para ello, lo primero que se realiza es cortar este archivo de tipo texto y obtener otro archivo de la misma naturaleza pero que solo contenga la columna designada a la clasificación de cada época, es decir un archivo que solo contenga una columna con los datos extraídos de

“Stage” con una modificación, la cual radica en cambiar la designación de cada estado por un número como se indica en la tabla 2.2. De esta manera, al final de esta primera etapa obtenemos un archivo “.txt” en donde solo se tiene una columna con números del cero al cinco que se corresponden con cada etapa. Esto se obtuvo a partir del desarrollo de un programa en el lenguaje Python diseñado para ello, el software que se utilizó para correr el código es JupyterLab.

W	0
S1	1
S2	2
S3	3
REM	4
?	5

Tabla 2.2: Designación de un número a cada estado de sueño

La segunda etapa es la concatenación propiamente dicha. Allí se une el archivo “.txt”, obtenido de la primera etapa, a cada dato registrado por cada electrodo. El registro es un archivo de tipo “.mat” exportado de esta forma desde el software Spike 2.

La concatenación es efectuada a través de un código de Matlab que consiste en alargar la columna del “.txt” para que cada instancia de tiempo tenga una designación, esto se realiza a partir de la frecuencia de muestreo, que en nuestro trabajo es de 1024 Hz. Básicamente, lo que se hace es una “multiplicación” de cada designación, utilizando la función de Matlab “*repelem*”. Se realiza de esta manera ya que, esta designación es para una época de 5s muestreado a una frecuencia de 1024 Hz, resultando así en una columna de  $N$  datos. En la ecuación siguiente se puede ver matemáticamente, siendo  $Fm$  la frecuencia de muestreo,  $Net$  el número total de épocas de cada registro y  $Te$  el tiempo de cada época.

$$N = Fm.Net.Te = 1024.Net.5$$

Luego se carga el registro al espacio de trabajo de Matlab en formato *cell* y a continuación se concatena cada valor con cada designación. Por último, se guarda un archivo *.mat* para cada canal del registro (Figura 2.6) que contiene cinco vectores, un vector para cada estado, descartando el estado “?” o 5 (Figura 2.7). Los valores encontrados en cada vector son los valores grabados etiquetados con cada etapa del sueño (Figura 2.8 y 2.9).

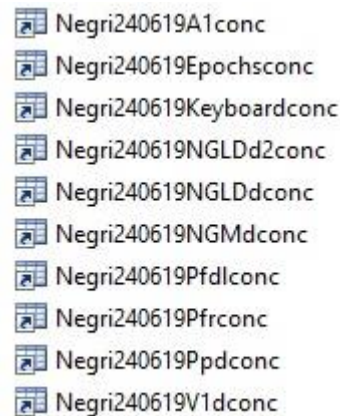


Figura 2.7: Ejemplo de los archivos obtenidos al finalizar la concatenación

Name ▲	Value	Mean	Max
REM	276480x1 double	-0.0029	0.1068
S1	296960x1 double	-0.0013	0.1871
S2	261120x1 double	-8.8514e-04	0.2158
S3	271360x1 double	-0.0025	0.2599
W	281600x1 double	-0.0018	0.1258

Figura 2.8: Ejemplo de contenido de cada archivo *.mat* de concatenación mostrado en la Figura 2.7.



REM	
276480x1 double	
	1
1	0.0040
2	0.0073
3	0.0080
4	0.0074
5	0.0066
6	0.0027
7	0.0013
8	-1.8959e-04
9	-0.0031
10	-0.0066
11	-0.0066
12	-0.0058
13	-0.0039
14	-0.0022
15	6.9119e-04
16	0.0053

Figura 2.9: Ejemplo de valores de cada vector mostrado en la Figura 2.8.

### 2.3.1.3. Recorte y Normalización de épocas

En general, al realizar la estadificación obtuvimos en promedio 50 épocas por estado. Sin embargo, en algunos casos la cantidad era superior. En consecuencia, se realizó, en esta parte del acondicionamiento de datos, un recorte del número de épocas que se encontraban excedidas, de esta forma todos los registros contaban con 50 épocas en cada estado. O como se escribe en el código, de 0 a 265000 datos. Este número surge de hacer la siguiente cuenta:

$$Fm.Ne.Te = 1024.50.5 = 265000$$

Donde  $Fm$  es la frecuencia de muestreo con la cual se realizaron los registros,  $Ne$  es el número de épocas y  $Te$  es el tiempo de cada época.

### 2.3.1.4. Filtrado de ruido

En esta etapa, las señales pasaron por distintos filtros:

- *Un filtro de Butterworth* -o pasa banda- que es uno de los filtros electrónicos más básicos, diseñado para producir la respuesta más plana posible hasta la frecuencia de corte (entre 0,1 y 200 Hz);

- *Tres filtros Notch* -o rechaza banda, también conocido como “filtro trampa”- es un filtro que no permite el paso de señales cuyas frecuencias se encuentran comprendidas entre las frecuencias 50, 100 y 150 Hz. El filtro en el entorno reducido de 150 Hz es necesario principalmente por el ruido de línea típico de cada país que se pueda encontrar en las señales. Los de frecuencia de 50 y 100 Hz se utilizan para filtrar artefactos típicos que aparecen en un EEG.

### 2.3.2. Análisis de Phase-Lag-Index

En esta sección se explicarán de forma teórica conceptos que se necesitan para poder interpretar el significado e implementación del PLI. Además, se expondrá cómo se utilizó el mismo de forma práctica en el análisis de las señales registradas en los experimentos.

El Phase-Lag-Index (PLI) es una medida de sincronía entre señales que se calcula a partir de la fase relativa de dos señales de entrada. La señal de entrada 1 se representa como la onda de referencia y la señal de entrada 2 se representa como la señal de desfase. Este se calcula como el índice de desfase relativo entre la onda de referencia y la señal de desfase, adicionalmente también se puede calcular como el cociente entre el periodo de la onda de referencia y el periodo de la señal de desfase.

El weighted Phase-Lag-Index (wPLI) es una extensión del PLI, siendo ella menos sensible al ruido y por lo tanto dando un resultado más fiable. Se puede decir que pondera el espectro cruzado según la magnitud del componente imaginario. Esto le permite limitar la influencia de elementos de espectro cruzado alrededor de los ejes reales que están en riesgo de cambiar su signo "verdadero" con pequeñas perturbaciones de ruido [17].

La señal analítica resultante de la convolución entre las series temporales de EEG y una onda compleja, o resultantes del método de filtro-Hilbert, pueden ser conceptualizado como un vector en un plano polar complejo con una magnitud (longitud del vector) y un ángulo de fase (el ángulo en radianes relativo al eje real positivo). Estos ángulos de fase proporcionan

información sobre los tiempos de actividades en una banda de frecuencia específica. Por lo cual, si se desea calcular la coherencia de los trazos de EEG en el dominio del tiempo sobre pruebas, simplemente se tiene que promediar la actividad en cada momento a través de estas pruebas para formar un potencial relacionado con el evento (ERP). Sin embargo, la coherencia de los valores de fase tiempo-frecuencia durante los ensayos no es tan simple porque las fases no pueden promediarse de la misma manera que valores de tensión o valores de potencia [6].

Los ángulos de fase son circulares, por lo que su unidad de medida son los radianes, y este tipo de unidad no puede ser promediada como cualquier otra unidad numérica. Los ángulos de fase se pueden representar como vectores con longitud unitaria en un círculo, la fórmula de Euler ( $e^{ik}$ ) las cuales proporcionan una descripción matemática conveniente de los vectores en un plano complejo. Lo que nos lleva a que una población de ángulos pueda ser representada como una población de vectores en un círculo. La medida en que estos vectores están agrupados (o distribuidos no uniformemente) es la medida de agrupación de fase a través de los ensayos o ITPC por sus siglas en inglés. Lo que quiere decir que, si el tiempo de un proceso oscilatorio es el mismo o similar en cada repetición de un evento de estímulo u otro experimento, sus ángulos de fase deben asumir valores similares en todos los ensayos.

El ITPC mide esta uniformidad de distribución, que se logra obteniendo un promedio de los vectores y viendo el largo de este vector medio. Por lo cual, cuanto más separados estén dos o más vectores, menor será la longitud del vector medio. Así, la longitud del vector medio refleja la cercanía de los dos vectores unitarios. ITPC es esta longitud y está limitado entre cero y uno, con cero indicando ángulos de fase distribuidos de forma totalmente uniforme y uno indicando ángulos de fase completamente idénticos. Matemáticamente se describe ITPC de la siguiente manera:

$$ITPC_{tf} = \left| n^{-1} \sum_{r=1}^n e^{ik_{tfr}} \right|$$

- Las barras verticales indican el valor absoluto o, en este caso, la longitud del vector medio. Esto es necesario porque el resultado del promedio es un número complejo (porque los vectores son descritos por números complejos) que contiene tanto la longitud como el ángulo del vector promedio.
- $n$  es el número de ensayos;  $n^{-1}$  es  $1/n$  que, combinado con el operador de suma, indica un promedio.
- $e^{ik}$  es de la fórmula de Euler y proporciona la representación polar compleja de un ángulo de fase  $k$  en el ensayo  $r$  en el punto de frecuencia de tiempo  $tf$ .

Al calcular ITPC, no se tiene en cuenta la información de magnitud y la longitud de todos los vectores se establecen implícitamente a 1.

Entonces, en resumidas cuentas, el ITPC es definido como el largo del vector medio de muchos vectores unitarios cuyos ángulos de fase fueron obtenidos a partir de un punto en el espacio complejo resultado de una convolución entre una onda compleja y los datos, o de aplicar la transformada de Hilbert a una base de datos filtrado con una pasa banda.

Existe un método de analizar ondas llamado agrupación de fases intersticiales o ISPC, según sus siglas en inglés, que junto al ITPC forman los principios de PLI. ISPC trabaja de una manera similar que el ITPC, pero en vez de obtener el promedio de los ángulos de fase, lo que se hace es considerar el promedio de las diferencias entre los ángulos de fase entre los electrodos en el tiempo. Matemáticamente, esto se corresponde a la siguiente ecuación:

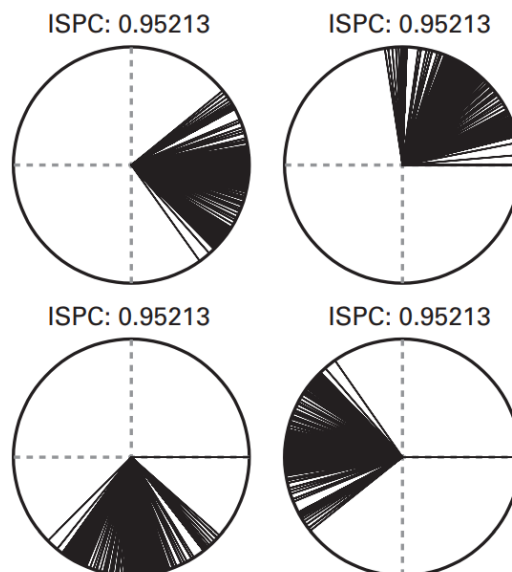
$$ISPC_f = \left| n^{-1} \sum_{t=1}^n e^{i(\phi_{xt} - \phi_{yt})} \right|$$

- $n$  es el número de puntos en el tiempo
- $\phi_x$  y  $\phi_y$  son los ángulos de fase de los electrodos  $x$  e  $y$ , a una frecuencia  $f$ .

El problema que aborda el ISPC es el de conducción de volumen, ya que al hacer la diferencia de fase se obtiene un vector con una fase que representa si la conectividad es realmente entre dos partes distintas del cerebro o lo que están midiendo ambos es un mismo evento, lo que llamamos conducción de volumen. Entonces, cuando los vectores están fuertemente agrupados alrededor de cero, reflejan que gran parte de la conectividad aparente se debe a la conducción de volumen.

La figura 2.10 muestra que el desfase de fase (o phase lag) real entre electrodos no es relevante. Lo importante en este estudio es que el desfase sea constante a través del tiempo. Por lo tanto, la actividad medida por pares de electrodos que tienen un desfase de 0 ms, 10 ms, o 100 ms entre sí pueden estar igualmente sincronizados al medir esta sincronía a través de ISPC.

ISPC, junto con muchas otras medidas de conectividad basadas en fase, es simétrico, es decir, no direccional. Esto quiere decir que el orden en el cual se realizan las diferencias de fase no cambian el resultado; si se pone primero el electrodo x y después el y o viceversa, el ISPC termina siendo igual.

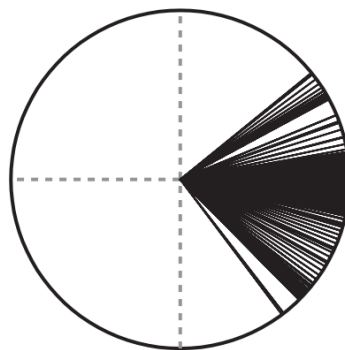


*Figura 2.10: Distintos agrupamientos de vectores con el mismo ISPC*

Los efectos de conducción de volumen están presentes dentro de lo que un EEG es capaz de medir durante la adquisición de datos y dentro de frecuencias típicamente analizadas en investigaciones de EEG [18], [19]. En consecuencia, los resultados que son causados por dos electrodos que miden la actividad de la misma fuente tendrán desfases de cero o  $\pi$  ( $\pi$  si los electrodos están en lados opuestos del dipolo). Ello quiere decir que es una conectividad aparente, por conducción de volumen y no realmente la conexión entre partes del sistema nervioso. La conducción de volumen es menos problemática en el iEEG que en el EEG del cuero cabelludo, sin embargo, no puede considerarse irrelevante.

Lo que se hace para impedir esta conectividad aparente es evitar los desfases que sean cero o  $\pi$ . Hay varias medidas de conectividad basadas en fases que ignoran esos desfases, incluyendo la coherencia imaginaria [20], el índice de pendiente de fase [21], el índice de desfase de fase o Phase-Lag Index (PLI) [22], y el índice de desfase de fase ponderado (wPLI) [23]. Al ignorar estos desfases, estas medidas son insensibles a la conducción de volumen.

El "phase-lag index" [22] indica la medida en que una distribución de las diferencias de ángulo de fase se distribuye hacia lados positivos o negativos del eje imaginario en el plano complejo. Es decir, si los vectores están apuntando constantemente "arriba" o "abajo" en el espacio polar cuando el eje imaginario corresponde a una línea vertical. La idea es que, si la conectividad se debe a la conducción de volumen, las diferencias de ángulo de fase se distribuirán alrededor de cero radianes, esto se puede ver gráficamente en la Figura 2.11.



