



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD
HIPOCAMPAL A TRAVÉS DE LA
DETECCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE
POTENCIALES DE ACCIÓN
NEURONALES EN REGISTROS
ELECTROFISIOLÓGICOS IN VIVO**

AUTOR: JAVIER MONETTI PUCHAT

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTOR: VÍCTOR JOSÉ LÓPEZ MADRONA

Curso académico: 2018-2019

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

RESUMEN

La mayor parte de la información que procesa nuestro cerebro se realiza a través de potenciales eléctricos que viajan mediante los circuitos neuronales. La actividad eléctrica específica de cada neurona se conoce como potencial de acción. Estos se producen debido a la polarización y despolarización de la célula. Cuando la neurona recibe un impulso eléctrico, y esta estimulación supera un cierto umbral, se genera este disparo de actividad. Además, la actividad conjunta de un gran número de neuronas permite sumar sus contribuciones eléctricas, generando un campo eléctrico tan grande que podemos detectarlo fuera del propio cráneo a través de la electroencefalografía.

No obstante, al encontrarnos tan lejos de la fuente de corriente, nuestra lectura es un promedio de toda la actividad cerebral, de modo que no podemos saber a qué región concreta pertenece. Es por ello que se utilizan electrodos intracraneales implantados directamente en aquella zona que sea de interés, pudiendo medir los cambios eléctricos específicos de la población neuronal que rodea al electrodo. El problema reside en reconocer a qué célula pertenece cada uno de estos potenciales de acción que se registran. Se aborda este problema a través de la morfología concreta del potencial de acción. Debido a que existe una propagación desde la célula hasta el contacto, la señal eléctrica se deforma en este trayecto. Por ejemplo, si la actividad es muy cercana tendrá amplitudes mayores que si está más alejada.

El funcionamiento anormal de un grupo de neuronas puede tener graves consecuencias, incluyendo la provocación de ataques epilépticos. En concreto, esta enfermedad es debida al exceso de actividad eléctrica sincrónica que nace en una región específica, en este caso en el hipocampo, y que se va a extender por todo el cerebro. El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es el estudio de la propagación de esta actividad eléctrica analizando los potenciales de acción de las neuronas. Una vez identificada y clasificada toda la actividad neuronal, se pretende estudiar su comportamiento ante diversos estímulos, tanto sensoriales como eléctricos, así como la relación entre neuronas individuales y el potencial de campo eléctrico generado por toda la población.

Palabras clave: Corteza cerebral, potencial de acción, clasificación de espigas, correlación, potencial de campo local, epilepsia, MatLab, clustering.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

RESUM

La major part de la informació que processa el nostre cervell es realitza a través de potencials elèctrics que viatgen a través dels circuits neuronals. L'activitat elèctrica específica de cada neurona es coneix com a potencial d'acció. Aquests es produeixen a causa de la polarització i despolarització de la cèl·lula. Quan la neurona rep un impuls elèctric, i aquesta estimulació supera un cert llindar, es genera aquest tret d'activitat. A més, l'activitat conjunta d'un gran nombre de neurones permet sumar les seves contribucions elèctriques, generant un camp elèctric tan gran que podem detectar fora del propi crani a través de la electroencefalografia.

No obstant això, en trobar-nos tan lluny de la font de corrent, la nostra lectura és una mitjana de tota l'activitat cerebral, de manera que no podem saber a quina regió concreta pertany. És per això que s'utilitzen elèctrodes intracranials implantats directament en aquella zona que siga d'interès, podent mesurar els canvis elèctrics específics de la població neuronal que envolta l'elèctrode. El problema rau en reconèixer que cèl·lula pertany cada un d'aquests potencials d'acció que es registren. S'aborda aquest problema a través de la morfologia concreta del potencial d'acció. A causa de que hi ha una propagació des de la cèl·lula fins el contacte, el senyal elèctric es deforma en aquest trajecte. Per exemple, si l'activitat és molt propera tindrà amplituds més grans que si està més allunyada.

El funcionament anormal d'un grup de neurones pot tenir greus conseqüències, incloent la provocació d'atacs epilèptics. En concret, aquesta malaltia és deguda a l'excés d'activitat elèctrica sincrònica que naix en una regió específica, en aquest cas en l'hipocamp, i que es va a estendre per tot el cervell. L'objectiu d'aquest Treball Fi de Grau és l'estudi de la propagació d'aquesta activitat elèctrica analitzant els potencials d'acció de les neurones. Un cop identificada i classificada tota l'activitat neuronal, es pretén estudiar el seu comportament davant diversos estímuls, tant sensorials com elèctrics, així com la relació entre neurones individuals i el potencial de camp elèctric generat per tota la població.

Paraules clau: Corfa cerebral, potencial d'acció, classificació d'espigues, correlació, potencial de camp local, epilèpsia, MatLab, clustering.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

ABSTRACT

Most of the information that our brain processes is done through electrical potentials that travel by way of neural circuits. The specific electrical activity of each neuron is known as action potential. These are produced due to the polarization and depolarization of the cell. When the neuron receives an electric impulse, and this stimulation exceeds a certain threshold, this activity trigger is generated. Furthermore, the joint activity of a large number of neurons allows to add their electrical contributions, generating an electric field so large that we can detect it outside the skull itself through the electroencephalography.

However, by finding ourselves so far away from the current source, our reading is an average of all brain activity, so we can't know which specific region it belongs to. That is why intracranial electrodes are used directly in the area that is of interest, being able to measure the specific electrical changes to the neuronal population surrounding the electrode. The problem lies in recognizing that cell belongs to each of these action potentials that are recorded. This problem is addressed through the specific morphology of the action potential. Because there is a spread from the cell to the contact, the electrical signal is deformed in this way. For example, if the activity is very close it will have greater amplitudes than if it is farther away.

The abnormal functioning of a group of neurons may have serious consequences, including the provocation of epileptic seizures. In particular, this disease is due to the excess of synchronous electrical activity that is born in a specific region, in this case in the hippocampus, and that it will spread all over the brain. The objective of this end-of-degree work is to study the propagation of this electrical activity by analyzing the action potentials of neurons. Once all neuronal activity is identified and classified, it is intended to study its behavior in the face of various stimuli, both sensory and electrical, as well as the relationship between individual neurons and the potential of electric field generated by the whole population.

Keywords: Hippocampus, cortex, action potential, spike sorting, correlation, local field potential, epilepsy, MatLab, clustering.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE GENERAL

Documento I: Memoria

Documento II: Presupuesto

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

MEMORIA

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. OBJETIVOS	9
2. INTRODUCCIÓN.....	10
2.1. Sistema nervioso	10
2.2. Neuronas	11
2.3. Epilepsia.....	14
2.4. Neurociencia	17
2.4.1. Neurociencia computacional	17
2.5. Conectividad cerebral.....	18
2.6. Potenciales de campo local	19
3. MATERIAL	20
3.1. Registros electrofisiológicos	20
3.2. Matlab	21
4. MÉTODOS	22
4.1. Filtrado	22
4.2. Detección de spikes.....	23
4.3. Extracción de características	25
4.3.1. Descripción del método	26
4.4. Clustering.....	28
4.4.1. Descripción del método	29
4.5. Interfaz	31
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
5.1. Funcionalidad.....	33
5.1.1. Selección de parámetros.....	33
5.1.2. Visualización de los resultados	35
5.2. Estudio de las variaciones de la actividad hipocampal antes, durante y después de una crisis epiléptica	36
6. Conclusiones	44
7. Líneas futuras	46
8. Bibliografía	47

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura externa del encéfalo (Anatolandia, s.f.).

Figura 2: Estructura de los lóbulos cerebrales.

Figura 3: Neurona (Cuenca, I., 2016).

Figura 4: Potencial de acción neuronal (Villagómez, J. G., 2016).

Figura 5: Sinapsis (ConWay Psychology, 2010).

Figura 6: Imagen obtenida por resonancia magnética de un proceso de propagación de una crisis epiléptica (Jesús, A., & Pedraza, D., n.d.).

Figura 7: Representación del registro de un electrodo situado en la corteza entorrinal de un sujeto.

Figura 8: Wavelet Morlet (Osorio, A., 2006).

Figura 9: Fases principales del algoritmo de separación y detección de potenciales de acción(Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

Figura 10: Grupos neuronales en función de la distancia al electrodo (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

Figura 11: Ejemplo de coeficiente de wavelet

Figura 12: Ejemplo de resultado obtenido mediante el clustering superparamagnético. (A) Los puntos de datos bidimensionales utilizados como entradas. Los diferentes marcadores representan el resultado del algoritmo de agrupamiento. (B) Tamaño de clúster vs temperatura (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y. (2004).

Figura 13: Ejemplo de selección de clústeres a diferentes temperaturas.

Figura 14: Ejemplo de señal cargada en la interfaz del algoritmo Waveclus.

Figura 15: Selección de parámetros en la interfaz de Waveclus.

Figura 16: Comparación de resultados entre la extracción de características con wavelet y con PCA.

Figura 17: Ejemplo de resultados gráficos obtenidos en el canal 5 de la corteza entorrinal de un sujeto.

Figura 18: Resultados gráficos obtenidos en el canal 2 de la corteza entorrinal del sujeto.

Figura 19: Resultados gráficos obtenidos en el canal 10 de la corteza entorrinal del sujeto.

Figura 20: Resultados gráficos obtenidos en el canal 15 de la corteza entorrinal del sujeto.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Figura 21: Resultados gráficos obtenidos en el canal 18 de la corteza entorrinal del sujeto.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplo de resultados numéricos obtenidos en el canal 5 de la corteza entorrinal de un sujeto.

Tabla 2. Número de spikes detectados y número de clústeres en los que se separan para cada canal.

Tabla 3. Número de spikes detectados en las distintas franjas de tiempo correspondientes a antes, durante y después de la crisis epiléptica.

Tabla 4. Resultados numéricos obtenidos en el canal 2 de la corteza entorrinal del sujeto.

Tabla 5. Número de spikes detectados en el canal 2 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Tabla 6. Resultados numéricos obtenidos en el canal 10 de la corteza entorrinal del sujeto.

Tabla 7. Número de spikes detectados en el canal 10 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Tabla 8. Resultados numéricos obtenidos en el canal 15 de la corteza entorrinal del sujeto.

Tabla 9. Número de spikes detectados en el canal 15 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Tabla 10. Número de spikes detectados en el canal 18 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Tabla 11. Número de spikes detectados en el canal 18 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

1. OBJETIVOS

Un primer objetivo del presente TFG es la familiarización y aprendizaje del algoritmo de detección y clasificación de potenciales de acción neuronales basado en el método superparamagnético, así como de la interfaz que implementa. También el estudio de las diferentes fases: la fase de filtrado, detección, extracción de características y clasificación, profundizando en los métodos utilizados para cada una de éstas.

Un segundo objetivo es la interpretación de los resultados, identificando los potenciales de acción y diferenciando los clústeres de grupos neuronales, de neuronas individuales o aquellos que no presentan información relevante, en función de sus características. También estudiar las propiedades de las neuronas individuales para poder discriminar el tipo de neuronas que ha producido el potencial de acción.

Por último, se realiza un estudio sobre las variaciones electrofisiológicas producidas en la corteza entorrinal de los murinos por una crisis epiléptica provocada por medio de bicuculina e inhibida mediante lidocaína, permitiendo obtener resultados antes, durante y tras la crisis epiléptica. Tras esto, se comparan los resultados obtenidos en cada una de las fases y entre el tipo de neurona.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Sistema nervioso

El sistema nervioso es el conjunto de órganos y estructuras de información y control del organismo. Tienen como función captar y procesar la información que proviene tanto del interior del organismo como del entorno para poder confeccionar una respuesta y transmitirla y, de esta forma, adaptarse a los posibles cambios que se produzcan.

Atendiendo a su anatomía, el sistema nervioso se puede dividir en dos partes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está formado por las estructuras del encéfalo y la médula espinal, y es el encargado del procesamiento de la información y confección de las respuestas. El SNP, formado por los nervios que emergen del SNC, tiene como función principal conectar el SNC al resto de órganos y sistemas corporales.

El SNP puede ser dividido funcionalmente en el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso autónomo (SNA). El SNS es el encargado de regular todos aquellos movimientos bajo control consciente, es decir, movimientos voluntarios. El SNA es el encargado de la regulación de todas las actividades que no se encuentra bajo control consciente, como puede ser el ritmo cardíaco o la digestión. Además, podremos diferenciar dos vías: la vía aferente que comprende aquellos nervios encargados de transmitir los impulsos desde los receptores hasta el SNC; y la vía eferente que comprende los nervios encargados de transmitir los impulsos desde el SNC hasta los órganos o sistemas.

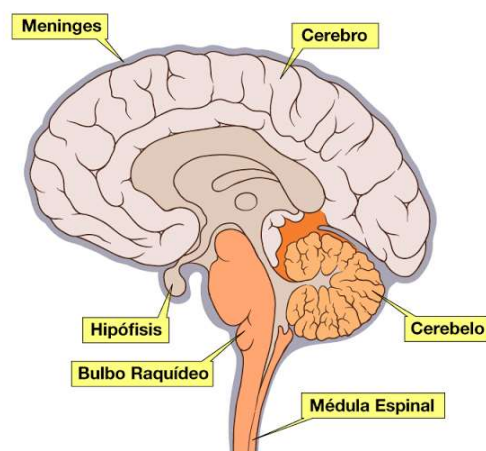


Figura 1: Estructura externa del encéfalo (Anatolandia, s.f.).