*Figura 2.11: Diferencias de fase alrededor de cero*

En cambio, la conectividad no debida a la conducción de volumen produce una distribución de fases que es predominante en el lado positivo o negativo del eje imaginario. Así es que, con el PLI, los vectores no se promedian, sino que se promedia el signo de la parte imaginaria de la densidad espectral cruzada, cross-spectral density o CSD: método que indica cómo dos señales están aproximadamente correlacionadas en el dominio del tiempo a través de sus respectivos espectros. Esto significa que, si todas las diferencias de fase están en un lado del eje imaginario, el índice de desfase será alto. Por el contrario, si la mitad de las diferencias de fase son positivas y la otra mitad negativas con respecto al eje imaginario, el índice de desfase (PLI) será cero. La fórmula matemática del PLI es la siguiente:

$$PLI_{xy} = \left| n^{-1} \sum_{t=1}^n \text{sgn}(\text{imag}(S_{xyt})) \right|$$

- *imag(S)* indica la parte imaginaria del CSD en un punto de tiempo (o prueba) *t* y es extraído de un número complejo en Matlab usando la función “*imag*”
- *sgn* indica el signo (-1 para valores negativos, +1 para valores positivos y cero para valores nulos)

El PLI es menos sensible a los valores atípicos, pero también es menos sensible a cuan agrupada está la distribución de diferencia de fase. Es decir, si los valores de fase se extienden en el espacio polar, pero todos en un lado del eje imaginario, el PLI seguirá siendo alto. Esto se ilustra en la Figura 2.12.

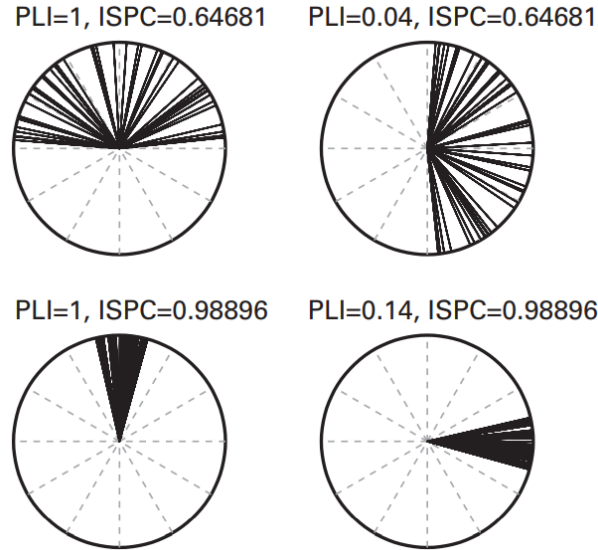


Figura 2.12: Agrupamiento de fases. Comparación entre PLI e ISPC.

El índice de desfase de fase ponderado, el weighted phase-lag index o wPLI, no se calcula en relación con ninguna variable que se cambie por ensayo. Es una extensión del PLI, en el que las diferencias de ángulo se ponderan en función de su distancia con respecto al eje real [23]. Matemáticamente se describe con la siguiente ecuación:

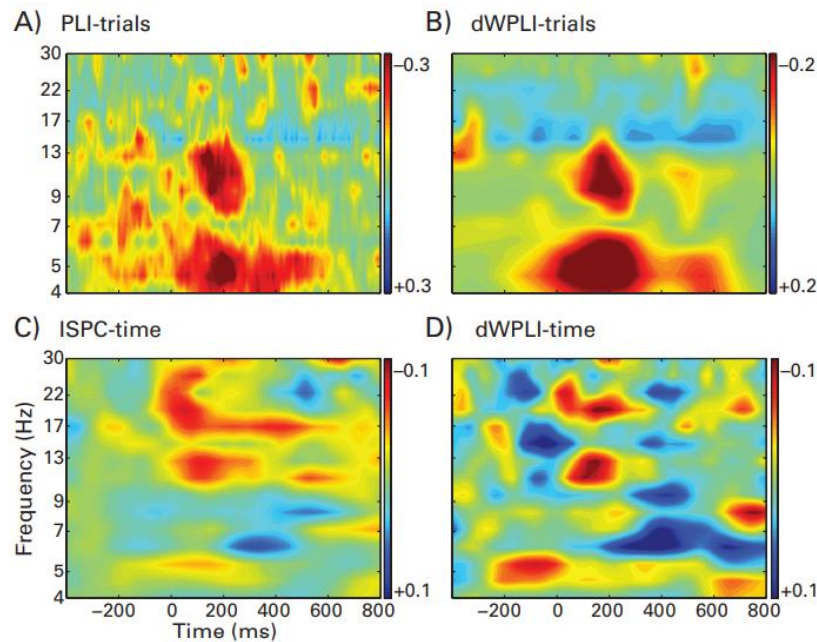
$$wPLI_{xy} = \frac{n^{-1} \sum_{t=1}^n |imag(S_{xyt})| \operatorname{sgn}(imag(S_{xyt}))}{n^{-1} \sum_{t=1}^n |imag(S_{xyt})|}$$

En esta ecuación se puede ver incrustada la ecuación del PLI en el numerador, además lo que se hace es escalar el signo de los ángulos por una magnitud del componente imaginario. Por lo tanto, los vectores más lejos de cero o  $\pi$  radianes tienen una mayor influencia en la estimación de la conectividad.

Al igual que con la coherencia espectral, el término ponderación resultaría en un escalamiento de los valores wPLI. Así, el denominador desescala el resultado final. El wPLI se siguió desarrollando mediante la introducción de un término degradante para corregir cierta inflación debida al tamaño de la muestra [23]. En la Figura 2.13 se pueden apreciar las



diferencias de forma gráfica de los distintos valores que dan los métodos tratados en esta sección.



*Figura 2.13: Comparación visual de las diferentes medidas de conectividad basada en fases. El escalado de color difiere entre parcelas para facilitar comparaciones cualitativas*

Hay dos limitaciones de las medidas basadas en los desfases. La primera es que, si los dos electrodos tienen concentraciones de frecuencia ligeramente diferentes, sus PLI pueden fluctuar rápidamente a medida que las diferencias de fase giran alrededor del espacio polar. Dicho en otros términos, aunque los parámetros de análisis sean idénticos, debido a algún suavizado de frecuencia de convolución de onda o filtrado, un electrodo puede tener más energía a una frecuencia ligeramente más alta que el otro electrodo. En este caso, el ángulo de diferencia de fase preferido girará alrededor del espacio polar, creando grandes fluctuaciones transitorias en los PLI, ya que el ángulo de diferencia de fase preferido cruza los radianes cero o  $\pi$ .

La segunda limitación está relacionada a lo explicado anteriormente y consiste en que las diferencias de condición en las medidas basadas en el desfase pueden reflejar tanto diferencias en la conectividad como diferencias en la fase preferida de la conectividad. Lo que

nos dice que las medidas basadas en el desfase suponen que tanto el desfase como las frecuencias de actividad de los dos electrodos son estacionarios durante el tiempo utilizado en el análisis. Si estas dos hipótesis no se cumplen, entonces es posible que la misma cantidad de acoplamiento de fase pueda causar cambios no reales en la fuerza aparente de las medidas en el tiempo.

Con medidas como el PLI, wPLI o la coherencia imaginaria, se puede tener más confianza en minimizar la contaminación por conducción de volumen. Por otro lado, dado que también son sensibles al ángulo de fase medio de la distribución del ángulo de fase, las medidas basadas en el desfase pueden ser las más adecuadas para un estado de reposo o para tareas en las que la fuerza de la conectividad no se compara entre condiciones, como es el caso del estudio del sueño de este proyecto.

Luego, hay dos formas de analizar, a través del tiempo o a través de pruebas o ensayos. La conectividad a lo largo del tiempo es más sensible a la detección de conectividad de alta frecuencia y a los datos o tareas en estado de reposo que tienen eventos de larga duración (es decir, al menos varios cientos de milisegundos, como lo es el sueño) debido a la escasa precisión temporal de la conectividad a lo largo del tiempo; la conectividad durante los ensayos tiene una mayor precisión temporal y, por lo tanto, una mayor capacidad de identificar el curso temporal de los cambios en la conectividad. Además, es más capaz de identificar cambios transitorios en la conectividad [6].

#### 2.3.2.1. Implementación del PLI

Al momento de procesar los datos a través de este método, se optó por realizarlo mediante un código Matlab y una función predefinida de PLI. De esta manera en el código simplemente lo que se hizo fue pasar las señales por la función PLI y obtener un archivo *“.mat”* donde se pueden observar matrices de conectividad entre los distintos canales.

Para hacer el wPLI, se utilizó la misma función predefinida con la diferencia que se analizaron los datos por épocas (con PLI se analizó la señal completa). Lo que lleva a que haya más muestras y por ello, se eligió sólo uno de los registros de cada sujeto para examinar sus resultados.

## CAPÍTULO 3: RESULTADOS

Para interpretar los resultados obtenidos a partir de los métodos que se utilizaron, en una primera instancia se empleó una función de Matlab llamada “*circulargraph*” para poder obtener los llamados “Gráficos circulares” que se muestran en la Figuras 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4. La función de Matlab, lo que hace es tomar las matrices obtenidas de PLI y graficarlas de esta forma particular. En ellos se muestra la composición de los datos, en los que cada segmento es proporcional a la cantidad que representa. Se puede observar que cada punto marcado en el círculo pertenece a un canal (Tabla 3.2) y las líneas que interconectan los canales indican conectividad entre los canales, y por lo tanto entre las distintas partes del cerebro. Mientras más gruesa sea la línea, mayor conectividad fue encontrada. Además, se analizaron los datos por bandas de frecuencias. Las bandas de frecuencia utilizadas se muestran en la tabla 3.1.

En un principio, se compararon todos los canales contra todos agregando un límite para eliminar la información por debajo de la mediana. Sin embargo, por la conectividad aumentada entre los electrodos talámicos mucha información no se apreciaba (Figura 3.1). Asimismo, no se logró visualizar claramente diferencias entre estados o un patrón concreto entre los sujetos entonces se decidió eliminar el límite para poder ver toda la información. Además, se decidió solo graficar los canales que se repetían en todos los sujetos, lo que nos dio un gráfico de 6 puntas ya que se decidió comparar las cortezas con un solo tálamo por gráfico (Figura 3.2).

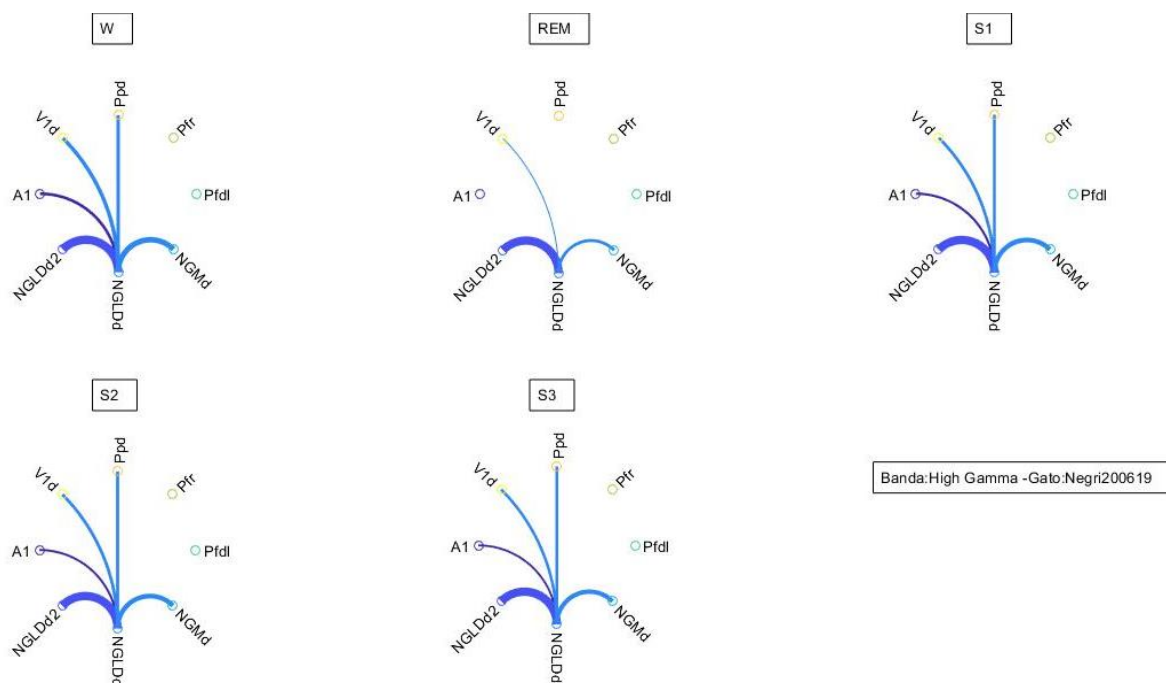


Figura 3.1: Gráfico circular de todos los canales con límite de Negri en la banda High Gamma. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.

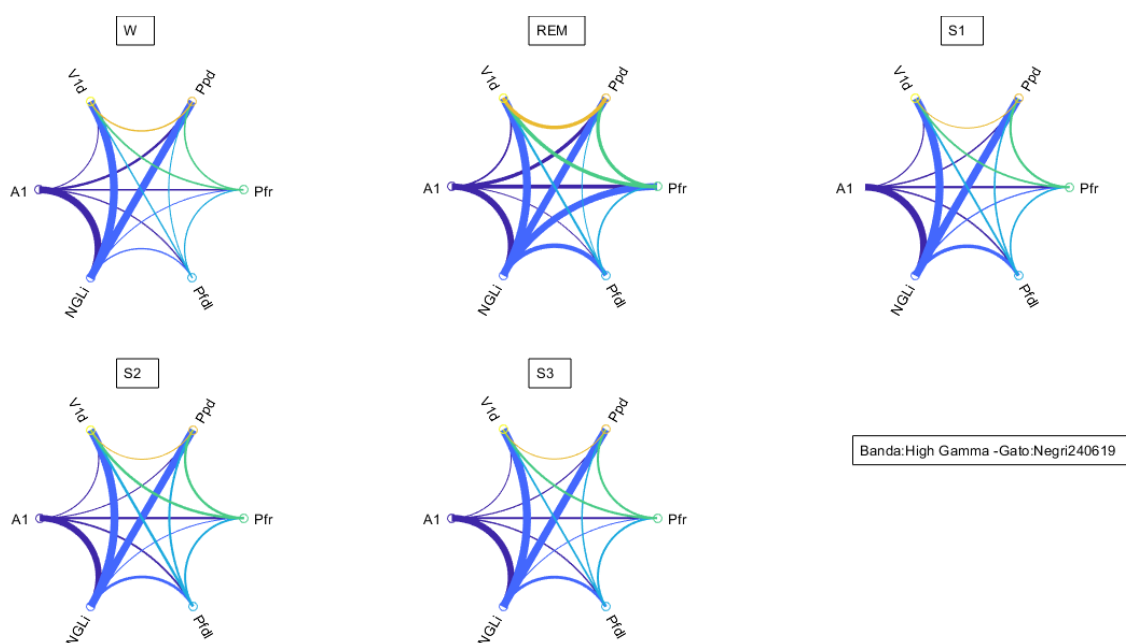


Figura 3.2: Gráfico circular de Negri en la banda High Gamma. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.

Nombre	Frecuencias (Hz)
Delta	1 - 3.5
Theta	4 - 7
Alfa	8 - 12
Beta	13 - 30
Gamma	30 - 45
High Gamma	45 - 99
HFO	102 - 120

*Tabla 3.1: Bandas de frecuencias utilizadas*

<b>A1</b>	Auditivo primario ( <b>C</b> )
<b>NGLd</b>	Núcleo geniculado lateral derecho ( <b>T</b> )
<b>NGLi</b>	Núcleo geniculado lateral izquierdo ( <b>T</b> )
<b>NGMi</b>	Núcleo geniculado medial izquierdo ( <b>T</b> )
<b>Pfdl</b>	Prefrontal dorsal lateral ( <b>C</b> )
<b>Pfr</b>	Prefrontal rostral ( <b>C</b> )
<b>Ppd</b>	Parietal posterior derecho ( <b>C</b> )
<b>V1d</b>	Visual primario derecho ( <b>C</b> )

*Tabla 3.2: Nombre de los canales. C: Corteza. T: Tálamo.*

Frente al inconveniente de no encontrar un patrón evidente para la diferenciación entre etapas, se tomó la decisión de tratarlos con otra clase de gráficos, llamados “Gráficos Matriz”. Los gráficos de matriz se realizan a través de una función de Matlab, en donde los datos del wPLI se ordenan, para que de un lado queden los canales correspondientes a las cortezas y por otro los núcleos del tálamo. Luego, se realiza una mediana de cada matriz de wPLI y a partir de esta, se grafican. Para crear dichos gráficos se establecieron límites por cada banda y se normalizó la escala de valores. Partiendo de esta nueva herramienta, se encontraron nuevos

resultados con una considerable mejora en la cantidad y calidad de información resultante, los cuales se encuentran descritos a continuación.

### 3.1. La conectividad funcional y las oscilaciones de frecuencia

La CF cortico-cortical y tálamo-cortical están dadas por oscilaciones en distintas frecuencias. Cuando observamos los resultados en los gráficos de matriz en los 3 gatos (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7), lo que llama la atención en primer lugar es que en las bandas bajas (delta, beta, theta y alfa) predomina la conectividad funcional entre cortezas mientras en las bandas altas (gamma, gamma alto y HFO) predomina la conectividad tálamo-cortical. Dicho de otra manera, la información fluye entre las cortezas en bandas de bajas de frecuencia, mientras que entre el geniculado del tálamo y la corteza la comunicación se da en rangos más altos de frecuencia.

Esto también se puede observar en los gráficos circulares que se realizaron para poder visualizar los resultados (Figuras 3.2, 3.3 y 3.4).

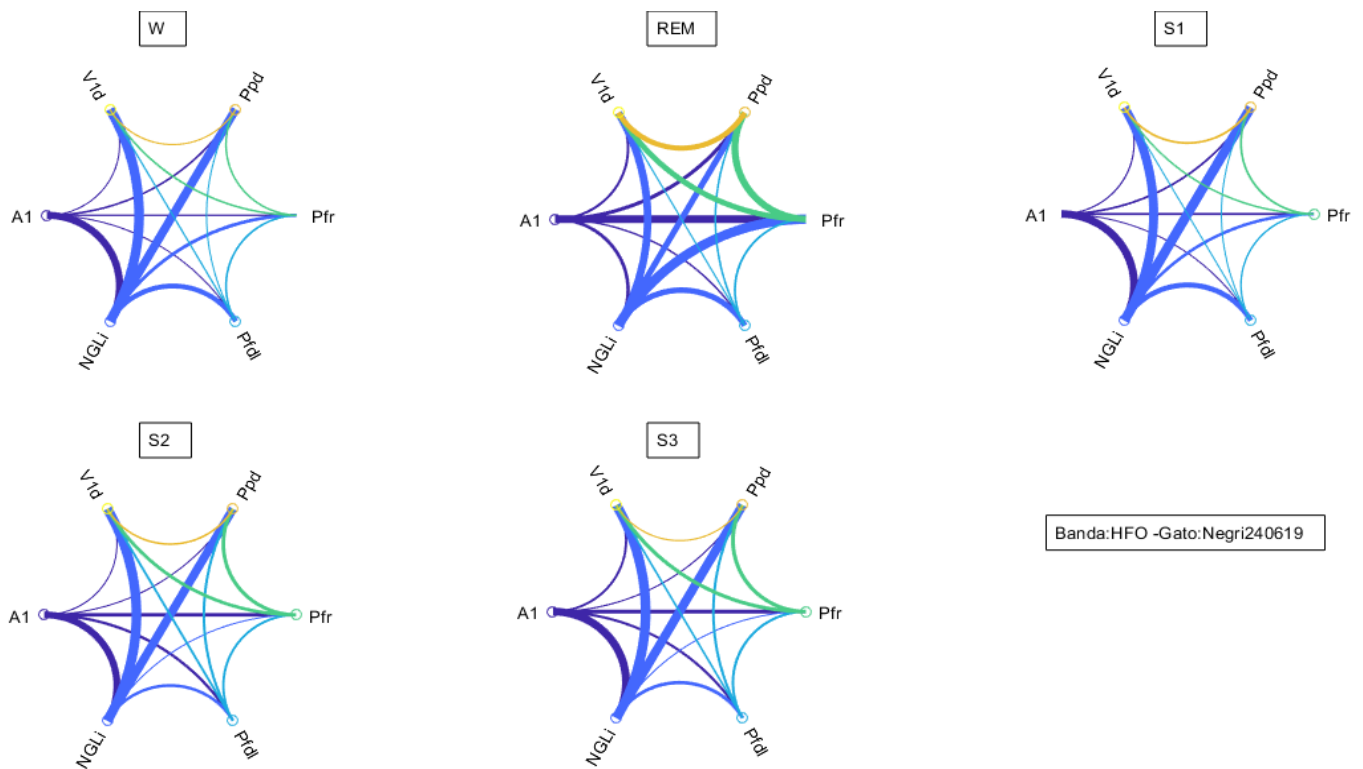


Figura 3.3: Gráfico circular de Negri en la banda HFO (High-frequency oscillations). W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.

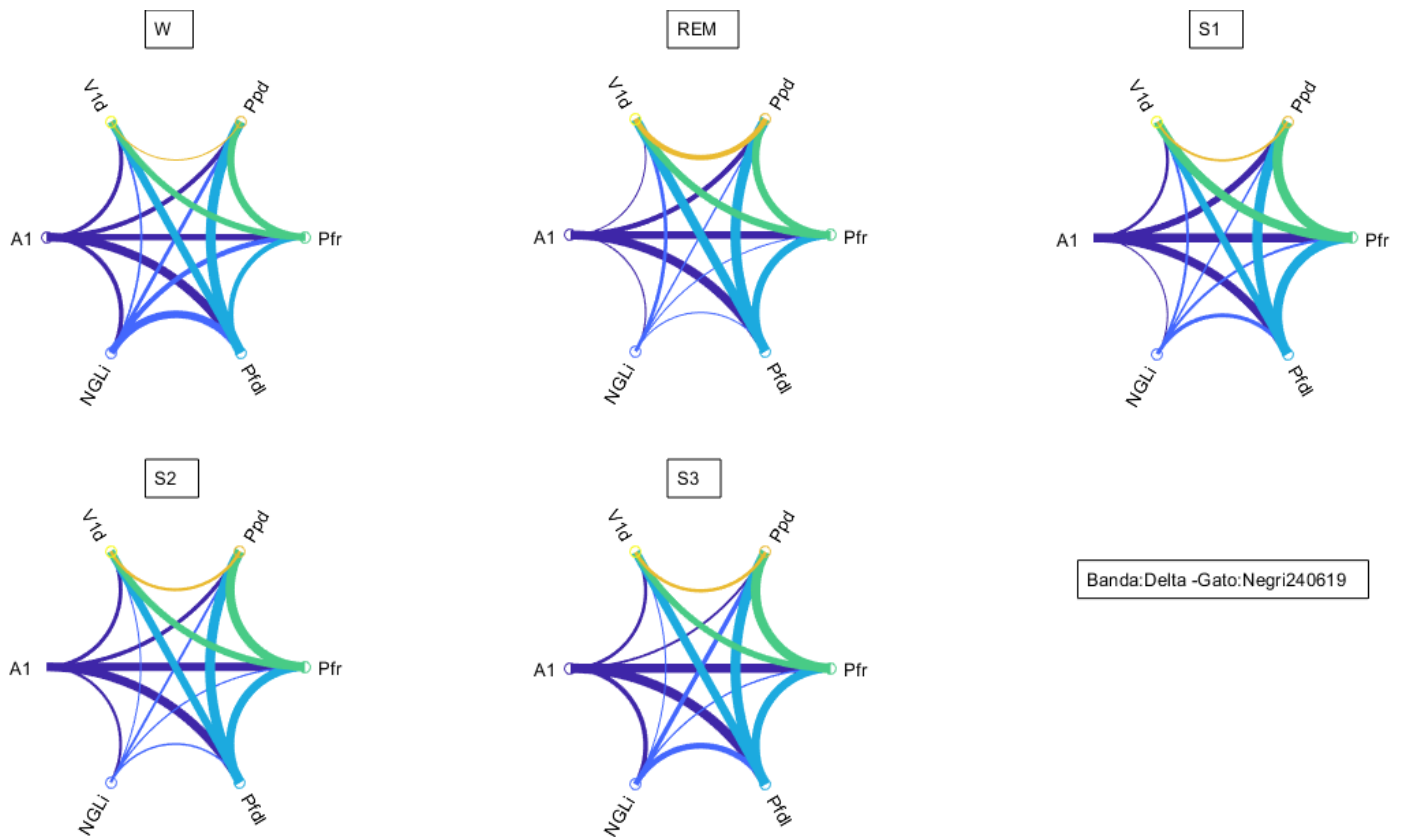


Figura 3.4: Gráfico circular de Negri en la banda Delta. W: vigilia, REM: sueño de movimientos oculares rápidos, S1, S2 y S3: Sub-etapas del sueño NREM. Los canales pueden ser visualizados en la tabla 3.2.



## 3.2. La conectividad funcional y las etapas de sueño

La CF cortico-cortical y la tálamo-cortical varían dependiendo de la etapa del sueño en la cual se encuentra el sujeto durante el experimento. Los gráficos de matriz dejan en evidencia que hay una variación del wPLI dependiendo del estado de sueño y eso es diferente dependiendo de la banda de frecuencia que se analice.

Al observar la banda delta vemos que el wPLI es mayor en la etapa S3 del sueño (Figura 3.6). En las bandas beta no se observan cambios significativos en ninguno de los sujetos. En la banda theta se observa un leve aumento de wPLI en sueño REM (Figuras 3.5 y 3.6). En la banda alfa el wPLI es mayor en vigilia, aunque esto ocurre en dos de los tres gatos (Figuras 3.5 y 3.6). En las bandas gamma y HFO el PLI tálamo-cortical disminuye progresivamente a medida que se progresa en las etapas de sueño al pasar de S1 a S3 y disminuye aún más en sueño REM, sobre todo en la banda HFO (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7). En cambio, en la banda gamma alta, la conectividad tálamo-cortical aumenta durante el sueño principalmente en S3, siendo la Figura 3.6 un ejemplo claro para observar este evento. Para poder visualizar mejor estos cambios realizamos la comparación de algunas cortezas por estado y estas se muestran en los gráficos violín<sup>5</sup> de las Figuras 3.8 a la 3.16. Lo que comprueba que la conectividad tálamo-cortical es mayor entre el tálamo y la corteza que entre las cortezas en las bandas de alta frecuencia (Figuras 3.8 a la 3.13).

Además, se observó que en la banda HFO la conectividad desciende a medida que el sujeto se adormece (Figuras 3.10 y 3.13) mientras que en la banda High Gamma la conectividad tiene una tendencia a aumentar (Figuras 3.9 y 3.10). Esta comparación ha sido restringida a dos ejemplos concretos, pero si se desea se podría realizar con todas las cortezas

---

<sup>5</sup> El Gráfico Violín es un método para visualizar la distribución de datos numéricos de diferentes variables y su densidad de probabilidad.

y regiones talámicas de forma individual. Sobre todo, se ha realizado para saber si los cambios observados en los gráficos matriz son realmente significativos (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7).

Un detalle a destacar es que estos cambios que describimos involucran al núcleo geniculado lateral en dos de los animales (Figuras 3.5 y 3.6), pero en el tercer animal los cambios se observan más en el núcleo geniculado medio (Figura 3.7).

Por otro lado, en dos de los gatos se observa una disminución progresiva del wPLI inter tálamo al progresar al sueño con una disminución máxima durante el sueño REM. Una muestra evidente de este fenómeno se puede observar en la Figura 3.5 en la banda Alfa.

Estos hallazgos se pueden apreciar de las Figuras 3.5 a 3.13.