Anatómicamente, el encéfalo (figura 1) está formado por el cerebro, el cerebelo y el bulbo raquídeo. El cerebro es la principal estructura del encéfalo y está dividido en 2 hemisferios separados por la fisura longitudinal. Estos son el hemisferio derecho y el hemisferio izquierdo. Cada uno controla un lado del cuerpo, el hemisferio izquierdo se encarga del control del lado derecho del cuerpo y el hemisferio derecho del lado izquierdo. Además, cada hemisferio está a su vez dividido en 4 lóbulos (figura 2). El lóbulo frontal está situado en la parte delantera del cerebro y se relaciona con funciones motoras y el razonamiento. El lóbulo parietal en la parte superior trasera y se relaciona con el procesamiento de información sensorial. El lóbulo temporal se encuentra en los laterales del cerebro y se relaciona con el procesamiento del lenguaje y la audición. Por último, el lóbulo occipital se encuentra en la parte posterior del cerebro y su principal función es la del procesamiento de la información visual.

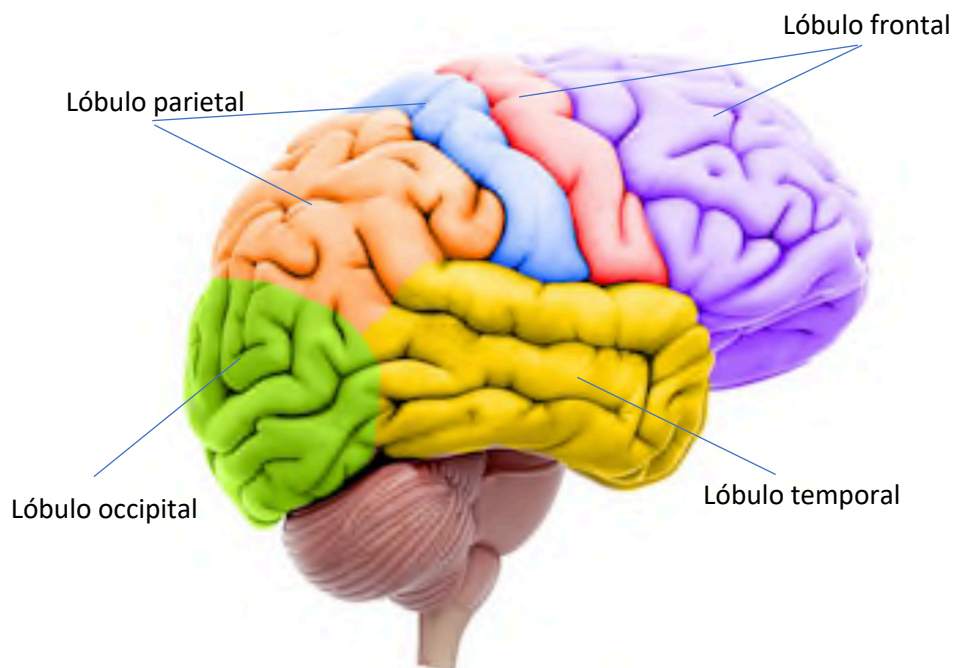


Figura 2: Estructura de los lóbulos cerebrales.

2.2. Neuronas

Las neuronas (figura 3) son la unidad básica anatómica del sistema nervioso. Son células altamente especializadas que transmiten y reciben toda la información a través de impulsos eléctricos. Aunque existen diferentes tipos de neuronas, por lo general su estructura consta de 3 partes principales: El soma o cuerpo celular, las dendritas y el axón. El soma contiene el núcleo y los orgánulos necesarios para las funciones

metabólicas de la neurona. Las dendritas son ramificaciones encargadas de recibir la señal y transmitirla al soma. El axón es una prolongación, generalmente de mayor tamaño que las dendritas, y es la parte encargada de transmitir el impulso nervioso a otra neurona o a una unidad efectora. En algunos casos podemos encontrar rodeando el axón a las células de Schwann, las cuales forman la vaina de mielina, que permite que los impulsos eléctricos se transmitan de manera más rápida y eficiente a través de las neuronas.

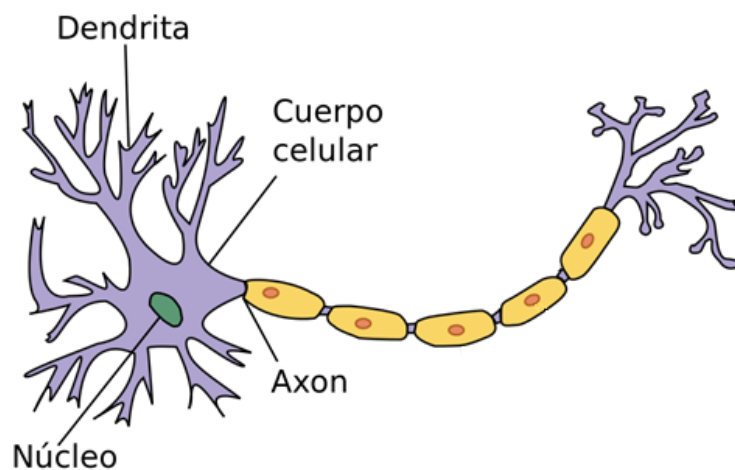


Figura 3: Neurona (Cuenca, I., 2016).

Para entender el mecanismo de transmisión de información de las neuronas es necesario hablar de los potenciales de acción. Tanto en el interior como en el exterior celular se encuentran iones positivos (potasio, sodio y calcio) e iones negativos (cloro). En ambos lados de la membrana de una neurona se genera una diferencia de potencial (potencial de reposo), siendo el interior negativo respecto al exterior (-70mV) (Gil San Antonio, E., 2017). La variación de este potencial es lo que se conoce como potencial de acción. Si se aplica un estímulo sobre la neurona de magnitud insuficiente como para producir el potencial de acción, se observará una pequeña variación en el potencial de reposo que cesará cuando finalice el estímulo, dando lugar a inicios fallidos (figura 4) (Villagómez, J. G., 2016). En el caso de que se aplique una intensidad de estímulo con la que se alcance el potencial umbral (-55mV), se produce un pico alto de potencial debido a que los canales voltaje dependientes de sodio se abren y el catión Na^+ entra rápidamente, proceso que se conoce como despolarización de la neurona. Posteriormente, al volverse el interior positivo, los canales de potasio se abren permitiendo la salida del catión K^+ y regresando a un potencial interior negativo, proceso que se conoce como repolarización.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

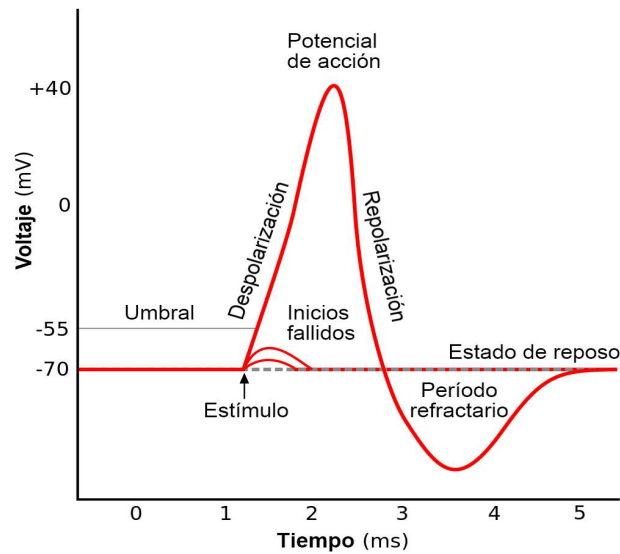


Figura 4: Potencial de acción neuronal (Villagómez, J. G., 2016).

Una vez se ha invertido el potencial en una zona, esa inversión se propaga a lo largo de toda la célula desde la zona excitada a través de corrientes internas de iones positivos de la excitada a la no excitada. Generalmente el impulso se inicia en las dendritas y la actividad se propaga hasta el soma, el cual evalúa si se alcanza el umbral necesario para disparar el potencial de acción, en el caso de que se alcance tal umbral, el potencial se propaga hasta el axón. La transmisión de esta despolarización a través de los circuitos neuronales es el impulso nervioso.

Es importante destacar que la transmisión del impulso nervioso es unidireccional ya que el impulso no se puede transmitir desde el axón hasta las dendritas. Al no existir contacto físico entre las neuronas se necesita otro proceso para transmitir el impulso de una neurona a otra. Este proceso es la sinapsis (figura 5).

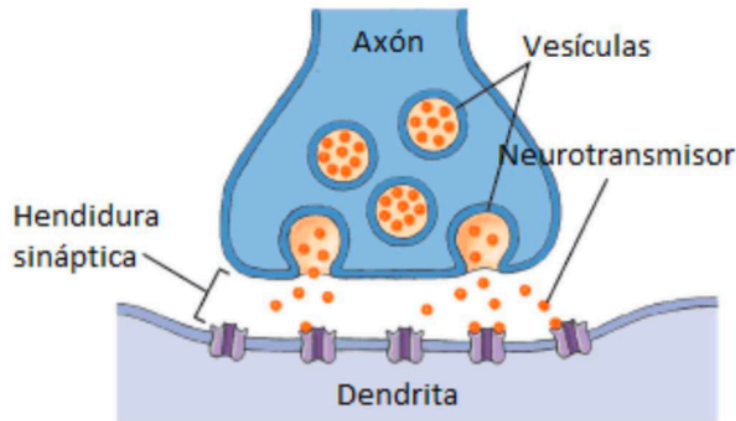


Figura 5: Sinapsis (ConWay Psychology, 2010).

El potencial de acción se va transmitiendo a través de la neurona hasta el final de la neurona presináptica, donde, por la entrada de calcio, se liberan una serie de vesículas llenas de neurotransmisores a la hendidura sináptica. El neurotransmisor liberado se une a los receptores de la membrana postsináptica lo que aumenta la permeabilidad de la membrana, permitiendo la entrada de Na^+ . Así el interior de la neurona postsináptica adquiere un potencial menos negativo, alcanza el potencial umbral y el potencial de acción se propaga por la nueva neurona.

Se pueden diferenciar dos tipos de neuronas en función de si su sinapsis es inhibitora o excitadora. Se denominan neuronas inhibitoras a aquellas que bloquean o disminuyen la actividad postsináptica y neuronas excitadoras si por el contrario, estimulan a la neurona postsináptica

2.3. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica. Se caracteriza por provocar una serie de convulsiones debidas a un desequilibrio entre los procesos de excitación e inhibición de grupos neuronales del SNC. Estas convulsiones son episodios de movimientos involuntarios pudiendo afectar al cuerpo en su totalidad o solo a una parte de él. La zona del cerebro en la que comienzan estas descargas eléctricas y la forma en la que se propaguen determinarán las características de las convulsiones. Estos ataques convulsivos producen perturbaciones transitorias de la circulación encéfalo-medular, las cuales acaban provocando lesiones permanentes.

A nivel neuronal se produce un ataque epiléptico cuando muchas neuronas se activan de manera muy sincrónica y sin cesar (figura 6). Generalmente se suelen producir porque falla la inhibición, ya que no hay ningún sistema que frene la actividad excitadora.

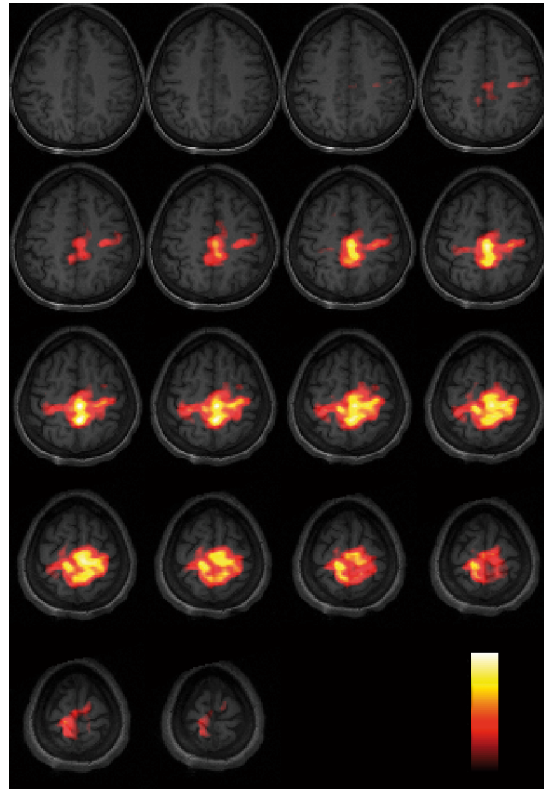


Figura 6: Imagen obtenida por resonancia magnética de un proceso de propagación de una crisis epiléptica (Jesús, A., & Pedraza, D., n.d.).

La epilepsia puede tener infinidad de causas no existiendo una relación causa-efecto directa, ya que el efecto puede ser distinto en diferentes sujetos. En los últimos años las investigaciones sobre la epilepsia se han enfocado en identificar mutaciones genéticas asociadas a la epilepsia. Algunos avances identifican nuevos genes subyacentes al inicio del ataque epiléptico, cuya funcionalidad está relacionada con la excitabilidad neuronal y la inhibición sináptica. Existen genes que a priori puede parecer lógica su participación en el mecanismo de acción asociada a la epilepsia, pero que sin embargo no está nada clara la forma en la que participan, como pueden ser algunos genes asociados a las alteraciones en la excitación (Lopes-cendes, I., Aline, P., & Ribeiro, O., 2013).

Hay que tener en cuenta además que gran parte de lo aprendido sobre los mecanismos que inician y controlan las convulsiones proviene de estudios realizados en modelos animales no humanos, y se discuten las áreas en las que estos organismos no pueden modelar adecuadamente el trastorno humano.

Respecto a la clasificación de los tipos de epilepsia, difieren en función del autor, lo que evidencia la insuficiencia del factor etiológico. Una de las clasificaciones más comunes es en función del mecanismo que desencadena la crisis. Esta clasificación separa las epilepsias en idiopáticas, sintomáticas y criptogenéticas. Las idiopáticas son aquellas que no tienen una causa identificable, las sintomáticas de las que si se conocen las causas de forma clara y las criptogenéticas aquellas de las que se sospecha de una causa sintomática (Fuertes, B., Rivera, D. G., & Epidemiología, I., n.d.).

Otra clasificación es en función del punto de vista clínico, pudiendo diferenciar crisis parciales o focales o crisis generalizadas . En las primeras existe evidencia del inicio focal mientras que en las generalizadas no se puede detectar el origen (Fuertes, B., Rivera, D. G., & Epidemiología, I., n.d.).

Para el registro de la actividad epiléptica se pueden utilizar estudios neurofisiológicos no invasivos como la electroencefalografía de superficie, la cual nos muestra la distribución cortical de la actividad epiléptica. Esta medida se realizará mediante electrodos de superficie. Este tipo de registro presenta una serie de limitaciones, principalmente debido a la atenuación de la señal debido a su paso a través del cráneo, consiguiendo solo mostrar una pequeña fracción de la actividad epiléptica. Además, aquellas actividades en las regiones más profundas del cerebro no podrán ser registradas mediante esta técnica. Por estas razones es más conveniente el uso de otras técnicas más precisas como la electroencefalografía invasiva, ya que permite detectar actividades epilépticas con mayor precisión, permitiendo obtener información de áreas las cuales el EEG de superficie no es capaz de registrar. La principal desventaja que presenta esta técnica es que es muy invasiva, ya que para realizarla es necesario extraer la parte superior del cráneo, dejando así el cerebro al descubierto, algo que no se puede hacer a la ligera. Además, solo se puede usar para el estudio de áreas muy limitadas del cerebro, en aquellas zonas en las que se ha colocado el implante.

2.4. Neurociencia

La neurociencia estudia la función, estructura, bases moleculares y patologías del sistema nervioso y de cómo sus diferentes componentes interactúan entre sí para establecer las bases biológicas de nuestra conducta.

Abarca muchos niveles de estudio, desde el nivel celular en el estudio de neuronas individuales, pasando por redes neuronales hasta estructuras mayores como lóbulos cerebrales, la corteza cerebral o el cerebelo. Además, comprende también disciplinas como el psicoanálisis, enfocándose en estudiar la conducta humana y como ocurre el proceso de aprendizaje en nuestro cerebro.

En muchas ocasiones no se es consciente de la importancia del sistema nervioso, cuando tanto la percepción como la acción dependen de las representaciones cerebrales internas. Además, es importante tener en cuenta que las actividades mentales pueden descomponerse en operaciones elementales del procesamiento de la información. Son los impulsos nerviosos la base de todo lo que se piensa, dice o se siente, de ahí la importancia del estudio de las neuronas, de los potenciales de acción, el momento en el que se producen y las características de estos.

2.4.1. Neurociencia computacional

La computación es el proceso más sencillo de la inteligencia artificial, transforma una entrada en una salida, cuya relación se define a través de una función matemática (Gil San Antonio, E., 2017). La neurociencia computacional se define como el uso de métodos computacionales para comprender los fenómenos neuronales que ocurren en los distintos niveles jerárquicos de la organización neuronal.

Todo proceso mental que tiene lugar en el cerebro tiene un circuito o “cableado” físico que lo sustenta (Cortés, J., 2009). Cuando realizamos cualquier acción como hablar, prestar atención, adaptarse a diferentes entornos o la toma de decisiones, ¿qué circuitos están implicados en cada proceso? ¿cómo realizan su procesamiento de información característico? La neurociencia computacional intenta dar soluciones a este tipo de cuestiones (Cortés, J., 2012). Para ello, le proporciona a la neurociencia un lenguaje que le permite expresar la función cerebral, combina el análisis matemático y las simulaciones con la neurociencia experimental para la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso. Un ejemplo sería el modelado de neuronas utilizando ecuaciones para definir los potenciales de acción.

Actualmente, dentro de esta rama se está buscando el desarrollo de un software inteligente capaz de resolver problemas de la forma más similar a cómo los resuelve el cerebro. Existen varios proyectos que se centran en diferentes zonas del cerebro y las intentan reproducir. Algunos de estos proyectos son: el proyecto COLAMN el cual pretende explotar la estructura laminada de la corteza cerebral o el proyecto FACETS, que intenta implementar la corteza cerebral tomando como unidad mínima de información circuitos de miles de neuronas altamente conectadas (Cortés, J., 2012).

2.5. Conectividad cerebral

El cerebro es una compleja red de distintas regiones interconectadas entre sí, siendo la conectividad cerebral la forma en la que se comunican neuronas individuales, agrupaciones de estas o distintas regiones cerebrales con el objetivo de determinar la forma en la que tanto las neuronas como las redes neuronales procesan la información.

Se pueden distinguir diferentes tipos de conectividad cerebral, aunque todas relacionadas entre sí (Gil San Antonio, E., 2017):

- La conectividad estructural: hace referencia a las conexiones anatómicas, es decir, las conexiones físicas. Este tipo de conectividad cerebral es estable en periodos cortos de tiempo, pero la plasticidad neuronal y los continuos cambios morfológicos introducen variaciones en periodos más largos (Antequera Sánchez, C., 2018).
- La conectividad funcional: hace referencia a conexiones dinámicas en las que dos unidades del sistema nervioso tendrán este tipo de conectividad cuando tengan una relación de dependencia estadística pudiendo estar o no conectados estructuralmente. Es dependiente del tiempo a diferencia de la conectividad estructural y es importante destacar que no tiene relación con los efectos direccionales específicos (causa-efecto) (Gil San Antonio, E., 2017).
- La conectividad efectiva: hace referencia a las relaciones causales que existen entre los diferentes elementos, cuando debido a la activación de un área otra sufre cambios de activación o depresión, es decir, evalúa la correlación causa-efecto entre distintas áreas (Antequera Sánchez, C., 2018). La forma más común de deducir esta causalidad es a partir de perturbaciones en la red neuronal, pero para ello es necesario información estructural.

2.6. Potenciales de campo local

Mediante el uso de la encefalografía invasiva se puede obtener el registro de la actividad eléctrica de zonas más específicas del cerebro. De esta forma se podrá obtener registros de una neurona o conjunto de neuronas pertenecientes a regiones concretas. El término “local” puede llevar a confusión, pues puede llevar al error de pensar que las señales se adquieren únicamente de las zonas cercanas al electrodo, cuando, sin embargo, estas señales son registros de numerosas fuentes de señal, las cuales pueden situarse muy cerca del electrodo o relativamente separadas.

En este trabajo se han utilizado registros eléctricos los cuales han sido obtenidos a través de electrodos intracerebrales. Mediante este tipo de electrodos se consigue una señal que está compuesta por las distintas contribuciones de diversas fuentes neuronales (Antequera Sánchez, C., 2018), es decir, está compuesta de los distintos potenciales de acción de todas las neuronas que se encuentran en un rango que el electrodo es capaz de registrar. La contribución de las distintas fuentes de actividad variará en función de la distancia a la que se encuentren respecto del electrodo de medida. De aquellas fuentes que estén más alejadas obtendremos una señal de la cual no se podrán diferenciar las características de los distintos disparos de las neuronas, sino que obtendremos una señal compuesta por muchos potenciales de acción de diversas neuronas. Por el contrario, de aquellas neuronas que estén situadas más cerca del electrodo, se obtendrá una señal mucho más clara, pudiendo diferenciar la morfología y la traza de los potenciales de acción de neuronas individuales y a partir de éstos, deducir que tipo de neurona es y sus características.

3. MATERIAL

3.1. Registros electrofisiológicos

Se ha registrado la actividad cerebral de una rata durante períodos de 300 s (figura 7) a través de multielectrodos de registros de potenciales extracelulares. En concreto, se han utilizado electrodos de silicio con 31 o 32 contactos de iridio con una separación entre ellos de aproximadamente 100 μm . Este tipo de electrodos permiten adquirir señales electrofisiológicas a lo largo de diferentes capas de la corteza cerebral provocando el mínimo daño posible al tejido que rodea al electrodo.

Los períodos de 300 s se pueden dividir en 3 etapas. De 0 a 100 s se registra al sujeto en un estado que se podría definir como basal o control. A los 100 s se le administra bicuculina, un fármaco el cual provoca una hiperexcitabilidad bloqueando la actividad inhibitoria, generando una crisis epiléptica. En el período de 100 a 200 s registramos la actividad cerebral del sujeto durante dicha crisis epiléptica. A los 200 s se le administra lidocaína, un fármaco que funciona como anestésico y es capaz de cesar la crisis epiléptica del sujeto. En el período de 200 a 300 s registraremos la actividad cerebral del sujeto en el estado de recuperación tras la crisis epiléptica.

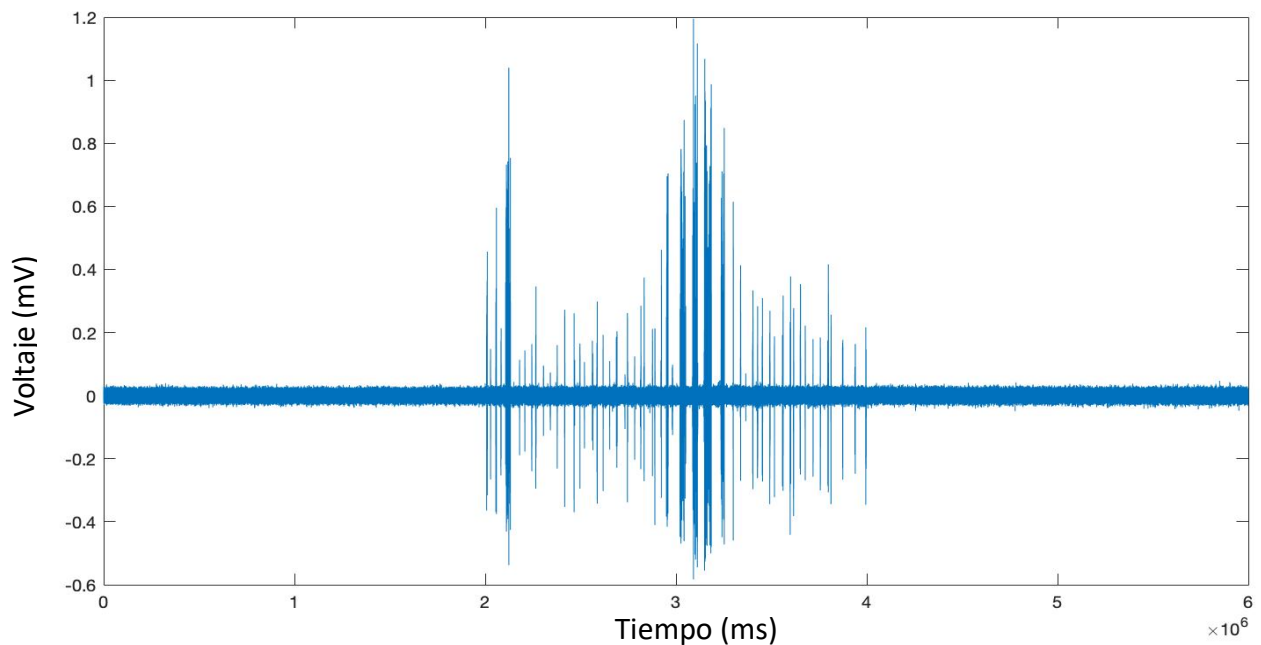


Figura 7: Representación del registro de un electrodo situado en la corteza entorrinal de un sujeto.

3.2. Matlab

En los últimos años, las ciencias de la computación y la neurociencia han establecido una estrecha relación. Matlab es un sistema de cómputo numérico de gran capacidad que se ha convertido en una de las claves para el desarrollo en este campo.

Matlab usa su propio lenguaje de programación, permite trabajar y representar grandes cantidades de datos y funciones, permite la implementación de nuevos algoritmos y la comunicación con otros programas. Además, incluye dos herramientas adicionales, Simulink, que es una plataforma para realizar simulación multidominio, y Guide, que permite la creación y edición de interfaces de usuario. En definitiva, es un software que está optimizado para la resolución de problemas científicos.

En el presente TFG se ha utilizado el algoritmo de detección y clasificación de spikes Waveclus (Quiroga, R. Q., 2004), desarrollado en Matlab.