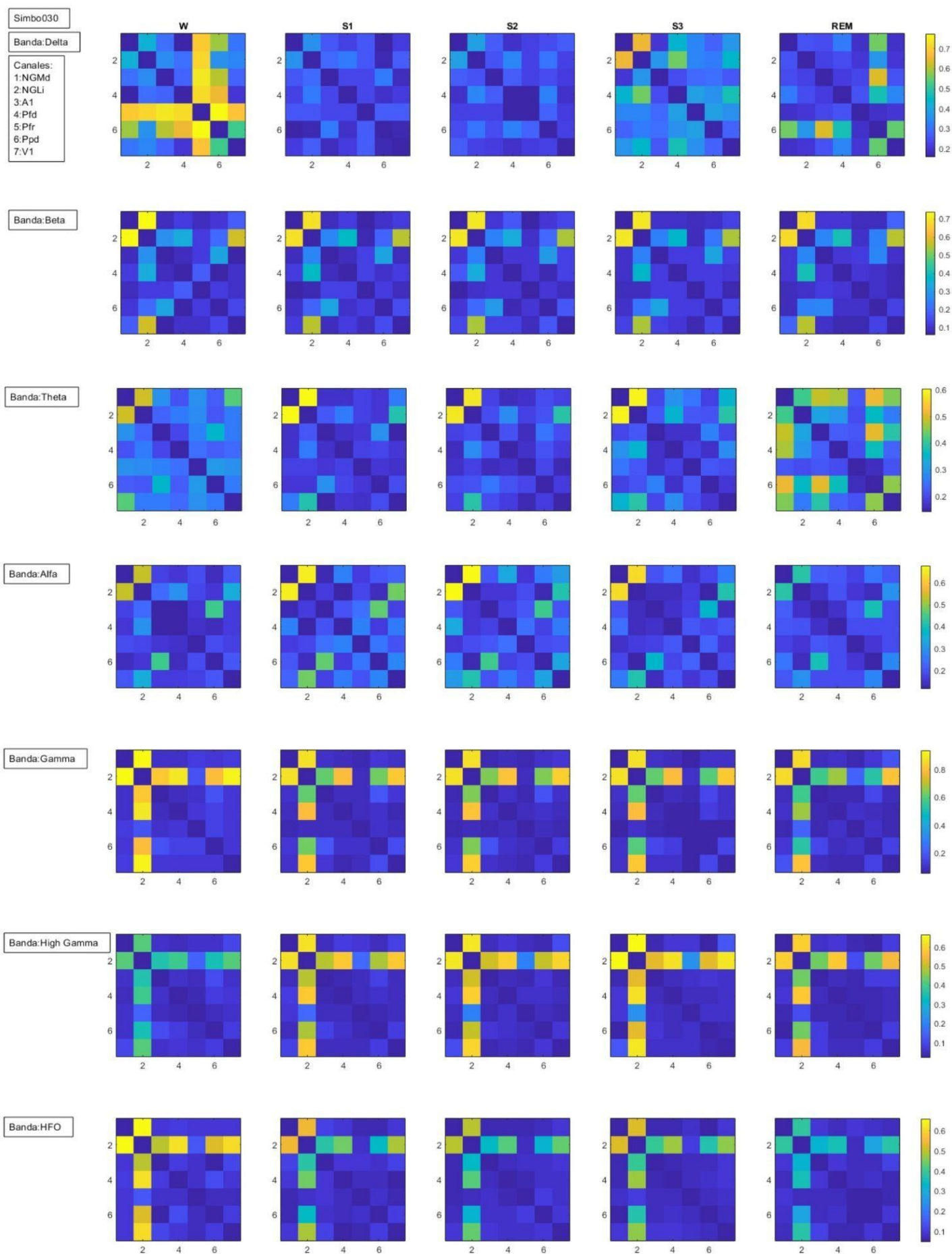


Figura 3.5: Gráficos Matriz de Simbo

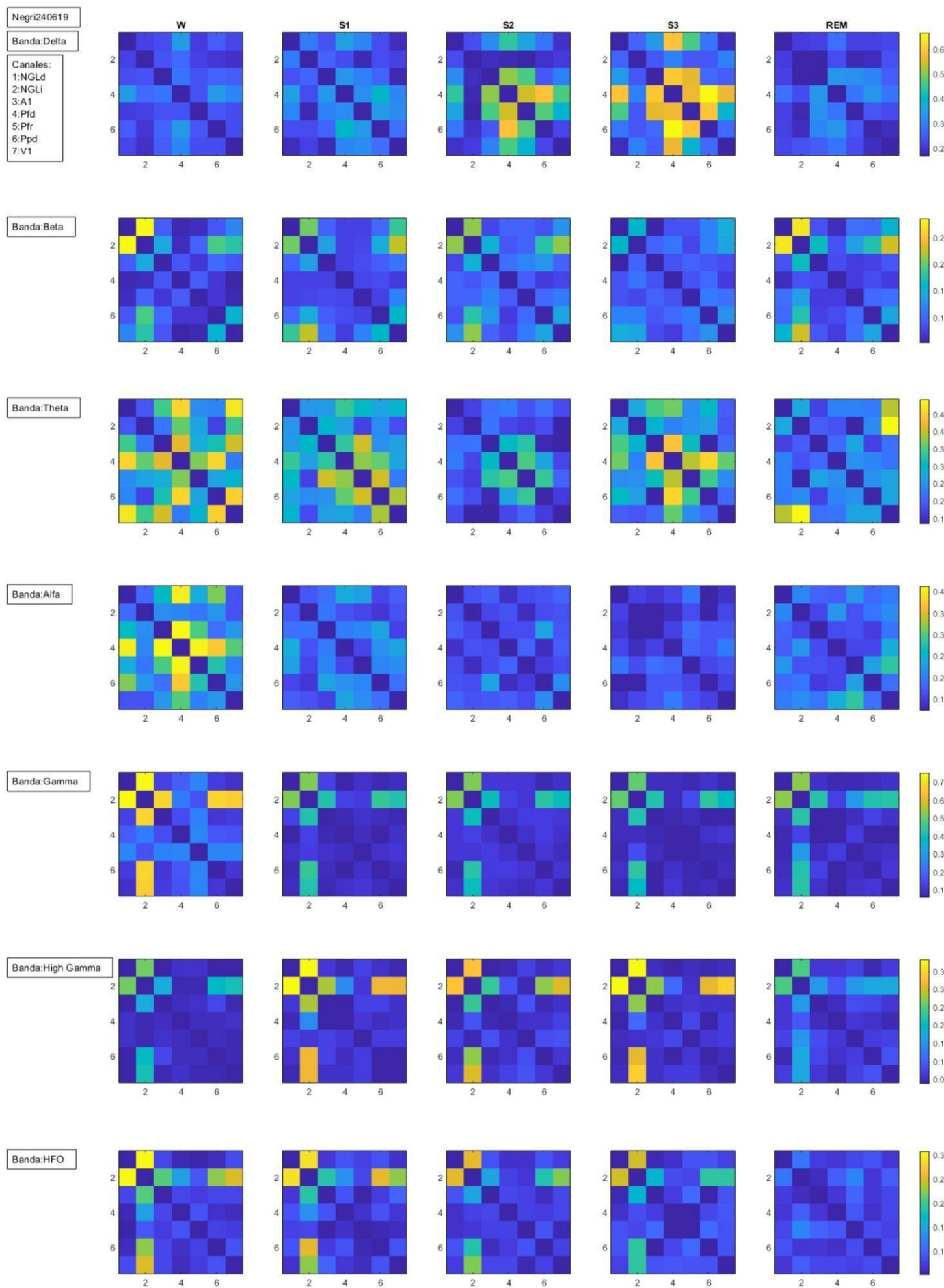


Figura 3.6: Gráficos Matriz de Negri



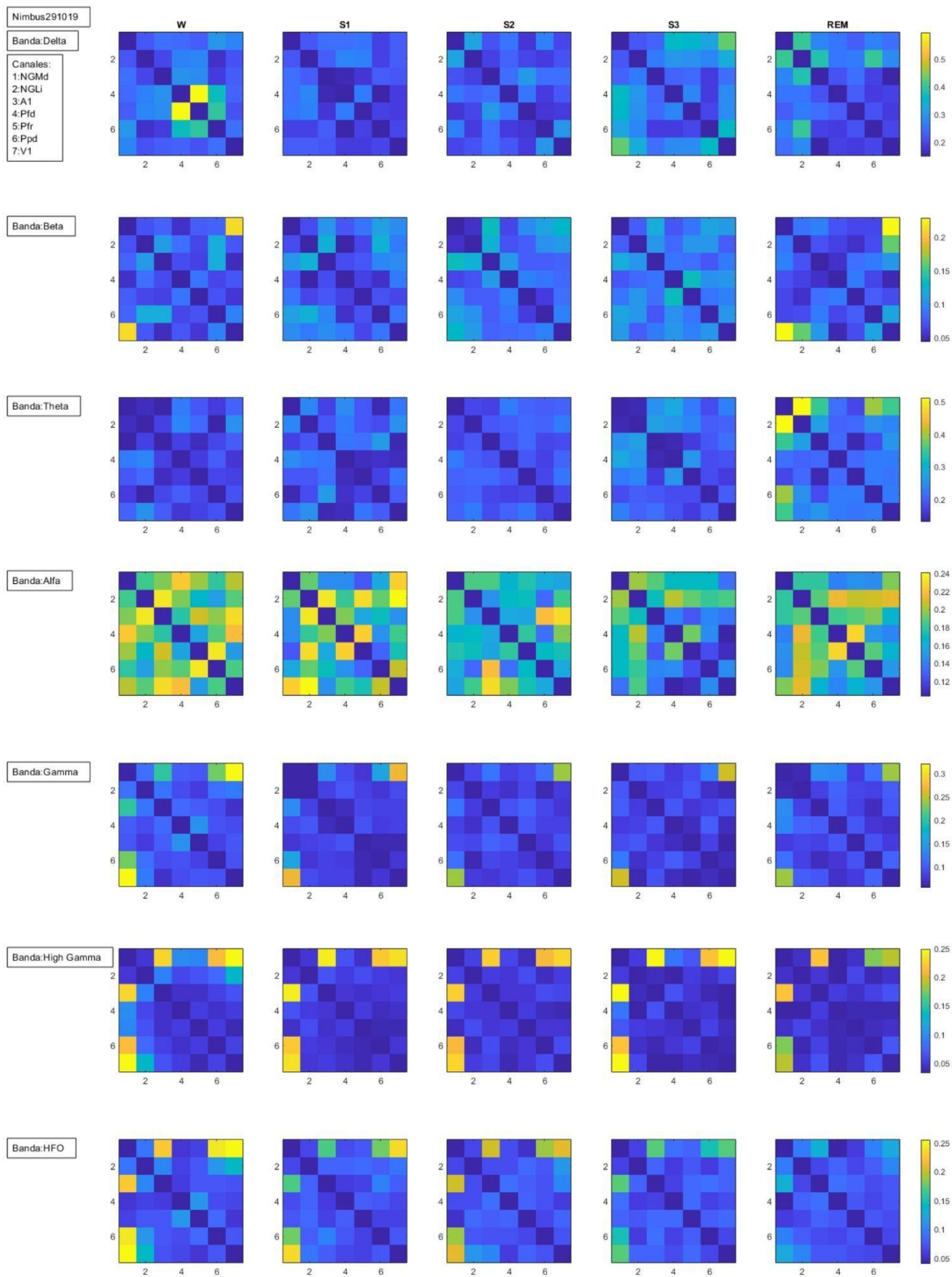


Figura 3.7: Gráficos Matriz de Nimbus

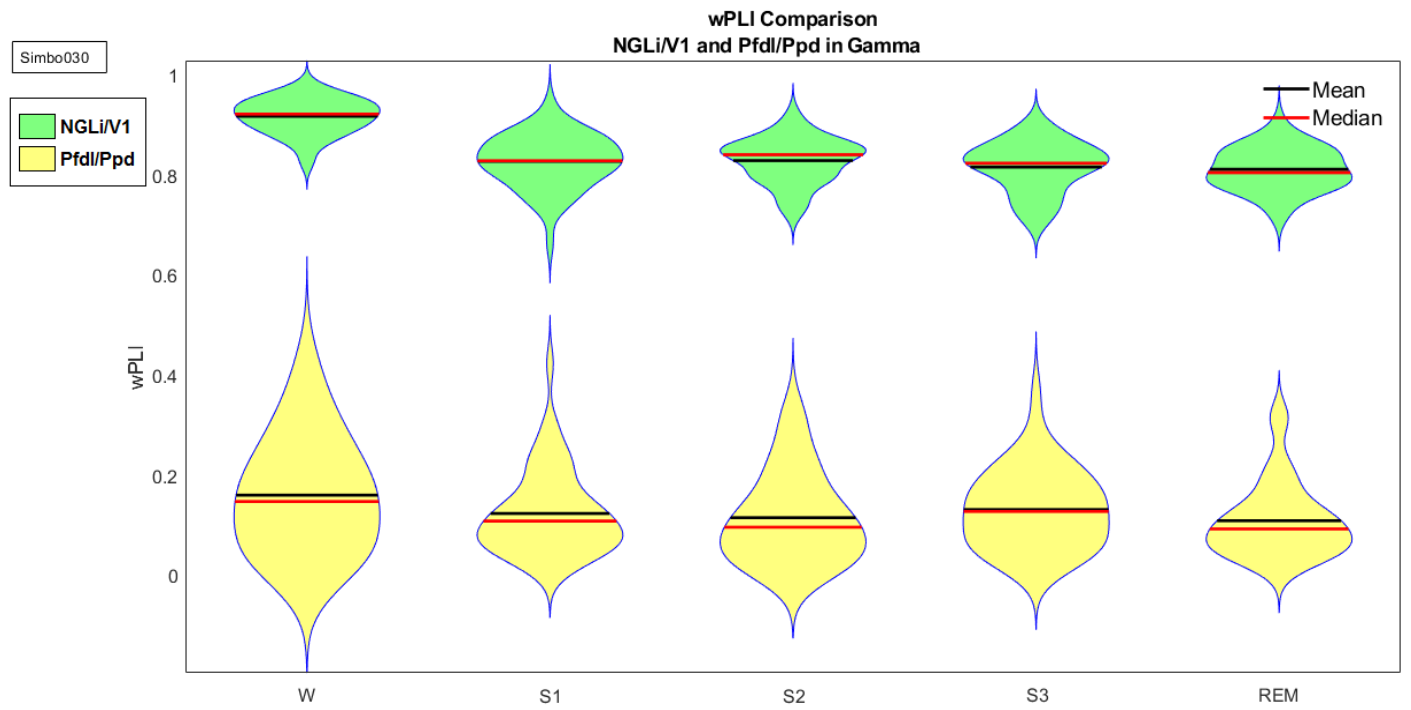


Figura 3.8: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma

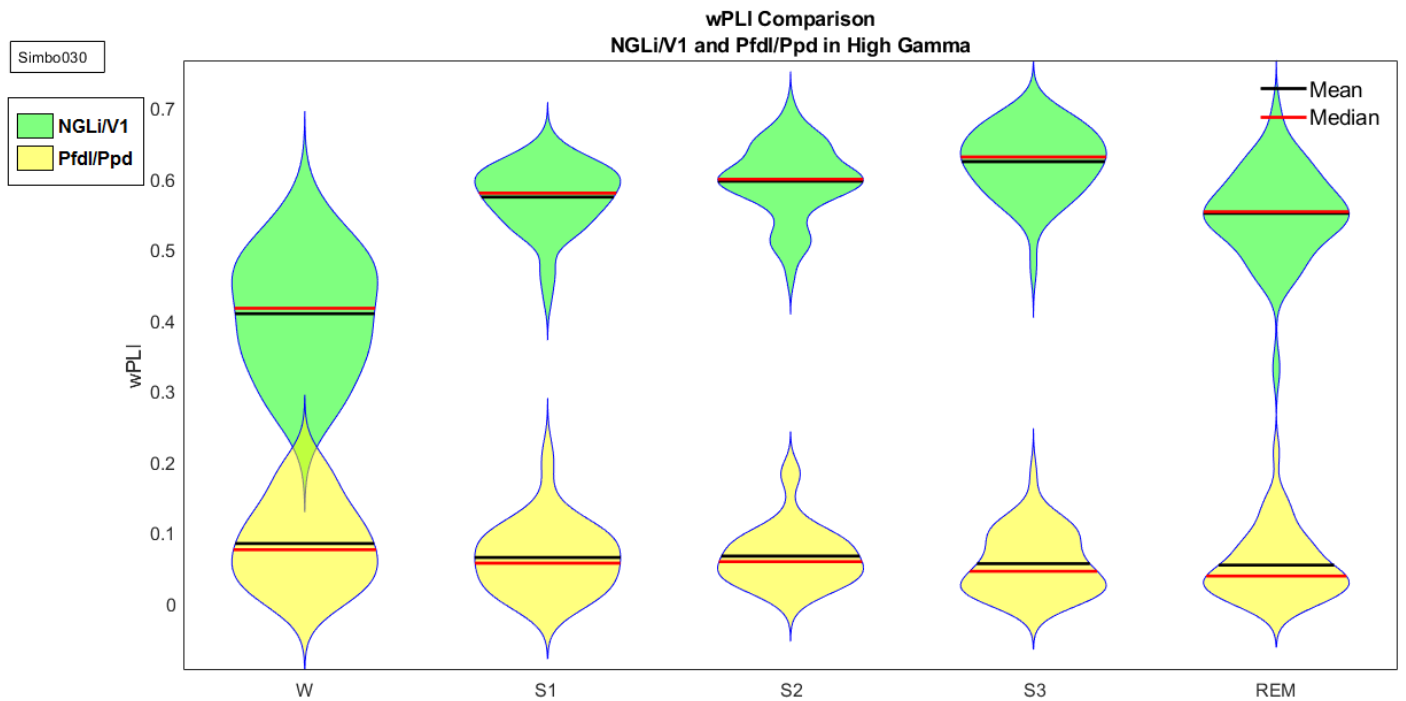


Figura 3.9: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico- (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma

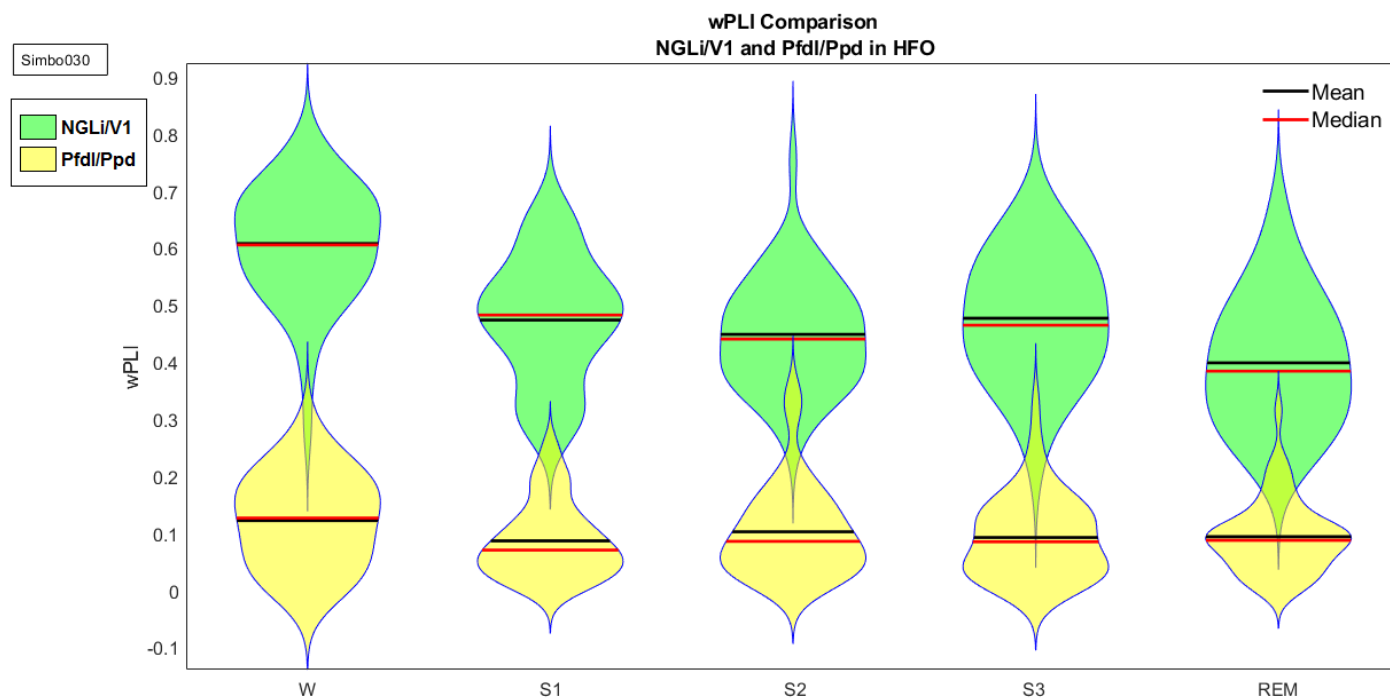


Figura 3.10: Gráfico de tipo Violín de Simbo donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO

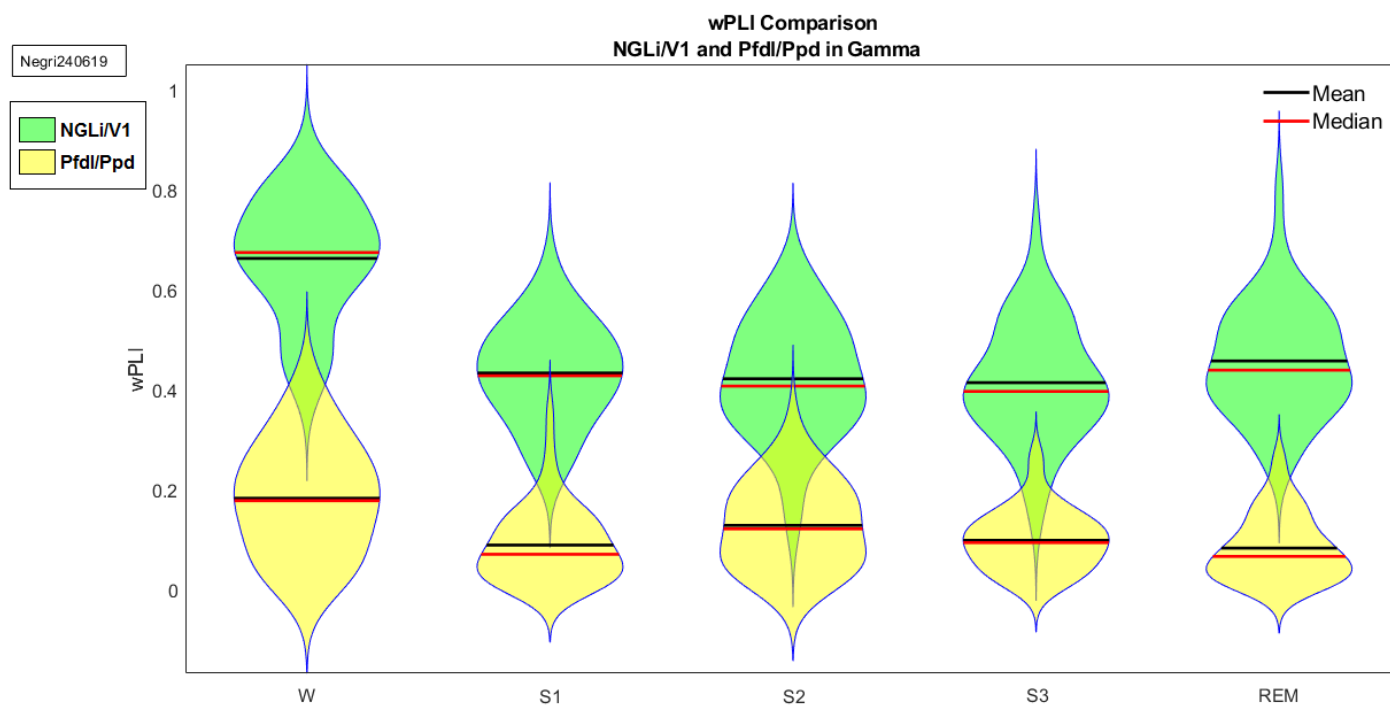


Figura 3.11: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma

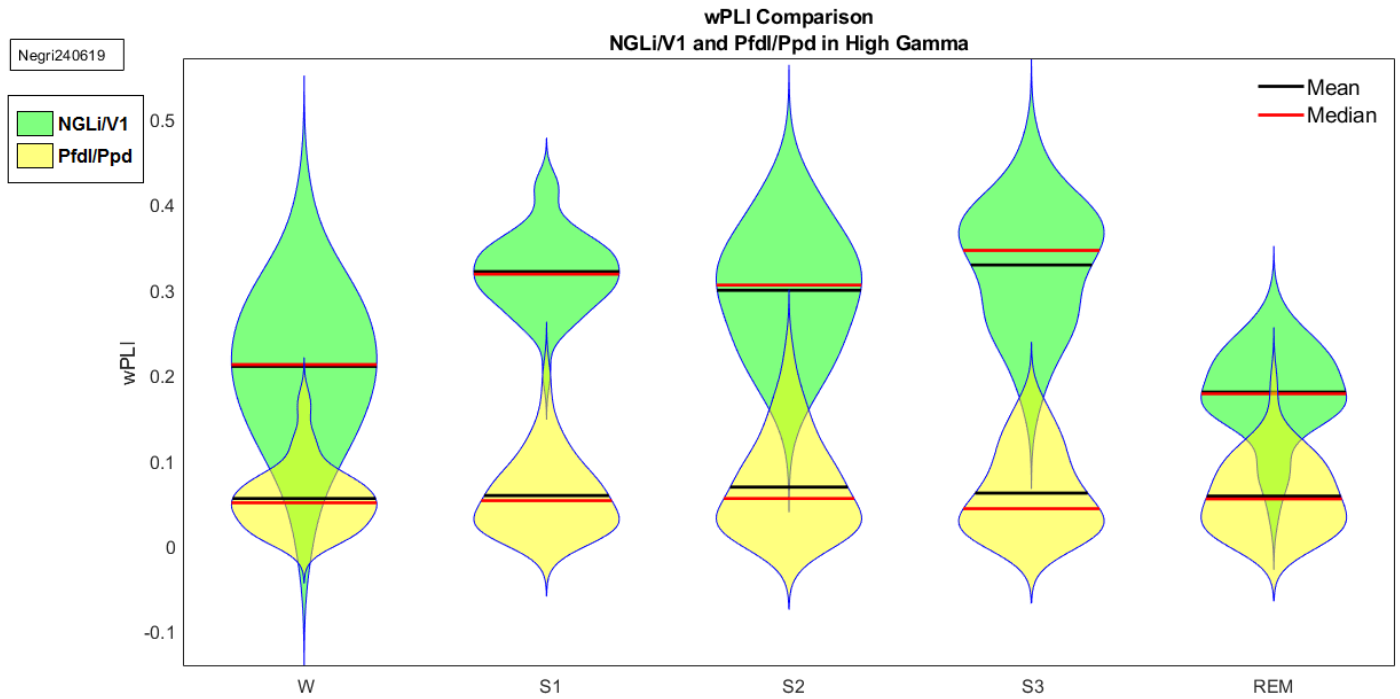


Figura 3.12: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma

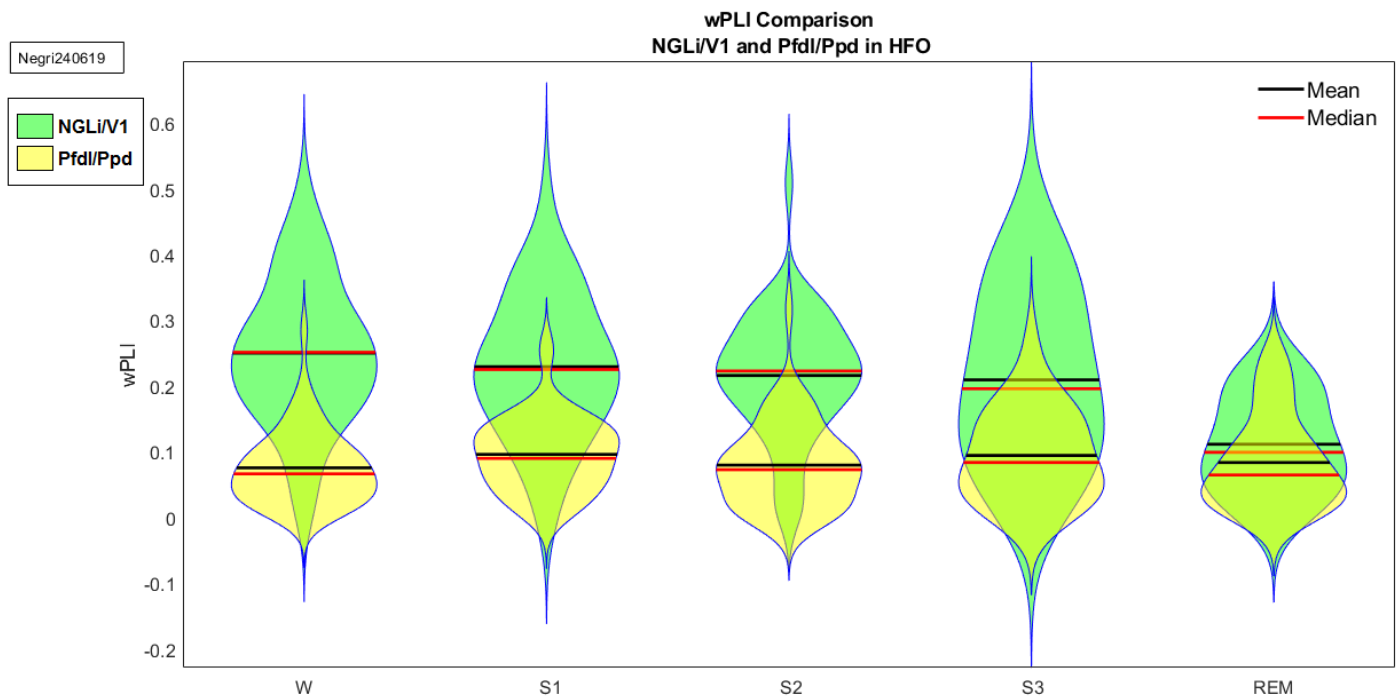


Figura 3.13: Gráfico de tipo Violín de Negri donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO



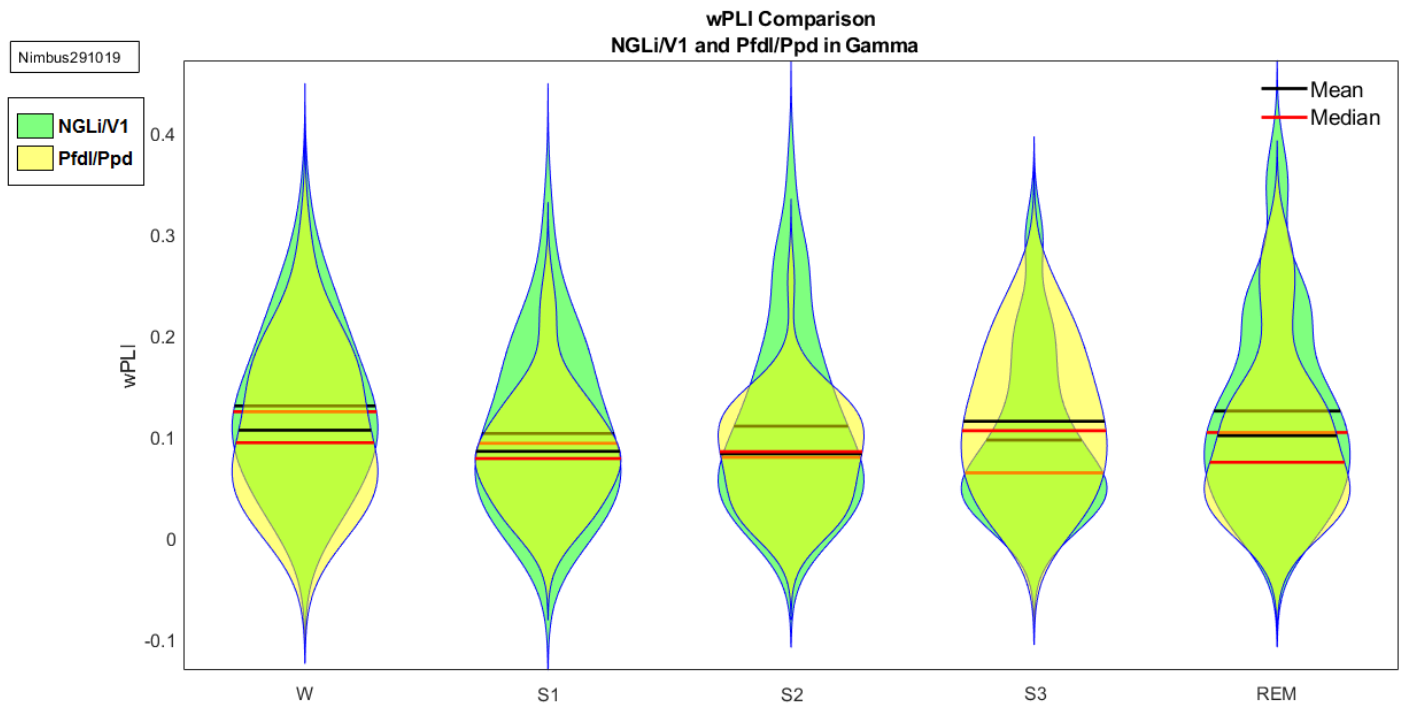


Figura 3.14: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda Gamma

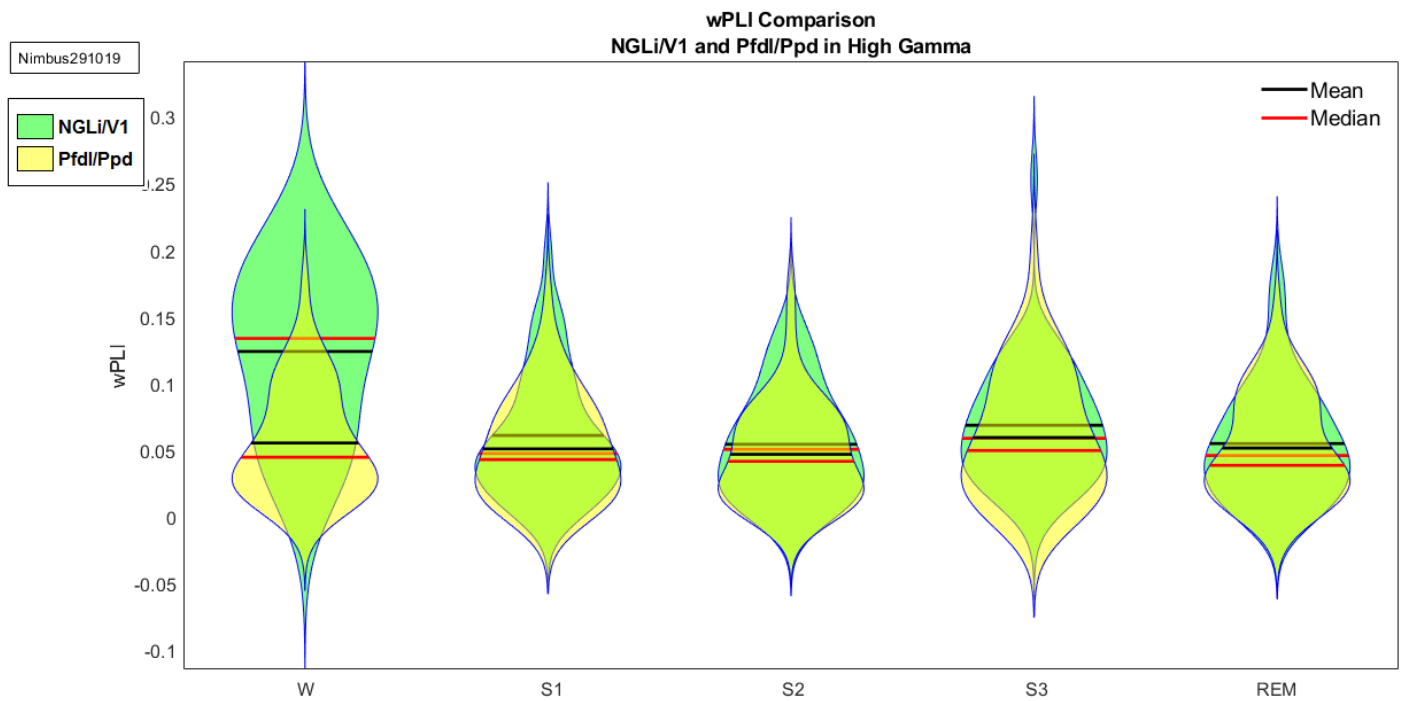


Figura 3.15: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda High Gamma

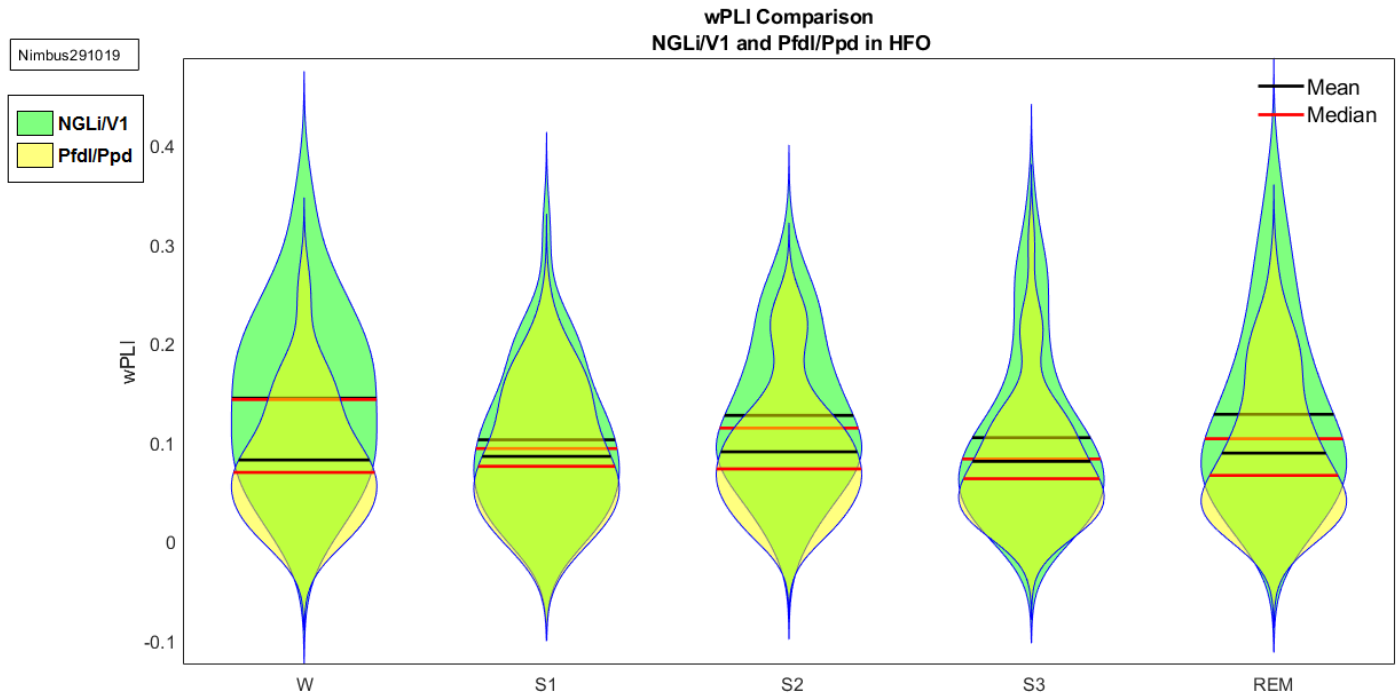


Figura 3.16: Gráfico de tipo Violín de Nimbus donde se compara el wPLI tálamo-cortical (NGLi y V1) contra el wPLI cortico-cortical (Pfdl-Ppd) en la banda HFO

## CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

En este trabajo estudiamos la conectividad funcional durante la vigilia y el sueño en gatos mediante dos formas de análisis de ondas llamados PLI y wPLI. Ambos análisis se realizaron para distintas bandas de frecuencia, específicamente fueron siete bandas delta, theta, alfa, beta, gamma, high gamma y HFO (Tabla 3.1). Acorde con nuestra hipótesis, encontramos que el wPLI varía dependiendo del estado de sueño y lo hace de distinta manera según la banda de frecuencia analizada.

Es importante destacar que estos cambios ocurrieron en distintas regiones cerebrales: los cambios en delta y theta ocurrieron sobre todo entre cortezas mientras que los cambios en altas frecuencias se observan entre el tálamo y las cortezas.

Para la banda delta hubo un aumento de wPLI en S3 (Figura 3.6), mientras que para la banda theta se vio un aumento en sueño REM (Figura 3.5 y 3.7). La banda beta no mostró cambios entre los distintos estados. Para las bandas gamma y HFO se observó una disminución de wPLI durante el sueño con un mínimo valor durante el sueño REM, especialmente en la banda HFO. Contrario a esto, para la CF en la banda gamma alta se ve un aumento durante el sueño, con un máximo en S3. Estos últimos hallazgos se pueden ver en los tres sujetos (Figura 3.5, 3.6 y 3.7).

En las siguientes secciones se comparan los resultados obtenidos con la bibliografía disponible y se interpretan los resultados obtenidos.

### 4.1. La conectividad funcional cortico-cortical en la banda delta es mayor durante la fase S3 del sueño

La característica principal de la etapa S3 son las ondas delta, por lo cual es de esperar que la conectividad en dicha banda se encuentre aumentada entre las cortezas. Estos mismos resultados fueron observados en diversos estudios, en los cuales a medida que el sueño se

profundiza, se advierte una correlación más fuerte para la banda delta. En otras palabras, las oscilaciones delta aumentan gradualmente con la profundidad del sueño y son más evidentes durante el sueño profundo, con valores máximos en S3 [24].

En Imperatori et al (2019), en donde se trabajó con sedación con propofol en individuos sanos, asocia un aumento relativo de la conectividad de wPLI de banda delta, consistente con la presencia de ondas lentas durante el sueño [25]. Debido a que los sujetos en la investigación estaban sedados, no podemos igualar los resultados a los que sería mediante sueño natural, ya que se ha demostrado que los efectos de drogas como propofol o ketamina generan ciertas modificaciones en las bandas de frecuencias: la ketamina aumenta la potencia y la sincronización de alta frecuencia, mientras que el propofol aumenta la potencia y la sincronización de baja frecuencia [26]. Por otro lado, hay evidencias que dicen que el sueño es comparable con estados anestesiados. Las diferencias entre vigilia y anestesia fueron consistentes y cualitativamente similares a las diferencias entre vigilia y sueño NREM [13]. La coherencia cambió notablemente entre la vigilia y la anestesia; la anestesia aumentó la coherencia delta [13].

Por otro lado, en Banks et al (2020), S2 se caracterizó por un aumento generalizado en la potencia delta y un aumento en la conectividad cortico-cortical de largo alcance. Estos hallazgos se pueden suponer que son consecuencia, mayormente, de los husos del sueño, destacando que dichos aumentos no fueron consistentes entre los sujetos [9].

La coherencia delta está anticorrelacionada con la conciencia, puede desempeñar un papel importante en la desconexión del cerebro del entorno sensorial [13].

## 4.2. La conectividad funcional cortico-cortical en la banda theta es mayor durante el sueño REM

En los resultados obtenidos se ha observado un aumento de la CF en la banda theta durante el sueño REM en dos de los tres sujetos estudiados y se da principalmente entre cortezas. Sin embargo, vale la pena señalar que se aprecia además un aumento de la CF entre el núcleo geniculado lateral izquierdo y la corteza visual primaria.

Durante el sueño, se mantiene algo del procesamiento de nivel superior que se encuentra en W [27]. Además, el sueño puede involucrar maneras únicas de actividad en la corteza visual, incluyendo imágenes o sueños [28], lo que podría explicar porque vemos un aumento de la CF entre el tálamo y la corteza visual. Esto sugiere que la inconsciencia del sueño está acompañada por un régimen de actividad único en las cortezas sensoriales [27].

Acorde con esto, en otra investigación se obtiene una mayor CF en la banda 4-10 Hz en el sueño REM que en S3. El aumento de la CF en la banda theta puede significar un acceso a los sectores visual y auditivo de la corteza [29].

El aumento de la CF en esta banda podría ser un marcador de la conciencia ya que se ha visto que un mayor wPLI se da en pacientes con trastornos de conciencia [30]. Por ello, como REM es un estado inconsciente, es coherente que la CF en la banda theta esté aumentada.

Usualmente las ondas theta ocurren en las etapas S1 y REM [24] por lo cual, cobra sentido que la CF en esta banda este aumentada durante el sueño REM. De manera similar, Comsa et al (2019) obtuvieron un wPLI mayor durante S1 [31]. No obstante, en el presente estudio no se presenta evidencia de ello.

Durante el sueño REM, la potencia en sitios de registro (corteza somatosensitiva primaria y corteza visual primaria) revela un pico en la banda theta [32]. Si bien alta potencia

puede no significar alto wPLI, demuestra que hay mayor actividad en frecuencias theta durante este estado de conciencia, como lo hacen los resultados de nuestro trabajo.

### 4.3. La conectividad funcional tálamo-cortical en las bandas gamma y HFO disminuyen durante el sueño

Una limitación que hemos encontrado es que si bien existen varias investigaciones que hablan con respecto a la CF cortico-cortical, pocos hablan de la CF tálamo-cortical. Por ello, a continuación, veremos comparaciones tanto con estudios donde se ha estudiado el tálamo como estudios en donde no. Además, no existe consenso sobre cómo dividir las bandas de alta frecuencia por lo cual, dejamos como referencia las bandas tomadas en nuestro trabajo: Gamma: 30 - 45 Hz, Gamma alta: 45 - 99 Hz y HFO: 102 - 120 Hz.

Mikulan et al. (2018) han demostrado que en todos los sujetos la CF en gamma alta (90-120 Hz) es mayor durante la vigilia que durante el sueño. Además, mostraron que en dos de tres sujetos, la banda gamma baja (30–60 Hz) difería entre condiciones y que los valores altos de conectividad estaban presentes tanto dentro como entre regiones. El aumento de la conectividad durante la vigilia que encontramos en la banda gamma alta no ocurrió en otras bandas de frecuencia, lo que confirma la especificidad del efecto [33]. De una manera similar podemos observar lo anterior en nuestros resultados, ya que mientras que en gamma la CF también disminuye con el sueño, esta conducta no es tan notable como lo es en la banda HFO y por el otro lado gamma alta tiene un comportamiento totalmente distinto. Asimismo, hemos observado que esta disminución se observa tanto en la CF tálamo-cortical como la intertalámica, por lo cual podemos decir que hay una disminución de la misma dentro y entre diferentes regiones.