4. MÉTODOS

El algoritmo de detección y clasificación de potenciales de acción (de ahora en adelante spikes) (figura 9), consta de cuatro fases principales: el filtrado de la señal, la detección de spikes, el cálculo de los coeficientes de cada spikes para separarlos en clases (extracción de características) y la clasificación o clustering superparamagnético.

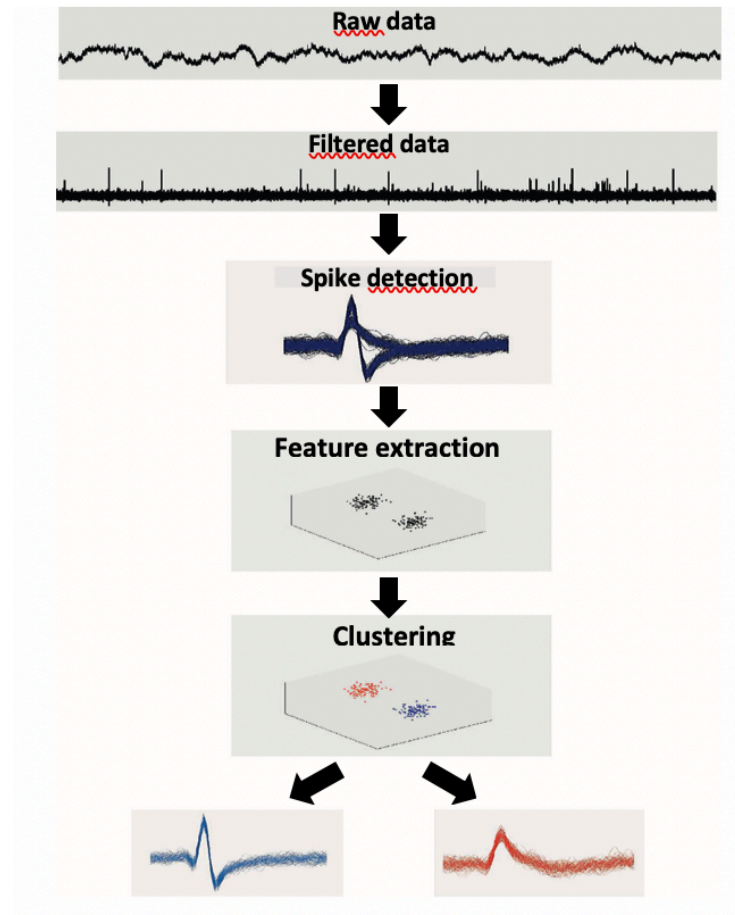


Figura 9: Fases principales del algoritmo de separación y detección de potenciales de acción(Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

4.1. Filtrado

Los datos registrados se filtran mediante un filtro paso banda (generalmente entre 300 y 3000 Hz) que permite la eliminación de los potenciales de campo local, que reflejan la dinámica del tejido neural que rodea el electrodo (alrededor de 1 mm de diámetro). Mediante este filtro, se obtiene la actividad de unas pocas neuronas lo suficientemente cerca del electrodo más la actividad de fondo provocada por las neuronas más alejadas

de los electrodos. Además, el filtro paso banda permite establecer el umbral de amplitud necesario para la detección de los spikes.

Cabe mencionar que los datos sin procesar se registran usando un sistema de adquisición de hardware que incluye un primer filtro de paso banda causal analógico IIR (respuesta de impulso infinita).

4.2. Detección de spikes

Hay que tener en cuenta la distancia entre el electrodo y las neuronas, pudiendo distinguir tres zonas en función de ésta, como se puede observar en la figura 10. Pertenecen a la zona 3 aquellas neuronas situadas a más de 140 μm de la punta del electrodo, contribuyendo al ruido de fondo y de las cuales no se pueden detectar sus spikes. Pertenecen a la zona 2 aquellas neuronas que generan spikes más grandes que el ruido de fondo, pero no pueden separarse en diferentes unidades, por lo que se asocian a la actividad de múltiples unidades. El grupo de múltiples unidades destaca porque está formado por la superposición de diferentes spikes, tienen una amplitud que, aunque está por encima del ruido de fondo, es relativamente baja y porque no respeta el periodo refractario de las neuronas individuales, es decir, los spikes aparecen en menos de 2,5 ms. Por último, pertenecerán a la zona 1 aquellas neuronas situadas a menos de 50 μm de la punta del electrodo, estas neuronas tienen spikes de mayor amplitud y el algoritmo de clasificación permite asignar éstos a las diferentes neuronas que lo generaron (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

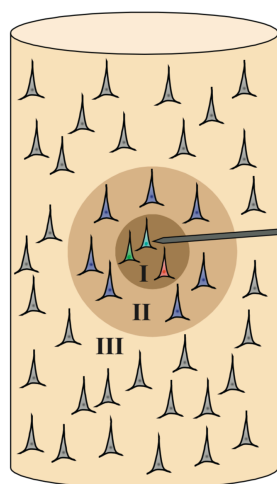


Figura 10: Grupos neuronales en función de la distancia al electrodo (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

Posterior al proceso de filtrado, los spikes se visualizan fácilmente sobre la actividad ruidosa del fondo y se pueden detectar mediante un valor umbral de amplitud. Si el valor del umbral es demasiado pequeño, las fluctuaciones de ruido conducirán a falsos positivos y en el caso de que sea demasiado grande se perderán los spikes de baja amplitud. Se puede establecer un umbral manualmente, pero dado que la compensación de detección está relacionada con la relación señal-ruido de la señal, parece razonable buscar un umbral automático como un múltiplo de una estimación de la desviación estándar del ruido, es decir, $\text{umbral} = k * \sigma_n$, donde k es una constante típicamente entre 3 y 5 (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

Para establecer el valor del umbral, en principio parece razonable utilizar un valor basado en la desviación estándar de la señal filtrada, pero este enfoque conduce a altas tasas de error (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015). Con el fin de la detección, la señal filtrada X se puede aproximar como una combinación de la componente de ruido N , con media de 0 y varianza de σ_n^2 , y de la componente de spikes S , con media μ_s y varianza σ_s^2 , con una probabilidad de p_s . Por lo tanto, la varianza de la unión de ambas se puede aproximar como la ecuación 4.1.

$$\sigma_x^2 \approx \sigma_n^2 + \mu_s^2 p_s \quad (4.1)$$

Al usar la varianza de la unión de ambas como estimación del ruido se establece un umbral más grande, sobretodo en aquellos casos de alta velocidad de disparo y spikes de gran amplitud (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015).

Para mejorar esta estimación se supone que la componente de ruido N está normalmente distribuida.

$$\sigma_n = \frac{\text{mediana}(|N|)}{0,6745} \quad (4.2)$$

En la ecuación 4.2 el denominador proviene de la inversa de la función de distribución acumulativa para la distribución normal estándar evaluada en 0,75. Al utilizar la estimación basada en la mediana, la interferencia de los spikes disminuye, bajo el supuesto razonable de que los spikes equivalen a una pequeña fracción de todas las muestras (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004). Por lo tanto, la componente de spikes no afecta mucho a la desviación absoluta de la mediana y se puede establecer la equivalencia de $\text{mediana}(|X|) \approx \text{mediana}(|N|)$ (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015). Por lo que la estimación utilizada para calcular el umbral es la establecida en la ecuación 4.3.

$$Umbral = \frac{mediana(|X|)}{0,6745} \quad (4.3)$$

Esto explica por qué una estimación basada en la desviación absoluta media de la señal filtrada es mucho más sólida que una que usa la estimación de la desviación estándar (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015)

A la hora de establecer el umbral, el algoritmo nos permite variar manualmente si el umbral se situará por encima, por debajo de la señal o ambas opciones. Para cada spike detectado, se guardan 64 muestras para su posterior análisis.

4.3. Extracción de características

Para introducir el método de extracción de características es importante hablar de la transformada de wavelet y sus propiedades.

Una wavelet $\psi(t)$ (figura 8) es una función oscilante que rápidamente tiende a cero, es decir, es una onda de pequeña duración temporal. Tiene media nula y es de energía finita concentrada en torno a un punto (Gil, E., 2009).

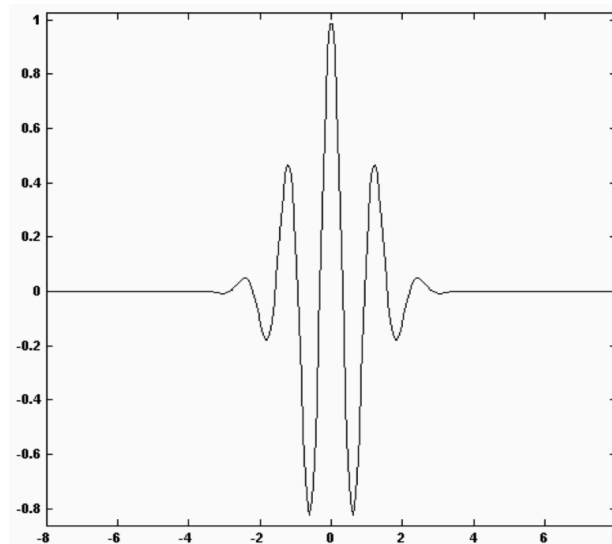


Figura 8: Wavelet Morlet (Osorio, A., 2006).

La transformada de wavelet (WT) es una representación frecuencia-temporal de la señal que presenta dos importantes ventajas respecto a métodos convencionales: Proporciona una resolución óptima tanto en el dominio de la frecuencia como en el del

tiempo, y elimina el requisito de que la señal sea estacionaria (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004). Se define como la convolución entre la señal $x(t)$ y la función wavelet $\psi_{a,b}(t)$,

$$W\psi X(a, b) = \langle x(t) | \psi_{a, b}(t) \rangle, \quad (4.4)$$

donde $\psi_{a,b}(t)$ son versiones dilatadas, y desplazadas de una única función de wavelet $\psi_{a,b}(t)$.

$$\psi_{a, b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t - b}{a}\right) \quad (4.5)$$

donde a y b son los factores de escala y translación respectivamente.

Las wavelets $\psi_{s,\tau}(t)$ generadas de la misma función tienen diferente escala a y ubicación b , pero tienen todas la misma forma. Se utilizan siempre factores de escala $a > 0$. Las Wavelets son dilatadas cuando la escala $a > 1$, y son contraídas cuando $a < 1$. Así, cambiando el valor de a se cubren rangos diferentes de frecuencias. Los valores altos de a corresponden a frecuencias de menor rango, mientras que los valores bajos de a corresponden a frecuencias de mayor rango (Lester, M., 2006).

Para las implementaciones algorítmicas se utiliza la transformada discreta de wavelet, por lo tanto, la WT se define en escalas discretas a y tiempos discretos b al elegir el conjunto de parámetros $\{a_j = 2^{-j}; b_{j,k} = 2^{-jk}\}$ donde j y k son números enteros. Al correlacionar la señal original con funciones wavelet de diferentes tamaños, se puede obtener detalles de la señal a varias escalas. Estas correlaciones con las diferentes funciones wavelet se pueden organizar en un esquema jerárquico llamado descomposición de multirresolución (Mallat, S., 1989). El algoritmo de descomposición de multirresolución separa la señal en detalles a diferentes escalas y una representación de la señal denominada "aproximación" (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004).

4.3.1. Descripción del método

Una vez realizada la detección de spikes se calcula su transformada de wavelet y se obtiene así 64 coeficientes wavelet para cada spike. Se implementa una descomposición multirresolución de cuatro niveles usando wavelets de Haar, que son funciones cuadradas reescaladas, las cuales permiten que las características discriminatorias de los potenciales de acción se expresen con menos coeficientes de wavelet y sin suposiciones sobre las formas de estos. Cada coeficiente de wavelet caracteriza las formas de espiga en diferentes escalas y tiempos (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul,

Y., 2004). Por lo tanto, las diferencias de forma muy localizadas en los spikes de las unidades individuales se pueden discernir con unos pocos coeficientes de wavelet. En la figura 11 podemos ver un ejemplo de coeficientes de wavelet en el que se observa un punto por cada spike donde el color indica al clúster al que pertenecen.

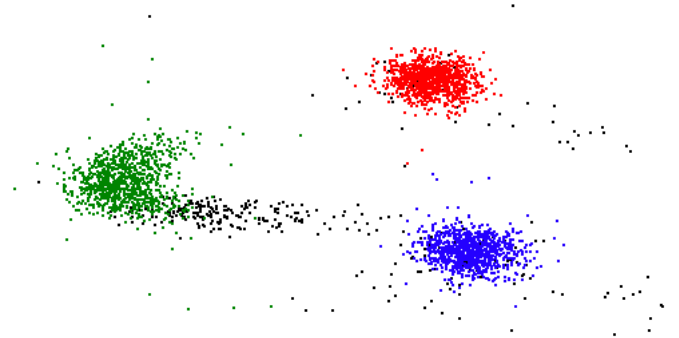


Figura 11: Ejemplo de coeficiente de wavelet

El problema que presentan las wavelets es cómo seleccionar automáticamente los coeficientes que mejor distinguen las diferentes formas de los spikes. Para ello se utiliza el criterio de que, si los datos contienen más de una unidad, un coeficiente de wavelet que pueda separar las diferentes formas de los spikes debería tener una distribución multimodal. Para realizar esta selección automática se utiliza la modificación de Lilliefors de una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Este se basa en que, dado un conjunto de datos x , la prueba compara la función de distribución acumulativa de los datos ($F(x)$) con la de una distribución gaussiana con la misma media y varianza ($G(x)$) (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004). La desviación de la normalidad se cuantifica por la ecuación 4.6.

$$\max (|F(x) - G(x)|) \quad (4.6)$$

El conjunto seleccionado de coeficientes de wavelet proporciona una representación comprimida de las características de los spikes que sirven como entrada para el algoritmo de clustering.

Otra opción podría ser el análisis de componentes principales (PCA), el cual proporciona un conjunto ordenado de vectores ortogonales que capturan las direcciones de mayor varianza en los datos y cualquier forma de onda se representa como una combinación lineal de los componentes principales. El uso de solo los primeros componentes K puede representar la mayor parte del peso de los datos, por lo que sus resultados asociados pueden ser usados como entrada del algoritmo de clustering. De esta manera, la

reducción de dimensionalidad se logra al pasar de un espacio M-dimensional a un espacio K-dimensional, siendo k mucho más pequeño que M (Rey, H. G., Pedreira, C., & Quian Quiroga, R., 2015)

El algoritmo permite cambiar manualmente entre ambas opciones de extracción de características, obteniendo mejores resultados con la transformada de wavelet ya que presenta ciertas ventajas con respecto a PCA. En concreto, los coeficientes de wavelet se localizan en el tiempo a diferencia de PCA y, además, las direcciones de máxima varianza elegidas con PCA no son necesariamente las de variación máxima entre las formas de los spikes.

4.4. Clustering

El clustering superparamagnético se basa en interacciones simuladas entre cada punto de datos y sus vecinos más cercanos. El método se implementa como una iteración de Monte Carlo de un modelo de Potts. El modelo Potts es una generalización del modelo Ising (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004).

El primer paso es representar m características seleccionadas de cada potencial de acción i por un punto x_i en un espacio de fase m-dimensional. La fuerza de interacción entre los puntos x_i se define como

$$J_{ij} = \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{K} \exp \left(-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2a^2} \right) \quad \text{si } x_i \text{ es un vecino próximo de } x_j \\ 0 \quad \text{en cualquier otro caso} \end{array} \right\} \quad (4.7)$$

donde a es la distancia promedio entre los vecinos más cercanos y K es el número de vecinos más cercanos. Cuanto más similares sean los potenciales de acción más fuertes serán las interacciones (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004).

El segundo paso consiste en asignar un estado aleatorio inicial s desde 1 hasta q a cada punto x_i . Posteriormente, las N iteraciones de Montecarlo se ejecutan para diferentes temperaturas T utilizando el algoritmo Wolf, cuya idea principal es que, dada una configuración inicial de estados S , se selecciona aleatoriamente un punto x_i y se cambia su estado a un nuevo estado elegido aleatoriamente entre 1 y q . La probabilidad de que los vecinos más cercanos de x_i también cambien su estado viene dado por la ecuación 4.8.

$$P_{ij} = 1 - \exp \left(-\frac{J_{ij}}{T} \delta_{s_i s_j} \right) \quad (4.8)$$

donde T es la temperatura y δ_{S_i, S_j} es la correlación punto-punto.

Solo los vecinos más cercanos de x_i que estaban en el mismo estado anterior S , son candidatos para cambiar sus valores al nuevo estado S_{nuevo} . Aquellos vecinos que cambien sus valores crean una frontera y no podrán volver a cambiar de valor en la misma iteración. Sin embargo, aquellos puntos que no hayan cambiado su valor en un primer intento pueden hacerlo si se vuelven a visitar durante la misma iteración. Posteriormente, para cada punto de la frontera aplicamos nuevamente la ecuación 4.8 para calcular la probabilidad de cambiar el estado a nuevo para sus respectivos vecinos. La frontera se actualiza y esta actualización se repite hasta que la frontera no varíe. En esta misma etapa, se comienza el procedimiento nuevamente, pero desde otro punto, y se repite de esta forma varias veces para obtener estadísticas representativas. Aquellos puntos que estén relativamente juntos cambiarán su estado juntos (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004).

Respecto al papel de la temperatura, como se puede observar en la ecuación 4.8, las altas temperaturas se corresponden con una baja probabilidad de los puntos vecinos de cambiar de estado, mientras que las bajas temperaturas corresponden a una mayor probabilidad. Por lo tanto, a bajas temperaturas, todos los puntos cambiarán de estados juntos y se considerarán como un único grupo (fase ferromagnética) y a altas temperaturas muchos puntos cambiarán de estado independientemente de otros, por los que se podrán encontrar grupos con muy pocos puntos (fase paramagnética). La fase superparamagnética se alcanza a un cierto rango de temperaturas en las que solo aquellos puntos que están agrupados cambiarán su estado simultáneamente.

4.4.1. Descripción del método

Una vez seleccionado el conjunto de coeficientes de wavelet, se ejecuta el algoritmo de clustering superparamagnético para un amplio rango de temperaturas, para poder localizar las fases: ferromagnética, superparamagnética y paramagnética. Para localizar la fase superparamagnética automáticamente, se utiliza un criterio basado en los tamaños de los clústeres. La idea es que, tanto para las fases paramagnética como ferromagnética, los aumentos de temperatura solo puedan conducir a la creación de grupos con pocos miembros en cada grupo (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004). Por el contrario, en la fase superparamagnética, el aumento de temperatura crea nuevos grupos con una gran cantidad de miembros en cada grupo.

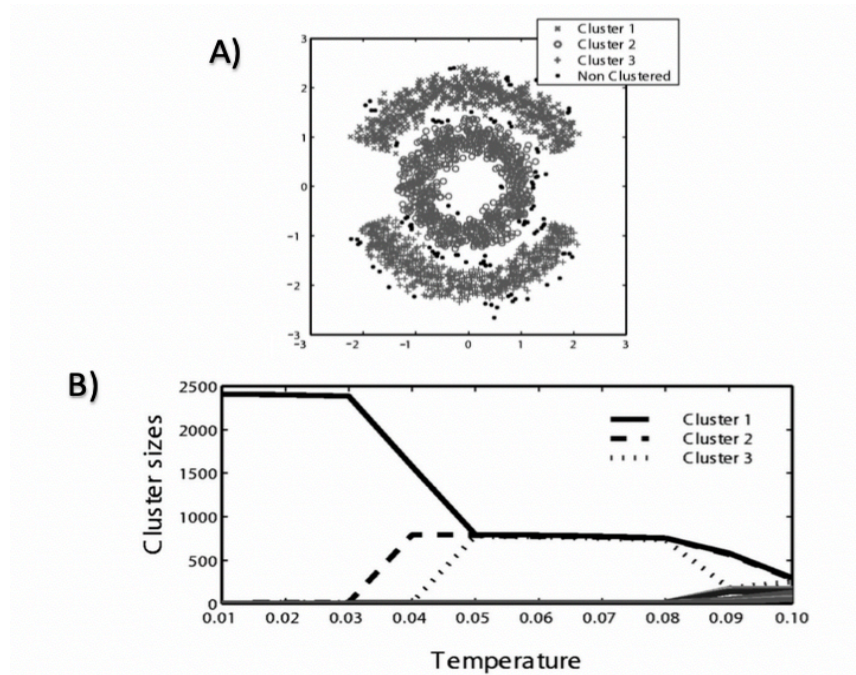


Figura 12: Ejemplo de resultado obtenido mediante el clustering superparamagnético. (A) Los puntos de datos bidimensionales utilizados como entradas. Los diferentes marcadores representan el resultado del algoritmo de agrupamiento. (B) Tamaño de clúster vs temperatura (Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y. (2004).

En la figura 12 se puede observar un ejemplo de clasificación por medio del clustering superparamagnético. En la figura 12 A se pueden observar los diferentes spikes (cada punto es un spike) clasificado en diferentes clústeres. Cada clúster se representa mediante una forma de punto diferentes (x,o,+•). En la figura 12 B se pueden distinguir las tres fases comentadas anteriormente. A bajas temperaturas, fase ferromagnética, todos los puntos cambian de estados juntos y se considerarán como un único grupo (clúster 1). A partir de la temperatura de 0,05 se entre en la fase superparamagnética y se observa como se han creado varios grupos de tamaños similares y solo aquellos puntos que están agrupados cambiarán su estado simultáneamente. A temperaturas altas, en este caso mayores de 0,08, comienza la fase paramagnética y encontramos muchos grupos con pocos puntos en cada grupo. En esta fase, muchos puntos cambiarán de estado independientemente de otros.

En el algoritmo que se usa para este trabajo, se varía la temperatura de 0 a 0,25 en incrementos de 0,01 y busca la temperatura más alta a la que aparece un grupo que contenga más de 60 puntos, que no estaba presente a temperaturas más bajas. Si no se encuentra ningún grupo con un mínimo de 60 puntos, se mantiene el valor mínimo de temperatura. Con este criterio, se puede seleccionar automáticamente la temperatura óptima para las asignaciones de clústeres. Además, el algoritmo permite la selección manual de la temperatura, posibilitando la selección de temperaturas diferentes para los distintos clústeres, como se puede observar en la figura 13.

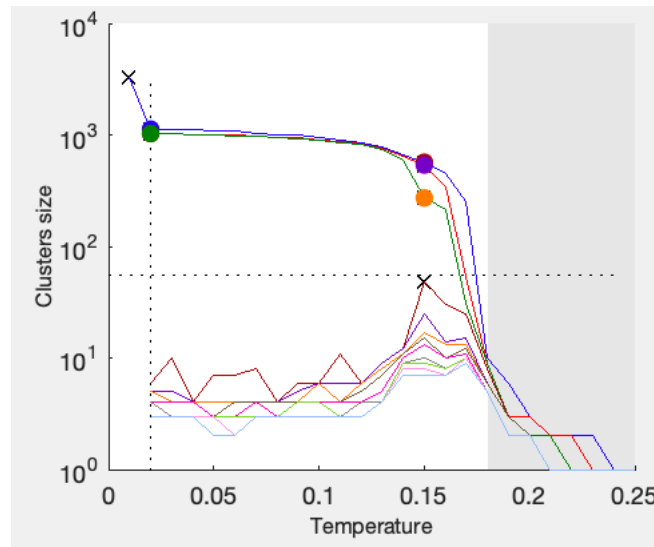


Figura 13: Ejemplo de selección de clústeres a diferentes temperaturas.

4.5. Interfaz

A partir del algoritmo Waveclus desarrollado para el software Matlab podemos acceder a la interfaz desde la cual se trabaja. El algoritmo nos proporciona una primera solución no supervisada, la cual puede modificarse en función de las preferencias del usuario (clasificación semiautomática).

En la figura 14 se pueden ver las diferentes ventanas de la interfaz, la señal observada se corresponde a una señal de ejemplo, permitiendo de esta forma estudiar la información que aportan las distintas ventanas.

Se carga la señal por medio del botón *load data* y el programa nos dará una primera solución automática. En la ventana horizontal situada en la parte superior se podrá observar la señal filtrada y el umbral establecido.

En la segunda fila de ventanas, comenzando por la izquierda, se observarán la forma media de los spikes de los diferentes clústeres. En las siguientes ventanas de esa misma fila observaremos las formas de todos los spikes pertenecientes a los distintos clústeres (una ventana por cada clúster). En el caso de que haya más clústeres se abrirá otra ventana para poder mostrarlos. Hay que destacar la ventana situada a la derecha en esta fila, la cual se corresponderá siempre al clúster 0, es decir, aquellos spikes que no han podido clasificarse en primera instancia en ninguno de los otros clústeres. Mediante

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

el botón *force*, se podrán forzar a los spikes del clúster 0 a pertenecer al clúster con el que más similitudes compartan.

En la ventana de la izquierda de la siguiente fila se encontrarán los diferentes tamaños de clústeres a diferentes temperaturas. Mediante el botón *change temperature* se podrá variar la temperatura y el tamaño mínimo de los clústeres. En las siguientes ventanas de esa misma fila se podrá ver el “inter spike Interval” o ISI, que es un histograma del tiempo que transcurre entre un spike y el siguiente.

Por medio del botón *set parameters* se accede a una ventana desde la cual se pueden variar diferentes especificaciones del algoritmo. Entre éstas se encuentran la frecuencia de muestreo o el tipo de umbral.