Hay varios resultados experimentales que muestran que las oscilaciones neocorticales en la banda de frecuencia gamma (30-100 Hz), principalmente alrededor de 40 Hz, están involucradas en las funciones cognitivas. Un aumento en la potencia gamma generalmente

aparece durante comportamientos que se caracterizan por el procesamiento cognitivo de percepciones externas o pensamientos e imágenes generados internamente. También se ha observado actividad gamma durante la vigilia alerta o atenta (W), no solo en humanos, sino también en animales [34].

Varias investigaciones realizadas, mostraron que la coherencia en la banda gamma era mayor durante la vigilia que en el sueño REM (los rangos de frecuencias varían en cada trabajo: 35-58 Hz [35]; 30-100 Hz [34]; 30-45 Hz [34]. Incluso, se pierde en gatos, ratas y humanos. Así, el desacoplamiento de la actividad de EEG entre regiones ejecutivas y perceptuales durante el sueño REM se ha relacionado con las características extrañas de los sueños [34].

A diferencia de los demás y de nuestros resultados donde solo en la banda gama baja y HFO la CF disminuye con el sueño, Cavelli et al (2017) tomaron una banda gamma de mayor amplitud y encontraron que en toda esa banda disminuye la CF [34].

Picchioni et al (2014) y Spoormaker et al (2010) identificaron disminuciones relacionadas con el sueño en la CF tálamo-cortical. Spoormaker et al. (2010) encontraron que el tálamo bilateral era el único que mostraba una CF significativamente reducida con regiones corticales extensas durante el sueño en comparación con la vigilia [36]. De hecho, a diferencia de nuestros resultados, durante S2 y S3 se observó que la CF tálamo-cortical aumentaba a niveles similares a los observados durante la vigilia, siendo esta resincronización quizás un efecto de las descargas generadas talámicamente, como los husos del sueño [16]. Por su parte, Picchioni et al. (2014) informaron disminuciones significativas en CF entre el núcleo talámico centromedial (NGM) y áreas corticales heteromodales generalizadas, durante S2 y S3 en comparación con la vigilia [14]. Lo cual sugiere que nuestros resultados siguen un patrón similar en uno de los tres gatos analizados, tendiendo a una disminución de la CF entre el tálamo medial y la corteza auditiva primaria, visual primaria y parietal posterior derecha, sobre todo en la banda HFO. Mientras que en los otros dos, la CF disminuye sobre todo entre el

núcleo geniculado lateral izquierdo (NGLi) y la corteza visual primaria y parietal posterior derecha en la banda HFO.

Por otra parte, se observó que en comparación con el estado de vigilia, la corteza límbica-paralímbica tenía menos conectividad con el sistema neocortical y la estructura centroencefálica en el sueño [37]. Es interesante notar esta observación ya que, no es sólo la CF tálamo-cortical la que presenta una disminución.

Las redes demuestran exhibir propiedades más altas del mundo pequeño durante estados del sueño en comparación con el estado de vigilia [37]. Lo que significa que la CF disminuye entre regiones y la intratalámica es mayor que la tálamo-cortical. Es interesante señalar que un estudio encontró que las neuronas en el tálamo y capas profundas de la corteza son las más sensibles a los cambios en los niveles de conciencia, consistentes a través de diferentes anestésicos y el sueño [13]. Sin embargo, las evidencias obtenidas hasta el momento son escasas y es necesario continuar investigando el tálamo y su CF con las cortezas en distintas bandas de frecuencia para una mejor comprensión de su fisiología.

#### 4.4. La conectividad funcional tálamo-cortical en la banda gamma alta aumenta durante el sueño

Los resultados muestran que la comunicación tálamo-cortical es mayor durante S3 que durante el resto de los estados estudiados, y que este efecto se encuentra restringido al rango gamma alta (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7).

De la misma manera que ocurre en el apartado anterior, existen distintos nombres para las bandas con frecuencias mayores a 30 Hz. A modo de recuerdo, nuestra banda gamma alta tiene un rango de 45-99 Hz.

En Mikulan et al (2018), donde se estudia la coherencia entre zonas corticales, una inspección visual del wPLI y los gráficos matriz sugiere que en vigilia hay una mayor CF en las



tres bandas de frecuencia estudiadas (30-120 Hz) en los tres sujetos, con la excepción de las bandas gamma baja (30-45 Hz) y gamma media (45-90 Hz) en uno de los sujetos, en donde se ve una CF prácticamente igual entre vigilia y sueño [33]. A su vez, demostraron que la comunicación interregional difería entre los estados de conciencia y en este caso, con sus valores máximos en vigilia. Sin embargo, algunos pares de contactos adyacentes o dentro del lóbulo mostraron valores de conectividad relativamente altos en el rango gamma durante el sueño, sugiriendo cierto grado de sincronía.

En el trabajo de Mikulan et al. (2018) no se pudo distinguir entre etapas del sueño ya que la configuración clínica del experimento no incluía los hipnogramas [33]. Otra limitación estuvo en el uso de la técnica iEEG que ofreció sólo una cobertura espacial limitada de los cerebros de los participantes, además del hecho de que los estudios derivan de pacientes epilépticos y pueden no representar con precisión a una población sana.

Se hipnotiza que este aumento de actividad, puede deberse a una respuesta adaptativa responsable de suprimir actividades externas que puedan interrumpir el sueño en su fase más reparadora. Más aún, se habla de una hiper correlación entre la pérdida de la conciencia con la actividad de la banda gamma en macacos anestesiados y humanos dormidos a través de registros intracraneales de EEG [29]. La activación en el tálamo y desactivación de las cortezas ha sido evidenciada en estudios que usaron estímulos auditivos durante el sueño [38], lo que podría coincidir con esta hipótesis.

La interdependencia aumentada de la actividad en la banda gamma durante la alteración de la consciencia podría reflejar una supresión en la transferencia de información consecuencia al bien establecido decaimiento de la complejidad de las señales electrofisiológicas durante estados de inconsciencia [29].

Cabe destacar que nuestros resultados no son posibles de comparar con otras investigaciones, ya que no existen muchos estudios sobre la conectividad con el tálamo, menos

aún con una discriminación de las diferentes bandas de frecuencias durante las etapas del sueño. Las señales cerebrales en el rango más alto de la banda gamma solo se pueden medir de manera confiable en humanos a través de registros intracraneales, siendo imposible realizarlo en sujetos sanos. En consecuencia, podemos concluir que nuestros hallazgos son singulares y novedosos y que pueden servir como base para otros estudios futuros.

#### 4.5. Conectividad funcional cortico-cortical versus tálamo-cortical

La conectividad funcional cortico-cortical está mediada principalmente por bandas delta y theta durante el sueño mientras que la conectividad funcional tálamo-cortical está mediada principalmente por bandas altas de frecuencia.

Nuestros resultados muestran un aumento de CF tálamo-cortical en las bandas de frecuencias más altas, y a su vez presenta diferencias entre los estados del sueño. En este trabajo se puede observar una pérdida de conectividad junto con la progresión del sueño en la banda de frecuencia HFO en los tres sujetos, esto se confirma con estudios en donde describe disminución de la conectividad durante la profundización del sueño [14], [16], [39]. Teniendo en cuenta que los cambios en los niveles de conciencia están fuertemente influenciados con la actividad tálamo-cortical, se puede vincular la falta de ésta a la pérdida de consciencia con la progresión del sueño. Personas con dificultades para dormir (insomnio) poseen una sincronización mayor con el tálamo en comparación a una persona sana, en cambio, una mayor somnolencia se asoció con una conectividad cortical del tálamo más baja o más negativa [40].

Al mismo tiempo podemos destacar en nuestros resultados que no se advierte ningún aumento de la CF durante el sueño REM ni S2 en comparación con el sueño de ondas lentas. En Rodolfo et al (2006) describe la conectividad tálamo-cortical como estallidos durante el sueño de ondas lentas y activados tónicamente durante la vigilia y el sueño REM, donde ocurren picos de alta frecuencia que ocurren selectivamente durante el sueño de ondas lentas, posiblemente debido a descargas generadas talámicamente (husos de sueño). En Hale et al

(2016) se destacan aumentos de sincronización en S2 a niveles similares que durante la vigilia en donde pueden ser producidos por dichas descargas [16]. El tálamo juega un papel importante en la generación de estos fenómenos por lo que sería habitual asociarlo con un aumento de actividad durante la etapa donde mayormente suceden, S2. Sin embargo, en Picchioni et al (2014) se estudia la conectividad cortical con el tálamo y se observa que en comparación con la vigilia, la sincronización disminuyó en todas las etapas del sueño NREM [14].

Más aún, la influencia del tálamo parece ser reducida significativamente sólo en pacientes sin respuestas conscientes, contribuyendo así a las teorías de la correlación neuronal de la conciencia en las cuales el tálamo juega un papel clave. El tálamo está altamente conectado con áreas corticales especialmente con las regiones frontales, y es también una región que pertenece al “rich club”<sup>6</sup>. Esto lo hace un candidato perfecto para integrar la información computada por las áreas corticales, y por lo tanto, ser una parte importante de la red involucrada en la generación de conciencia [8].

Sumando a esta teoría, una mayor somnolencia fue asociada con una menor CF entre el tálamo y las regiones corticales que involucran las funciones somatosensoriales y motoras, potencialmente reflejan la desconexión del procesamiento sensitivo y motor de flujo de conciencia [15]. Las regiones parietales mediales mostraron una conectividad reducida dentro y para con el tálamo izquierdo y derecho [8]. No obstante, en estos estudios no se especifica la banda en la cual se analizó la CF, resultados similares pueden ser observados en las bandas gamma y HFO de nuestro análisis.

---

<sup>6</sup> Los nodos pertenecientes al “rich club” actúan como una entidad fuertemente interconectada y se sugiere que desempeñen un papel central en la comunicación general del cerebro con conexiones que tienden a abarcar largas distancias, lo que permite una integración altamente eficiente.

## CAPÍTULO 5: LIMITACIONES

En el transcurso del desarrollo del trabajo se han encontrado diversas limitaciones. El pequeño número de sujetos en nuestro estudio, combinado con la limitada cantidad de registros por sujeto, socava cualquier deducción sobre los resultados obtenidos. Algunos de estos no han sido coincidentes entre sí y podrían deberse, por un lado, a la falta de correlación, y por otro, a la necesidad de incorporar más sujetos al estudio para poder comprobar la existencia de un patrón a tener en cuenta.

Por otro lado, el entrelazamiento de la consciencia con otros procesos cerebrales es un condicionamiento intrínseco de investigaciones que estudian los niveles de consciencia, nuestro trabajo al estudiar el sueño, no escapa de esta limitación. En consecuencia, se requerirá evidencia reveladora de múltiples diseños experimentales para superar esta limitación y decidir el papel que las relaciones de fase, como el wPLI, juegan en la aparición de la consciencia en el cerebro.

Una problemática descubierta, que a la vez puede ser pensada como una ventaja, es la bibliografía limitada que se ha encontrado sobre el tema, especialmente, sobre la conectividad tálamo-cortical. Existen numerosos estudios sobre la interacción entre cortezas, pero la evidencia directa de cambios en el acoplamiento tálamo-cortical en humanos en asociación con el sueño es escasa por lo que resulta dificultoso comparar los hallazgos con otras investigaciones para así verificar su autenticidad. No obstante, se puede considerar también como una ventaja de nuestro trabajo al proveer resultados novedosos y faltantes en el campo. Sin embargo, un análisis exhaustivo de la actividad está más allá del alcance y la capacidad metodológica de nuestro estudio y, por lo tanto, debe realizarse en futuras investigaciones.

En investigaciones publicadas hasta la fecha sobre temas en el mismo ámbito de la neurociencia que nuestro proyecto integrador se encuentran problemáticas de realizarlas en humanos. Un condicionamiento en análisis anteriores es que en humanos la única forma de

medir de forma confiable frecuencias altas es a través de electrodos intracraneales, que no pueden ser utilizados en pacientes sanos. Por lo cual, hasta ahora no se han realizado estudios sobre la variación de la CF en bandas de frecuencias mayores a 100 Hz en humanos. Contribuyendo aún más a la base de datos escasa, discutida en el párrafo anterior.

Otra limitación hallada, es la ubicación de los electrodos, en humanos se decide clínicamente y es inamovible, a diferencia de los registros en animales en las que se penetra las veces que sea necesario hasta alcanzar la región que se desea estudiar.

Así pues, nuestro estudio realizado en gatos con electrodos intracraneales es novedoso y proporciona resultados no vistos hasta el momento que contribuyen a la base de datos faltante sobre este tema.

## CAPÍTULO 6: CONCLUSIÓN

Retomando la hipótesis planteada para el presente trabajo, la cual habla de la existencia de una conectividad funcional tálamo-cortical y una cortico-cortical diferente entre los distintos estados estudiados, vigilia y las distintas etapas del sueño. Los resultados encontrados evidencian que esta hipótesis se comprueba, sin embargo, no lo hace de la misma manera en todas las bandas de frecuencia estudiadas y varían entre CF tálamo-cortical y cortico-cortical.

Un tema importante a destacar es que, teniendo en cuenta nuestros resultados, los cambios ocurridos en la conectividad cortico-cortical fronto-parietal en las distintas etapas de sueño (que se corresponden con distintos estados de consciencia), no son un espejo de la conectividad tálamo-cortical (Figuras 3.8 a la 3.16) donde se muestran claramente las diferencias entre las distintas CF. Esto es importante desde el punto de vista aplicado, porque nos aleja de la posibilidad de usar la conectividad cortico-cortical medida con wPLI como índice de la integración con el tálamo.

En las figuras del capítulo 3, sobre todo en los gráficos tipo matriz (Figura 3.5, 3.6 y 3.7) se puede observar claramente como entre estados tenemos distintos patrones de conectividad, pudiendo señalar que la CF cortico-cortical está más ligada a las bandas de frecuencias bajas (delta, theta y alfa) mientras que la CF tálamo-cortical está más ligada a las frecuencias más altas (gamma, gamma alta y HFO). Es interesante notar que en ninguno de los tres sujetos la banda beta ha tenido una variación significativa capaz de probar si la hipótesis es cierta o no para esta banda de frecuencia.

Luego, existen dentro de cada banda comportamientos distintos entre cortezas y para con el tálamo. En la banda theta en dos de los sujetos se aprecia como durante el sueño REM el wPLI está aumentado sobre todo entre cortezas, pero también hay un aumento considerable entre el núcleo geniculado lateral izquierdo y la corteza visual primaria (Figura 3.5 y 3.7). Lo cual es de esperar, ya que el sueño REM involucra una conexión única con la corteza visual

debido a los ensueños. Este aumento de la conectividad puede llevar al pensamiento de que la actividad en esta banda puede llegar a ser un marcador de la conciencia. Esto puede justificarse a través del trabajo de Imperatori et al (2019), donde hallaron que el wPLI en la banda theta está aumentado en pacientes con trastornos de conciencia [30].

Asimismo, en la banda delta también se aprecia un aumento de la CF durante el sueño con la diferencia de que en esta banda la CF llega a su pico en la etapa S3 (Figura 3.5). Se ha demostrado en estudios precedentes que la banda delta juega un papel importante en la conciencia y se cree que puede tener influencias en la desconexión del cerebro del entorno sensorial que ocurre durante las etapas más profundas del sueño.