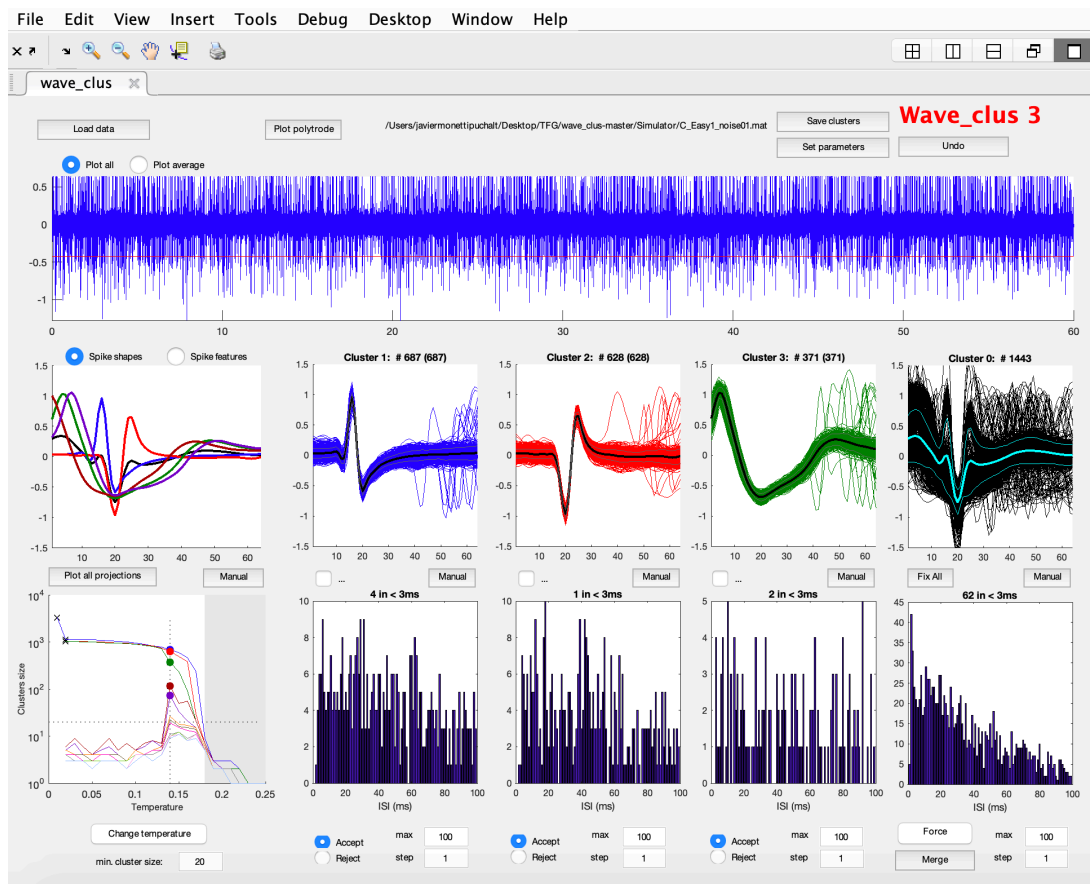


Figura 14: Ejemplo de señal cargada en la interfaz del algoritmo Waveclus.

Por último, una vez realizadas todas las modificaciones que fueran necesarias para modificar los distintos clústeres, por medio del botón *save cluster* se guardaría la clasificación y se podría acceder a una variable con toda la información como el número de spikes, el momento exacto en el que se han registrado o qué spikes pertenecen a cada clúster

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Funcionalidad

5.1.1. Selección de parámetros

El primer paso sería ajustar la frecuencia de muestreo de la interfaz a la de la señal registrada. Como se puede ver en la figura 15 se ajusta la variable *par.sr*, encuadrada en rojo, a 20.000 Hz.

```
The new parameters will take effect after you load new data.

% LOAD PARAMS
par.segments_length = 5;      % length (in minutes) of segments in which the data is cutted (default 5min).
par.sr = 20000;              % sampling rate (in Hz). This parameter will be only used if the data file don't have a sr.

% PLOTTING PARAMETERS
par.cont_segment = true;
par.max_spikes_plot = 1000;  % max. number of spikes to be plotted
par.print2file = true;      % If is not true, print the figure (only for batch scripts).
par.cont_plot_samples = 100000; % number of samples used in the one-minute (maximum) sample of continuous data to plot.
par.to_plot_std = 1;        % # of std from mean to plot
par.all_classes_ax = 'mean'; % 'mean'/'all'. If it's 'mean' only the mean waveforms will be plotted in the axes with all the classes
par.plot_feature_stats = false;

% DETECTION PARAMETERS
par.tmax = 'all';           % maximum time to load
%par.tmax= 180;            % maximum time to load (in sec)
par.tmin= 0;               % starting time for loading (in sec)
par.w_pre = 20;            % number of pre-event data points stored (default 20)
par.w_post = 44;           % number of post-event data points stored (default 44)
par.alignment_window = 10; % number of points around the sample expected to be the maximum
par.stdmin = 5;            % minimum threshold for detection
par.stdmax = 50;          % maximum threshold for detection
par.detect_fmin = 300;     % high pass filter for detection
par.detect_fmax = 3000;   % low pass filter for detection (default 3000)
par.detect_order = 4;     % filter order for detection
par.sort_fmin = 300;      % high pass filter for sorting
par.sort_fmax = 3000;     % low pass filter for sorting (default 3000)
par.sort_order = 2;       % filter order for sorting
par.ref_ms = 1.5;         % detector dead time, minimum refractory period (in ms)
%par.detection = 'pos';   % type of threshold ('pos', 'neg', 'both')
par.detection = 'neg';
%par.detection = 'both';
```

Figura 15: Selección de parámetros en la interfaz de Waveclus.

Posteriormente, para cada uno de los canales habrá que ajustar el umbral. Por un lado, la posición en la que se sitúa este, si por encima, por debajo o a ambos lados. Para variar la posición se modifica la variable *par.detection* encuadrada en azul en la figura 15. En función de los resultados obtenidos se colocará el umbral en una localización u otra. Por otro lado, habrá que ajustar el umbral mínimo y máximo de detección por medio de la variable *par.stdmin* y *par.stdmax* respectivamente, ambas encuadradas en verde en la figura 15. Esta variación se realiza tras visualizar la señal filtrada, en función del ruido de esta y de la amplitud de los spikes. Por esta razón, una vez decidida hacer la modificación sobre estas variables habrá que volver a cargar la señal, ya que tendrán efecto sobre la siguiente carga de datos y no sobre la actual.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Otro de los parámetros a seleccionar sería la forma de extracción de características. La opción por defecto es por medio de los coeficientes de wavelet, que como se ha comentado en la sección de métodos presenta mejores resultados frente a la extracción de características por medio de PCA. En la figura 16 se puede ver un claro ejemplo de la diferencia de resultado obtenidos por ambos métodos aplicado sobre la misma señal de entrada.

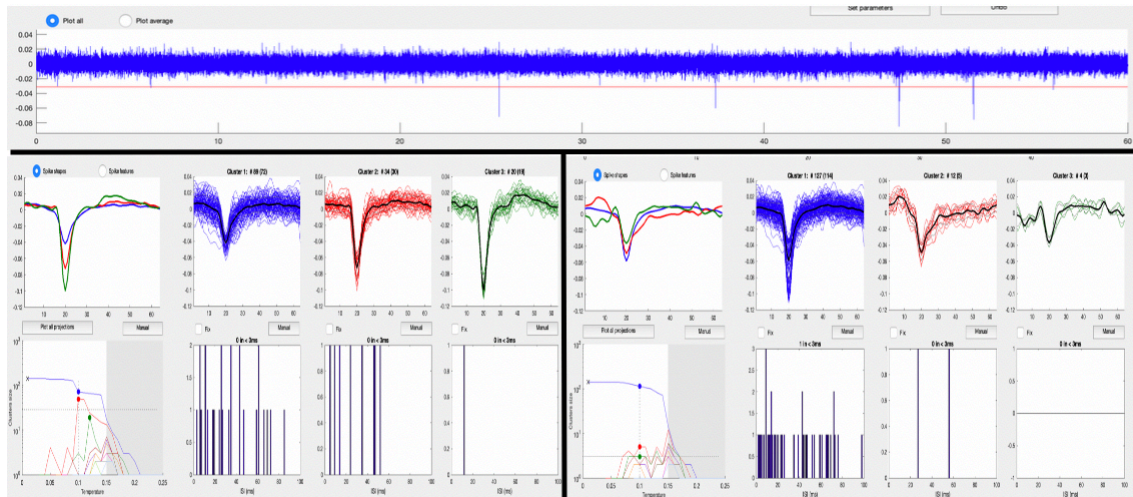


Figura 16: Comparación de resultados entre la extracción de características con wavelet y con PCA.

A la izquierda de la figura 16 se sitúan los resultados obtenidos por medio de la extracción de características con los coeficientes de wavelet. Se pueden observar dos clústeres que se corresponden con neuronas individuales (rojo y verde) y un clúster correspondiente a la actividad de múltiples unidades (azul).

A la derecha de esta misma figura, correspondiente a los resultados obtenidos por medio de la extracción de características por PCA, el clúster de actividad de múltiples unidades es similar, sin embargo, los otros dos clústeres tienen formas muy alejadas de los spikes que se podían observar mediante el otro método, lo cual llevaría al error de pensar que en este registro no se ha obtenido ningún spike de neuronas individuales.

5.1.2. Visualización de los resultados

A partir de los datos obtenidos por medio del algoritmo Waveclus, se han calculado para cada canal y clúster el número de spikes, la amplitud media de los spikes, la duración medida en el 50% de la amplitud de la media de los spikes, es decir, el ancho de la media de los spikes medido cuando la amplitud alcanza el 50% en una gráfica amplitud-tiempo, y la frecuencia de disparo. También se han clasificado, para aquellos clústeres que ha sido posible, el tipo de neurona, pudiendo diferenciar entre neuronas piramidales (PC) e interneuronas putativas (IP) en función de la duración media medida al 50%. Para tiempos mayores de 0,3 ms se han clasificado como PC y para tiempos menores como IP (López-madrona, V., Makarova, J., Muñoz, A., Neurociencias, I. De, Tapia-gonzález, S., & Politécnica, U., n.d.). Aquellos clústeres que no se correspondan con neuronas individuales, sino que representen la actividad de múltiples unidades se han catalogado con las siglas MUA (del inglés *multiunit activity*)

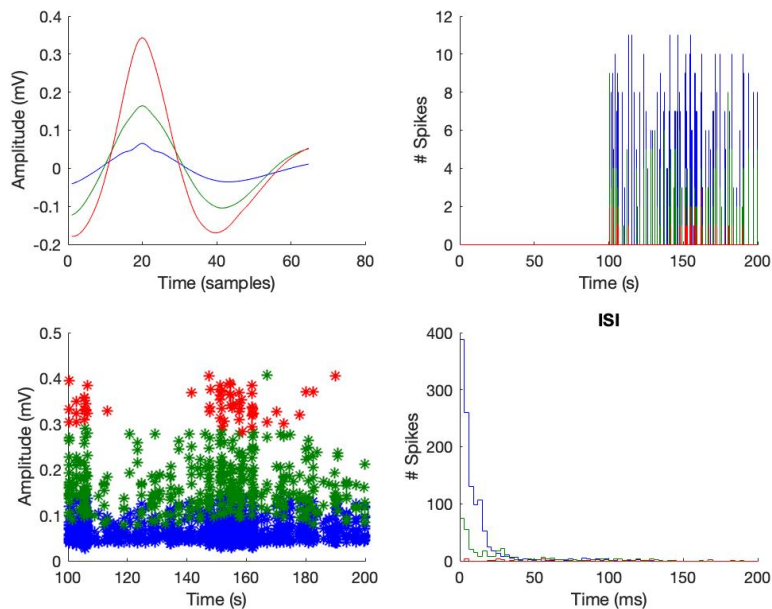


Figura 17: Ejemplo de resultados gráficos obtenidos en el canal 5 de la corteza entorrinal de un sujeto.

Canal 5	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster rojo
Nº de Spikes	1217	374	59
Amplitud (mV)	0,0653	0,1642	0,3427
Duración50% (ms)	0,6800	0,6900	0,5900
Frecuencia (Hz)	6,0888	1,8712	0,2952
Tipo de neurona	MUA	MUA	PC

Tabla 11: Ejemplo de resultados numéricos obtenidos en el canal 5 de la corteza entorrinal de un sujeto.

En la figura 17 y en la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en el canal 5 del electrodo situado en la corteza entorrinal del sujeto. Las cuatro gráficas representan: la amplitud media en mV de los spikes en función del tiempo en samples (panel superior derecha), el número de spikes que ha habido en cada segundo y a que clúster pertenecen (panel inferior derecha), la amplitud de los spikes de cada clúster y el segundo en el que se han producido (panel inferior izquierda) y un histograma del número de spikes en función del tiempo medido en ms (panel inferior derecha).

5.2. Estudio de las variaciones de la actividad hipocampal antes, durante y después de una crisis epiléptica

Debido al gran número de canales, únicamente se han representado los canales más significativos y de los cuales sus resultados tienen mayor relevancia. La información del resto de canales queda reflejada de forma menos específica en tablas generales.

La tabla 2 muestra el número de spikes total detectados por cada canal, el número de spikes tras el proceso de clasificación semiautomática y el número de clústeres en los que están divididos estos spikes. Es importante destacar que el número de spikes total detectados no tiene por qué coincidir con la suma del número de spikes totales de cada clúster, ya que se han eliminado manualmente aquellos clústeres que presentaban spikes con formas muy diferentes a los spikes de neuronas. También aquellos spikes pertenecientes a clústeres que presentaban formas que difieren mucho de la forma de un spike y alteraban los resultados, variando la forma media de los spikes del clúster al que pertenecían. Además, algunos de los spikes del clúster 0 no se logran clasificar y tampoco aparecerán en ninguno de los otros clústeres.

Como se puede observar en esta misma tabla, de un total de 87960 spikes detectados se han clasificado en clústeres 71705, lo que supone un 81,5% de los spikes detectados.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

	Número de spikes detectados	Número de spikes clasificados	Número de clústeres
Canal 1	2019	2012	4
Canal 2	2079	1503	3
Canal 3	1981	1977	3
Canal 4	1996	1580	4
Canal 5	2013	1650	3
Canal 6	2073	1286	3
Canal 7	2165	665	3
Canal 8	2209	537	4
Canal 9	2251	2036	3
Canal 10	3108	1211	2
Canal 11	2412	2114	4
Canal 12	2590	2512	3
Canal 13	2880	2880	3
Canal 14	3142	3116	2
Canal 15	4594	4075	4
Canal 16	3213	282	3
Canal 17	2939	2807	3
Canal 18	3212	2683	4
Canal 19	2677	1878	3
Canal 20	2771	2754	4
Canal 21	2806	2805	3
Canal 22	2776	2065	4
Canal 23	2926	2744	3
Canal 24	2841	2841	5
Canal 25	2859	792	4
Canal 26	2978	2977	4
Canal 27	2948	2216	3
Canal 28	3066	3037	3
Canal 29	3098	2943	4
Canal 30	3060	3057	4
Canal 31	3075	3074	3
Canal 32	3203	3199	4
Total	87960	71705	109

Tabla 12: Número de spikes detectados y número de clústeres en los que se separan para cada canal.

En la tabla 3 se muestran los spikes detectados en tres franjas de tiempo, atendiendo a los tiempos en los que se inyecta la bicuculina y la lidocaína. Como se puede observar, el hecho de inducir al sujeto a una crisis epiléptica provoca que en la mayoría de los casos la actividad neuronal aumente aún después de suministrar la lidocaína. Los spikes detectados por todos los canales pasan de 300 antes de inyectar la bicuculina a 865 tras inyectar la lidocaína, es decir, la actividad neuronal aumenta a casi el triple tras la crisis epiléptica.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

	Número de spikes detectados <100s	Número de spikes detectados >100s y <200s	Número de spikes detectados >200s
Canal 1	2	2004	13
Canal 2	3	2050	26
Canal 3	0	1980	1
Canal 4	0	1994	2
Canal 5	0	2013	0
Canal 6	4	2063	6
Canal 7	2	2160	3
Canal 8	1	2186	22
Canal 9	3	2242	6
Canal 10	69	2902	137
Canal 11	1	2405	6
Canal 12	3	2586	1
Canal 13	4	2871	5
Canal 14	6	3134	2
Canal 15	151	3907	536
Canal 16	7	3200	6
Canal 17	2	2937	0
Canal 18	24	3134	54
Canal 19	0	2677	0
Canal 20	2	2763	6
Canal 21	2	2802	2
Canal 22	0	2775	1
Canal 23	2	2921	3
Canal 24	0	2841	0
Canal 25	2	2857	0
Canal 26	4	2971	3
Canal 27	0	2947	1
Canal 28	1	3062	3
Canal 29	4	3089	5
Canal 30	0	3060	0
Canal 31	0	3074	1
Canal 32	1	3188	14
Total	300	86795	865

Tabla 13: Número de spikes detectados en las distintas franjas de tiempo correspondientes a antes, durante y después de la crisis epiléptica.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

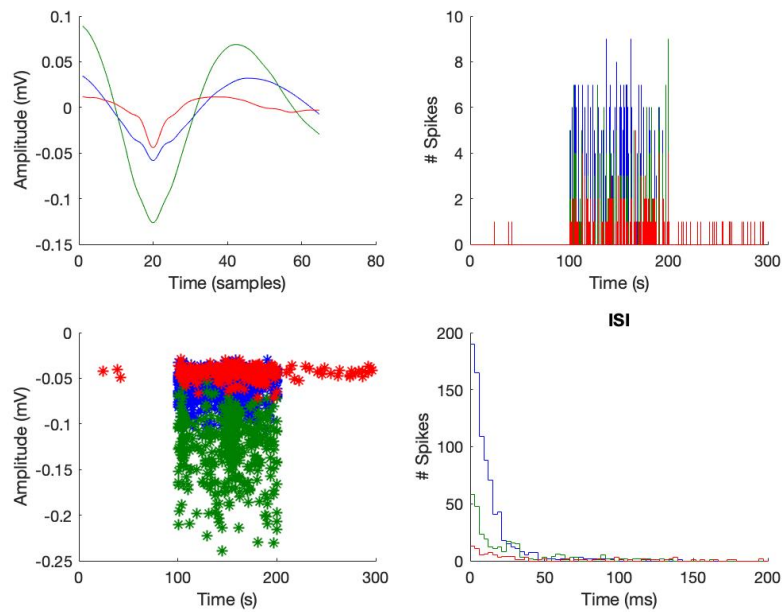


Figura 18: Resultados gráficos obtenidos en el canal 2 de la corteza entorrinal del sujeto.

Canal 2	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo
Nº de Spikes	894	363	246
Amplitud (mV)	-0,0582	-0,1262	-0,0441
Duración50% (ms)	0.6800	0.6700	0,2700
Frecuencia (Hz)	3,0170	1,2250	0,8302
Tipo de neurona	MUA	PC	MUA

Tabla 14: Resultados numéricos obtenidos en el canal 2 de la corteza entorrinal del sujeto.

La figura 18 y la tabla 4 muestran los resultados obtenidos en el canal 2. Como se puede observar se han clasificado los spikes en 3 clústeres, dos de los cuales se corresponden a MUA (Azul y Rojo), y el otro clúster a una neurona individual (Verde) clasificada como neurona PC atendiendo a su duración.

Canal 2	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo
Nº spikes <100s	0	0	3
Nº spikes entre 100s y 200s	894	363	217
Nº spikes >200s	0	0	26

Tabla 15: Número de spikes detectados en el canal 2 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

La tabla 5 muestra el número de spikes detectados por el canal 2 dividida en franjas de tiempo. Se observa solo actividad anterior a la inyección de bicuculina en el clúster Rojo. Además, se puede observar un aumento de la actividad neuronal tras la crisis epiléptica en tan solo este clúster. Para los otros dos clústeres, la actividad se reduce a la franja de tiempo de la crisis. Por lo tanto, no se ha registrado actividad de neuronas individuales ni antes ni después de la crisis epiléptica.

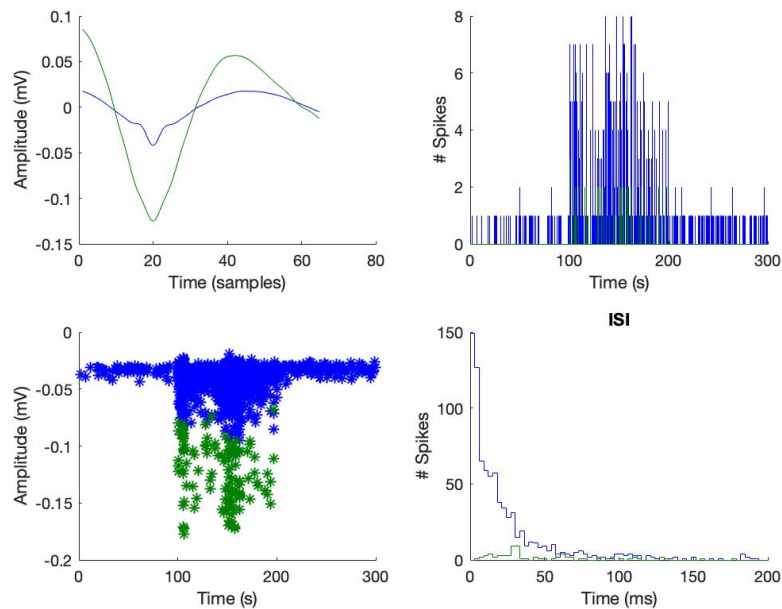


Figura 19: Resultados gráficos obtenidos en el canal 10 de la corteza entorrinal del sujeto.

Canal 10	Clúster Azul	Clúster Verde
Nº de Spikes	1097	114
Amplitud (mV)	-0,0419	-0,1249
Duración50% (ms)	0.3700	0.6500
Frecuencia (Hz)	3,6637	0,3807
Tipo de neurona	MUA	PC

Tabla 16: Resultados numéricos obtenidos en el canal 10 de la corteza entorrinal del sujeto.

La figura 19 y la tabla 6 muestran los resultados obtenidos en el canal 10. Como se puede observar se han clasificado los spikes en 2 clústeres, los cuales se corresponden a MUA (Azul) y a una neurona individual (Verde) clasificada como neurona PC debido a su duración.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Canal 10	Clúster Azul	Clúster Verde
Nº spikes <100s	59	0
Nº spikes entre 100s y 200s	925	114
Nº spikes >200s	113	0

Tabla 17: Número de spikes detectados en el canal 10 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

La tabla 7 muestra el número de spikes detectados por el canal 10 dividida en franjas de tiempo. Se observa solo actividad anterior a la inyección de bicuculina en el clúster Azul. Además, se puede observar un aumento de la actividad neuronal tras la crisis epiléptica en tan solo este clúster. Para el otro clúster, la actividad se reduce a la franja de tiempo de la crisis. Al igual que en el canal 2, no se ha registrado actividad de neuronas individuales ni antes ni después de la crisis epiléptica.

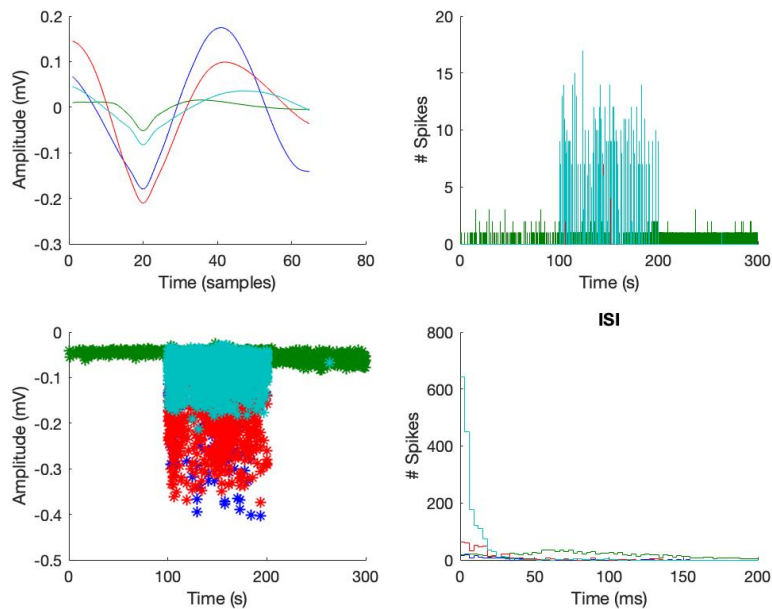


Figura 20: Resultados gráficos obtenidos en el canal 15 de la corteza entorrinal del sujeto.

Canal 15	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo	Clúster Azul Celeste
Nº de Spikes	217	1564	529	1768
Amplitud (mV)	-0.1797	-0.0518	-0.2103	-0.0824
Duración50% (ms)	0.6300	0.3100	0.6300	0.4900
Frecuencia (Hz)	0.7238	5.2163	1.7643	5.8967
Tipo de neurona	PC	MUA	MUA	MUA

Tabla 18: Resultados numéricos obtenidos en el canal 15 de la corteza entorrinal del sujeto.

La figura 20 y la tabla 8 muestran los resultados obtenidos en el canal 15. Como se puede observar se han clasificado los spikes en 4 clústeres, los cuales se corresponden dos de ellos a MUA (Verde y Azul Celeste) y los otros dos clústeres a neuronas individuales (Azul y Rojo) clasificadas ambas como neuronas PC debido a su duración.

Canal 15	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo	Clúster Azul Celeste
Nº spikes <100s	0	151	0	0
Nº spikes entre 100s y 200s	217	878	529	1767
Nº spikes >200s	0	535	0	1

Tabla 19: Número de spikes detectados en el canal 15 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

La tabla 9 muestra el número de spikes detectados por el canal 15 dividida en franjas de tiempo. Se observa solo actividad anterior a la inyección de bicuculina en el clúster Verde. Además, se puede observar un aumento de la actividad neuronal tras la crisis epiléptica tanto en este clúster como en el clúster Azul celeste, aunque el aumento en este último es mínimo, ya que pasa de 0 spikes detectados a tan solo 1. Para los otros dos clústeres, la actividad se reduce a la franja de tiempo de la crisis. Al igual que en los anteriores canales, no se ha registrado actividad de neuronas individuales ni antes ni después de la crisis epiléptica.

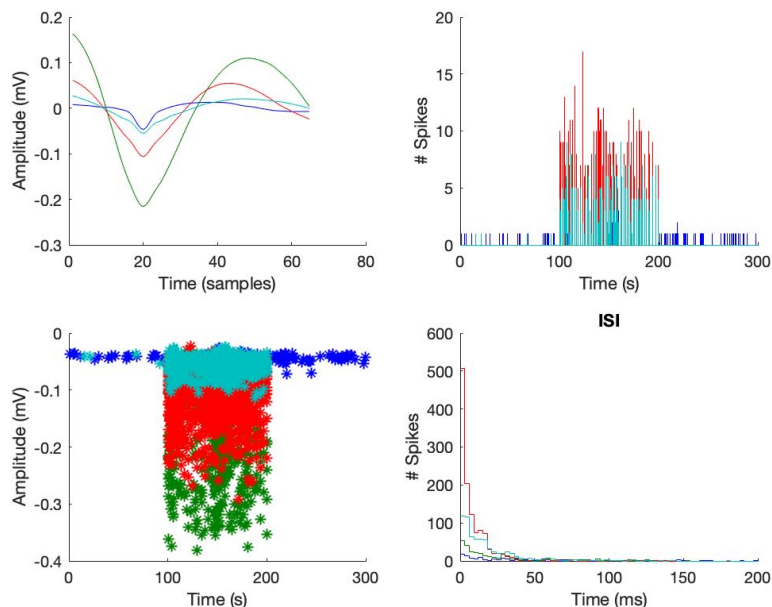


Figura 21: Resultados gráficos obtenidos en el canal 18 de la corteza entorrinal del sujeto.