La banda alfa, que ha sido muy estudiada en investigaciones precedentes ([9], [16], [31], [41], entre otros) parece tener un papel importante en la conciencia, no obstante nuestros resultados fueron poco concluyentes en la influencia sobre los estados de conciencia analizados. El pequeño número de sujetos en nuestro estudio, combinado con la cobertura cerebral parcial de los registros intracraneales, socava cualquier conclusión sobre el papel de esta banda de frecuencia. Serán necesarios futuros estudios que combinen un gran número de técnicas para profundizar en el tema.

Con respecto a la CF en las bandas altas, como ya dijimos anteriormente, tiene mayor variación la CF tálamo-cortical. Sin embargo, no es igual entre las distintas bandas tomadas en nuestro estudio. En la mayoría de las investigaciones, se habla de la CF en bandas de frecuencia alta, muchas veces designadas como un solo nombre, y se ha llegado a la conclusión que la banda gamma tiene un papel crucial en lo que son los niveles de consciencia.

Por un lado, tenemos las bandas gamma y HFO que disminuyen conjuntamente se va profundizando el sueño con un valor mínimo durante REM (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7). El desacoplamiento de la actividad entre regiones ejecutivas y perceptuales durante el sueño REM se ha relacionado con las características extrañas de los sueños [34].

Por otro lado, la CF tálamo-cortical en la banda gamma alta parece aumentar a medida que los sujetos van adormeciendo con un máximo valor en S3 (Figuras 3.5, 3.6 y 3.7). Se presume que este aumento de actividad, puede deberse a una respuesta adaptativa responsable de suprimir actividades externas que puedan interrumpir el sueño en su fase más reparadora. Más aún, se habla de una hiper correlación entre la pérdida de la conciencia con la actividad de la banda gamma en macacos anestesiados y humanos dormidos a través de registros intracraneales de EEG [29]. Sin embargo, un análisis de este tipo sobre la CF en estas bandas está más allá del alcance de nuestro estudio.

Sintetizando, hemos utilizado gatos como sujeto de estudio ya que poseen estados de sueño y vigilia bien definidos y consolidados. En estos sujetos sanos se pueden colocar electrodos intracraneales que nos permiten estudiar frecuencias mayores a 100 Hz y regiones profundas del sistema nervioso central, el tálamo, que no es posible en humanos sanos mediante electrofisiología. Por otro lado, se eligió el sueño como sujeto de estudio ya que es un estado de inconsciencia, que ocurre de forma cíclica todos los días, al que se puede llegar y salir de manera natural.

Con la hipótesis de que la CF tálamo-cortical y cortico-cortical varía según las etapas del sueño comenzamos el análisis de la CF utilizando como herramienta el PLI y wPLI en siete bandas de frecuencias (delta, theta, alfa, beta, gamma, gamma alta y HFO). El PLI es una medida de sincronización de fase diseñada para reducir el efecto de la conducción de volumen entre señales y el wPLI es una extensión de este en el que las diferencias de ángulo se ponderan en función de su distancia del eje real. La conclusión a la que arribamos a través del uso de estas herramientas para medir la CF, es que nuestra hipótesis se cumple, pero no de igual manera en todas las bandas de frecuencia analizadas. Siendo las bandas de frecuencia bajas (delta, theta y alfa) ligadas a CF cortico-cortical y las frecuencias más altas (gamma, gamma alta y HFO) a la tálamo-cortical. Obteniendo así una CF cortico-cortical en la banda delta mayor en S3, en la banda theta mayor en REM y una CF tálamo-cortical en las bandas



gamma y HFO mínima en REM y en la banda gamma alta mayor en S3. Pudiendo decir así que el tálamo juega un papel fundamental en la conciencia, que su actividad y las interacciones tálamo-corticales influyen de forma significativa en los cambios de nivel en la conciencia.

## 6.1. Trabajos futuros

En nuestro trabajo se han analizado características del comportamiento del sistema nervioso central (SNC) durante el sueño que no han sido estudiadas con especificidad hasta el momento. Por lo cual, los resultados obtenidos forman parte de nueva evidencia que lleva a pensar nuevas hipótesis de cómo el SNC funciona durante estados de inconsciencia y de esta manera encontrar nuevos marcadores de la conciencia. Sin embargo, como se ha mencionado con anterioridad, se requiere un mayor número de investigaciones al respecto para poder tener bases científicas que expliquen con mayor profundidad los hallazgos obtenidos y dar con explicaciones respaldadas sobre el funcionamiento del SNC.

En consecuencia, los trabajos a futuro que se proponen realizar, son estudios donde se analice en profundidad y con especificidad la CF en bandas de alta frecuencia, para así tener un mayor entendimiento del rol de las mismas en la conciencia. Tanto sobre la CF cortico-cortical como la tálamo-cortical, enfatizando de que sobre esta última no se tiene una base de datos abundante con la cual comparar resultados y sacar conclusiones sobre la influencia de la misma en la conciencia, con fundamentos que vayan más allá de posibles hipótesis.

Asimismo, se desea destacar la importancia de contar con una base de datos creciente sobre este ámbito de la neurociencia ya que a partir de ella se podría desarrollar instrumentación biomédica y tratamientos médicos para poder entender y contrarrestar los efectos, y ayudar a pacientes que sufren un estado patológico en donde la consciencia y sus diferentes niveles son alterados, como lo son la demencia de Parkinson y Alzheimer, delirium, coma, entre otros.



# BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. El-Baba, D. J. Lewis, Z. Fang, A. M. Owen, S. M. Fogel, and J. B. Morton, "Functional connectivity dynamics slow with descent from wakefulness to sleep," PLoS One, vol. 14, no. 12, p. e0224669, Dec. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0224669.
- [2] K. Ishizu, T. I. Shiramatsu, R. Hitsuyu, M. Oizumi, N. Tsuchiya, and H. Takahashi, "Information flow in the rat thalamo-cortical system: spontaneous vs. stimulus-evoked activities," Sci. Reports 2021 111, vol. 11, no. 1, pp. 1–13, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-98660-y.
- [3] L. Heintze, M Toffoli, "Estudio de la conciencia mediante procesamiento de señales de EEG" Proyecto Final de Bioingeniería, 2020, Universidad Nacional de Entre Ríos, Facultad de Ingeniería.
- [4] B. Jafari and V. Mohsenin, "Polysomnography," Clin. Chest Med., vol. 31, no. 2, pp. 287–297, Jun. 2010, doi: 10.1016/J.CCM.2010.02.005.
- [5] "Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento." [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000200013](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000200013) (accessed Mar. 21, 2022).
- [6] M. Cohen and X. M. Cohen, Analyzing neural Time series data, no. 1. 2014.
- [7] J. Parvizi and S. Kastner, "Promises and limitations of human intracranial electroencephalography," Nat. Neurosci. 2018 214, vol. 21, no. 4, pp. 474–483, Mar. 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0108-2.
- [8] J. S. Crone et al., "Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness," Neurolmage Clin., vol. 4, pp. 240–248, 2014, doi: 10.1016/j.nicl.2013.12.005.
- [9] M. I. Banks et al., "Cortical functional connectivity indexes arousal state during sleep and anesthesia," Neuroimage, vol. 211, p. 116627, May 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116627.
- [10] I. Comsa, T. Bekinschtein, and S. Chennu, "Transient topographical dynamics of the electroencephalogram predict brain connectivity and behavioural responsiveness during drowsiness," bioRxiv, p. 231464, 2017, doi: 10.1101/231464.
- [11] F. J. P. Langheim, M. Murphy, B. A. Riedner, and G. Tononi, "Functional connectivity in slow-wave sleep: Identification of synchronous cortical activity during wakefulness and sleep using time series analysis of electroencephalographic data," J. Sleep Res., vol. 20, no. 4, pp. 496–505, Dec. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00911.x.

- [12] B. M. Jobst et al., "Increased Stability and Breakdown of Brain Effective Connectivity during Slow-Wave Sleep: Mechanistic Insights from Whole-Brain Computational Modelling," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-04522-x.
- [13] M. J. Redinbaugh et al., "Thalamus Modulates Consciousness via Layer-Specific Control of Cortex," *Neuron*, vol. 106, no. 1, pp. 66-75.e12, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.neuron.2020.01.005.
- [14] P. D et al., "Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep," *Sleep*, vol. 37, no. 2, pp. 387–397, Feb. 2014, doi: 10.5665/SLEEP.3422.
- [15] W. D. S. Killgore et al., "Daytime sleepiness is associated with altered resting thalamocortical connectivity," *Neuroreport*, vol. 26, no. 13, pp. 779–784, Aug. 2015, doi: 10.1097/WNR.0000000000000418.
- [16] J. R. Hale et al., "Altered thalamocortical and intra-thalamic functional connectivity during light sleep compared with wake," *Neuroimage*, vol. 125, pp. 657–667, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.041.
- [17] E. Ortiz, K. Stingl, J. Müninger, C. Braun, H. Preissl, and P. Belardinelli, "Weighted Phase Lag Index and Graph Analysis: Preliminary Investigation of Functional Connectivity during Resting State in Children," *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/186353.
- [18] R. Plonsey and D. B. Heppner, "Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems," *Bull. Math. Biophys.*, vol. 29, no. 4, pp. 657–664, Dec. 1967, doi: 10.1007/BF02476917.
- [19] J. G. Stinstra and M. J. Peters, "The volume conductor may act as a temporal filter on the ECG and EEG," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 36, no. 6, pp. 711–716, 1998, doi: 10.1007/BF02518873.
- [20] G. Nolte, O. Bai, L. Wheaton, Z. Mari, S. Vorbach, and M. Hallett, "Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 10, pp. 2292–2307, Oct. 2004, doi: 10.1016/J.CLINPH.2004.04.029.
- [21] G. Nolte et al., "Robustly estimating the flow direction of information in complex physical systems," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 100, no. 23, p. 234101, Jun. 2008, doi: 10.1103/PHYSREVLETT.100.234101.
- [22] C. J. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer, "Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 11, pp. 1178–1193, Nov. 2007, doi: 10.1002/HBM.20346.

- [23] M. Vinck, R. Oostenveld, M. Van Wingerden, F. Battaglia, and C. M. A. Pennartz, "An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias," *Neuroimage*, vol. 55, no. 4, pp. 1548–1565, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.01.055.
- [24] K. Wang, Y. Zhang, Y. Zhu, and Y. Luo, "Associations between cortical activation and network interaction during sleep," *Behav. Brain Res.*, vol. 422, p. 113751, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.BBR.2022.113751.
- [25] L. S. Imperatori *et al.*, "EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for d distinct types of brain functional interactions," *bioRxiv*, p. 450270, 2018, doi: 10.1101/450270.
- [26] J. Guang *et al.*, "Toward asleep DBS: cortico-basal ganglia spectral and coherence activity during interleaved propofol/ketamine sedation mimics NREM/REM sleep activity," *NPJ Park. Dis.*, vol. 7, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41531-021-00211-9.
- [27] B. Davis, E. Tagliazucchi, J. Jovicich, H. Laufs, and U. Hasson, "Progression to deep sleep is characterized by changes to BOLD dynamics in sensory cortices," *Neuroimage*, vol. 130, pp. 293–305, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.034.
- [28] A. P. Born *et al.*, "Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep," *Neuroimage*, vol. 17, no. 3, pp. 1325–1335, 2002, doi: 10.1006/NIMG.2002.1249.
- [29] P. Bourdillon *et al.*, "Brain-scale cortico-cortical functional connectivity in the delta-theta band is a robust signature of conscious states: an intracranial and scalp EEG study," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-70447-7.
- [30] L. S. Imperatori *et al.*, "EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions," *Sci. Reports 2019 91*, vol. 9, no. 1, pp. 1–15, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-45289-7.
- [31] I. M. Comsa, T. A. Bekinschtein, and S. Chennu, "Transient Topographical Dynamics of the Electroencephalogram Predict Brain Connectivity and Behavioural Responsiveness During Drowsiness," *Brain Topogr.*, vol. 32, no. 2, pp. 315–331, Mar. 2019, doi: 10.1007/S10548-018-0689-9.
- [32] M. Cavelli, D. Rojas-Líbano, S. Castro, and J. Gonzalez, "Power and coherence of cortical High Frequency Oscillations during wakefulness and sleep The Longitudinal Study of Neuro-Aging in Pet Dogs View project Sleep research View project," *Artic. Eur. J. Neurosci.*, 2017, doi: 10.1111/ejn.13718.
- [33] E. Mikulan *et al.*, "Intracranial high-γ connectivity distinguishes wakefulness from sleep," *Neuroimage*, vol. 169, pp. 265–277, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.015.

- [34] S. Castro-Zaballa *et al.*, “EEG 40 Hz Coherence Decreases in REM Sleep and Ketamine Model of Psychosis,” *Front. psychiatry*, vol. 9, no. JAN, 2019, doi: 10.3389/FPSYT.2018.00766.
- [35] J. L. Cantero, M. Atienza, J. R. Madsen, and R. Stickgold, “Gamma EEG dynamics in neocortex and hippocampus during human wakefulness and sleep,” *Neuroimage*, vol. 22, no. 3, pp. 1271–1280, Jul. 2004, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.03.014.
- [36] V. I. Spoormaker *et al.*, “Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep,” *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 34, pp. 11379–11387, Aug. 2010, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010.
- [37] J. Lv, D. Liu, J. Ma, X. Wang, J. Zhang, and X. N. Zuo, “Graph theoretical analysis of BOLD functional connectivity during human sleep without EEG monitoring,” *PLoS One*, vol. 10, no. 9, Sep. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0137297.
- [38] G. Zou *et al.*, “Altered thalamic connectivity in insomnia disorder during wakefulness and sleep,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 42, no. 1, pp. 259–270, Jan. 2021, doi: 10.1002/HBM.25221.
- [39] R. R. Llinás and M. Steriade, “Bursting of thalamic neurons and states of vigilance,” *J. Neurophysiol.*, vol. 95, no. 6, pp. 3297–3308, Jun. 2006, doi: 10.1152/JN.00166.2006.
- [40] S. Zhou *et al.*, “Dynamic functional connectivity states characterize NREM sleep and wakefulness,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 40, no. 18, pp. 5256–5268, Dec. 2019, doi: 10.1002/hbm.24770.
- [41] Y. B. Saalman, M. A. Pinsk, L. Wang, X. Li, and S. Kastner, “The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands,” *Science*, vol. 337, no. 6095, pp. 753–756, Aug. 2012, doi: 10.1126/SCIENCE.1223082.

## ANEXO

En el enlace siguiente, se encuentra una carpeta con los códigos utilizados en el desarrollo del trabajo. Además de los demás gráficos circulares realizados.

Se decidió subir algunos códigos a modo de ejemplo, ya que los mismos se repiten con solo pequeños cambios.

<https://drive.google.com/drive/folders/19tKxDxCcSV6HcC2KY3-8wdU6N4TDF3Ak?usp=sharing>