Canal 18	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo	Clúster Azul Celeste
Nº de Spikes	286	359	1277	761
Amplitud (mV)	-0,0463	-0,2153	-0,1056	-0,0549
Duración50% (ms)	0,2500	0,7200	0,5900	0,4700
Frecuencia (Hz)	0,9558	1,998	4,2678	2,5433
Tipo de neurona	MUA	PC	MUA	MUA

Tabla 20: Número de spikes detectados en el canal 18 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

La figura 21 y la tabla 10 muestran los resultados obtenidos en el canal 18. Como se puede observar se han clasificado los spikes en 4 clústeres, los cuales se corresponden tres de ellos a MUA (Azul, Rojo y Azul Celeste) y el otro clúster a una neurona individual (Verde) clasificada como neurona PC debido a su duración.

Canal 15	Clúster Azul	Clúster Verde	Clúster Rojo	Clúster Azul Celeste
Nº spikes <100s	20	0	0	4
Nº spikes entre 100s y 200s	212	359	1277	757
Nº spikes >200s	54	0	0	0

Tabla 11: Número de spikes detectados en el canal 18 antes, durante y después de la crisis epiléptica, separado por clústeres.

La tabla 11 muestra el número de spikes detectados por el canal 18 dividida en franjas de tiempo. Se observa actividad anterior a la inyección de bicuculina en los clústeres Azul y Azul Celeste. Además, se puede observar un aumento de la actividad neuronal tras la crisis epiléptica en el clúster azul, pero no así en el clúster Azul Celeste, que disminuye de 4 a 0 spikes detectados. Se podría considerar que para este grupo de neuronas el hecho de atravesar una crisis epiléptica ha provocado una inhibición de la actividad. Para los otros dos clústeres, la actividad se reduce a la franja de tiempo de la crisis. Al igual que en los anteriores canales, no se ha registrado actividad de neuronas individuales ni antes ni después de la crisis epiléptica.

6. Conclusiones

Tras el análisis de los resultados obtenidos después de introducir el registro electrofisiológico en el algoritmo Waveclus y realizar las pertinentes modificaciones de los clústeres para mejorar la clasificación, se han obtenido las siguientes conclusiones:

- El algoritmo ha demostrado una gran eficiencia consiguiendo detectar y clasificar automáticamente un total de 87960 spikes entre los 32 canales, de los cuales, tras las modificaciones, se han clasificado en los diferentes clústeres de cada uno de los canales 71705 spikes, lo que supone un 81,5%.
- Se ha demostrado mediante la comparación de resultados las ventajas que presenta el uso de los coeficientes de wavelet para realizar la fase de extracción de características frente al uso de PCA. Ratificando la correcta elección de los coeficientes de wavelet como método para realizar esta fase.
- Como se esperaba, al inducir una crisis epiléptica se ha visto un aumento sustancial en la actividad neuronal, en el cual no solo ha incrementado el número de spikes de aquellas neuronas que ya tenían actividad anterior a la crisis, sino que también se han registrado spikes de nuevas neuronas que solo han actuado durante la fase de la crisis.
- Aunque faltaría recoger más datos para poder sacar una conclusión segura, los datos recogidos durante este estudio indican un aumento general de la actividad neuronal comparando el antes y después de la crisis epiléptica provocada.
- Debido a que en este registro tan solo se han encontrado neuronas piramidales y ninguna interneurona putativa no se ha podido establecer una comparación entre ambas. Además, solo se han registrado neuronas individuales durante las crisis epilépticas, lo que ha impedido observar como se ven afectadas individualmente las neuronas y como varía su actividad entre la fase anterior y posterior a la crisis epiléptica.

A pesar de no haber podido encontrar clústeres de neuronas piramidales e interneuronas antes, durante y después de la crisis epiléptica, el algoritmo ha demostrado su eficacia, consiguiendo que el proceso de detección y clasificación de spikes se realice de forma rápida y sencilla, permitiendo hacerlo de forma

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

semiautomática y con precisión en la detección y clasificación. Además, ha demostrado la utilidad del clustering superparamagnético, una de las novedades introducidas en este algoritmo respecto a otras herramientas de clasificación.

7. Líneas futuras

Respecto a líneas futuras, sería importante trabajar con más sujetos para poder confirmar las conclusiones obtenidas, ya que el número de datos con los que se ha trabajado es insuficiente para poder concluir algo con seguridad. Además, hubiera sido El algoritmo se podría mejorar en ciertos aspectos que acelerarían el proceso de detección y clasificación, en la que se encuentra. intentando automatizarlo lo máximo posible. Una de estas mejoras sería suprimir automáticamente aquellos spikes con formas abstractas, es decir, que el algoritmo una vez detectados todos los spikes, los analizara y eliminara aquellos con formas que difirieran mucho de la forma típica de un spike. Otra mejora sería la de detectar automáticamente cual es la posición del umbral (arriba, abajo o ambos) que da mejores resultados, optimizando el mejor resultado y reduciendo el trabajo manual requerido.

8. Bibliografía

Anatolandia. (s.f.). Características, partes y funciones del encéfalo. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://www.anatolandia.com/2013/10/caracteristicas-partes-funciones-encefalo.htm>

"Antequera Sánchez, C. (2018). Estudio de la conectividad funcional y efectiva entre el hipocampo y las cortezas entorrinal y prefrontal de rata a través de la sincronización del ritmo theta de registros electrofisiológicos in vivo. Directores: David Moratal Pérez y Víctor José López Madrona. Trabajo Fin de Grado en Ingeniería Biomédica, Universitat Politècnica de València.

"Computacional, L. N., Proyecto, E., & Brain, B. (2012). La Neurociencia Computacional hoy: II. El Proyecto Blue Brain, un ejemp... <http://medina-psicologia.ugr.es/cienciacognitiva/?p=56>, (cc), 1–5.

ConWay Psychology (2010) Neural Communication. <http://conwaypsychology.webs.com/apps/photos/photo?photoid=84056094>

Cortés, J. (2009). La Neurociencia Computacional hoy : I . Qué es y por qué es difícil su estudio, 5–7.

Cortés, J. (2012). La Neurociencia Computacional hoy: II. El Proyecto Blue Brain, un ejemp... <http://medina-psicologia.ugr.es/cienciacognitiva/?p=56>, (cc), 1–5.

Cuenca, I. (2016). thP | Caracterización de la conectividad estructural cerebral basada en la teoría de redes complejas. RiuNet Repositorio UPV, 94. Retrieved from https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/85582/23822009N_TFG_1499279486054497775458024105293.pdf?sequence=2

Érdi, P. (2015). Teaching computational neuroscience. *Cognitive Neurodynamics*, 9(5), 479–485. <https://doi.org/10.1007/s11571-015-9340-6>

Fuertes, B., Rivera, D. G., & Epidemiología, I. (n.d.). *Epilepsia*, Capítulo 50.

Gil San Antonio, E. (2017). Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeos y registros electrofisiológicos in vivo.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Gil, E. (2009). Análisis multimodal de las señales fotopletimográfica de pulso y electrocardiográfica para el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño en niños, 232.

Jesús, A., & Pedraza, D. (n.d.). Identificación de las estructuras corticales implicadas en la generación de la actividad epiléptica crítica e intercrítica en pacientes con epilepsia fármacorresistente : un estudio de resonancia magnética funcional con EEG simultáneo Para la obtención de.

Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Current Biology*, 25(23), R1116–R1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>

Lester, M. (2006). Introducción a la Transformada Wavelet DESCOMPOSICIÓN DE SEÑALES, 39. Retrieved from <http://www.exa.unicen.edu.ar/escuelapav/cursos/wavelets/apunte.pdf>

Lopes-cendes, I., Aline, P., & Ribeiro, O. (2013). Aspectos genéticos de las epilepsias : Una visión actualizada, 24(6), 909–914.

López-madrona, V., Makarova, J., Muñoz, A., Neurociencias, I. De, Tapia-gonzález, S., & Politécnica, U. (n.d.). JN-RM-1212-19 Slow-wave activity in the S1HL cortex is contributed by different layer-specific field potential sources during development Oscar Herreras , Cajal Institute - CSIC Tania Ortuño , Cajal Institute - CSIC Javier DeFelipe , Instituto Cajal Comme. [En preparación]

Mallat, S. (1989). A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intell.*, 2, 674–693.

Mizuseki, K., Sirota, A., Pastalkova, E., & Buzsáki, G. (2009). Theta Oscillations Provide Temporal Windows for Local Circuit Computation in the Entorhinal-Hippocampal Loop. *Neuron*, 64(2), 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.037>

Osorio, A. (2006). Capitulo 2 Transformada Wavelet, 25. Retrieved from http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/meie/osorio_s_a/capitulo2.pdf

Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y. (2004). *Neural Comput* 2004 Quiroga, 1687, 1–27. Retrieved from [papers2://publication/uuid/50F202D9-1CE0-4E4D-81AD-15722B4C2327](https://publication/uuid/50F202D9-1CE0-4E4D-81AD-15722B4C2327)

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Quiroga, R. Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, 435(7045), 1102–1107. <https://doi.org/10.1038/nature03687>

Rey, H. G., Pedreira, C., & Quiroga, R. (2015). Past, present and future of spike sorting techniques. *Brain Research Bulletin*, 119, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.04.007>

Una, D. H. M., & Dávila, J. C. (2008). *Neurohmunavidasinrecuerdos*, 55–56.

Vilariño Feltrer, G. (2015). Conductos de ácido hialurónico para el crecimiento axonal guiado. <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/58778>

Villagómez Olea, J. G. (26 de Enero de 2016). *Biología Dental & Craneofacial*. Potencial de acción. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/01/21/potencial-de-accion/>

Wolf, U. (1989). Comparison between cluster Monte Carlo algorithms in the Ising spin model. *Phys. Lett. B*, 228, 379–382.

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA**

PRESUPUESTO

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

En este apartado se va a valorar económicamente el trabajo realizado, calculando el coste total que supone la realización del presente TFG valorando los costes de mano de obra y de ejecución.

Los costes de mano de obra hacen referencia al sueldo que debería recibir el personal que ha trabajado en este proyecto. Para su cálculo se ha tenido en cuenta el número de horas trabajadas y el coste por hora.

Para el estudiante de ingeniería se ha considerado una jornada laboral completa de ocho horas diarias. Partiendo de un sueldo base de 1300 €/mes y considerando que un ingeniero trabaja 1793 horas durante un año, el coste resulta de 14,23 €/hora. Para el ingeniero superior, que ha participado en el proyecto en forma de tutor, se considera un salario base de 2600 € al mes, lo que resulta 27,15 €/hora.

1. Cuadro de precios de mano de obra

Nº	Código	Denominación	Horas	Precio	Total
1	MO.EGIB	Estudiante ingeniería biomédica	300	14,23 €/h	4269 €
2	MO.IS	Ingeniero superior	30	27,15 €/h	814,5 €
Total mano de obra					5083,5 €

Los costes de material incluyen todos aquellos componentes utilizados para la realización del proyecto, incluyendo equipos y softwares o programas informáticos. Además, se incluye el precio de impresión del proyecto.

Para el cálculo de estos precios se ha estimado el valor definido para agosto de 2019, y para aproximarse al coste real se ha tenido en cuenta un factor de amortización, el cual se corresponde a la relación entre el periodo de uso y la duración de licencia del software. En el caso del equipo se ha establecido una vida útil.

2. Cuadro de precios del material

Nº	Código	Denominación	Cantidad	Precio	Factor Amortización	Total
1	M. PC	Portátil Macbook pro	1 u	1349,00 €	9/48	252,94 €
2	M.MO	Microsoft Office 365 (personal)	1 u	69 €	9/12	51,75 €
3	M.M	Matlab 2017a (anual)	1 u	800€	9/12	600 €
4	M.W	Windows 10 Home	1 u	145 €	9/48	27,18 €
5	M.iTFG	Impresión TFG	62 u	0,04 €	–	2,48 €
Total material						934,35 €

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo

Los costes totales del proyecto incluyen el coste final del proyecto desglosado en los diferentes importes calculados en los cuadros de precios anteriores.

Nº	Código	Concepto	Coste	Coste Total
		Mano de obra		
1.1	MO.EGIB	Ingeniero biomédico	4269 €	5083,5 €
1.2	MO. IS	Ingeniero superior	814,5 €	
		Material		
2.1	M. PC	Portátil Macbook pro	252,94€	934,35 €
2.2	M.MO	Microsoft Office 365	51,75 €	
2.3	M.M	Matlab 2017a	600 €	
2.4	M.W	Windows 10 Home	27,18 €	
2.5	M.ITFG	Impresión TFG	2,48 €	
			COSTE TOTAL	6017,85 €

Estudio de la actividad hipocampal a través de la detección y clasificación de potenciales de acción neuronales en registros electrofisiológicos in vivo