

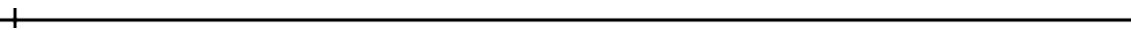


ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE  
INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN  
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA



PROYECTO FIN DE CARRERA

Estudio de la conectividad  
efectiva en el hipocampo de rata  
mediante la Causalidad de  
Granger y el análisis de registros  
electrofisiológicos intracerebrales  
*in vivo.*



**AUTOR:** Víctor José López Madrona

**DIRECTORES:** David Moratal Pérez  
Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular  
Universitat Politècnica de València

**Santiago Canals Gamoneda**  
Instituto de Neurociencias  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Universidad Miguel Hernández

# AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar agradecer enormemente a David Moratal la oportunidad de trabajar junto a él en este campo tan maravilloso como sorprendente en todos sus aspectos y, aunque se ha ganado todo mi respeto por su profesionalidad, me quedo corto al cualificarle como una grandísima persona y el mejor de los compañeros. Por supuesto, este proyecto es gracias al trabajo de Santiago Canals y mi único pesar es no haber compartido más experiencias con él y con todo su equipo.

En lo personal, el mayor de mis agradecimientos a mis padres, pues me dieron hace varios años la oportunidad de llegar hasta aquí, todo ello sin dejar de lado a todos mis amigos y a aquellos que son más que eso, pues han sido el pilar de toda motivación y alegría que no olvidaré nunca.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
1.1 Sistema Nervioso .....	5
1.2 Neuronas.....	6
1.3 Hipocampo .....	9
1.4 Neurociencia Computacional.....	10
1.5 Potencial a Largo Plazo .....	11
1.6 Conectividad Cerebral.....	12
1.7 Técnicas para el estudio de Conectividad Efectiva .....	14
1.8 Uso de animales.....	16
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
<b>3. MATERIALES</b> .....	<b>19</b>
3.1 Instrumentos <i>Hardware</i> .....	19
3.1.1 Electrodo Michigan .....	19
3.1.2 Sistema de registro multicanal PGA64.....	19
3.1.3 MC_CARD HARDWARE.....	20
3.1.4 Generador de pulsos.....	20
3.2 Herramientas <i>Software</i> .....	20
3.3 Sujetos y anestesia.....	21
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>22</b>
4.1 Registros.....	22
4.1.1 Registros artificiales .....	22
4.1.2 Implantación de electrodos y registro de los datos.....	23
4.1.3 Análisis de componentes independientes .....	24
4.2 Causalidad de Granger .....	25
4.2.1 Definición .....	25
4.2.2 Dominio temporal .....	25
4.2.3 Dominio frecuencial .....	29
4.2.4 Estimación del modelo autorregresivo .....	33
4.2.5 Validación.....	34

<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
5.1 Registros artificiales .....	37
5.2 Registros ICA .....	40
5.3 Registros completos .....	53
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>54</b>
<b>7. LÍNEAS FUTURAS</b> .....	<b>55</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>57</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es una red, compuesta por neuronas, que recorre todo nuestro organismo, transmitiendo información y preparándonos para el ambiente variante en el que estamos inmersos. De esta forma, controla nuestros movimientos e impulsos, así como nuestro pensamiento y emociones, todo ello fruto de la computación interna que realizamos en base a los estímulos que recibimos cuando vemos o tocamos algo, o simplemente cuando pensamos en alguien.

Toda esta compleja red es dirigida por nuestro cerebro, principal responsable de todo lo que hacemos. Junto a la médula espinal, forman el sistema nervioso central, mientras que el resto de nervios y neuronas serían parte del sistema nervioso periférico. A su vez, podemos dividir el cerebro en sus dos hemisferios: el izquierdo, enfocado en el procesamiento verbal, y el derecho, más movido por las sensaciones como la música y el arte. No obstante, esta especialización no lo es en absoluto, siendo su interrelación la principal fuente de sus cualidades [1].

En el aspecto funcional, cada hemisferio se puede dividir en cuatro partes o lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. El lóbulo frontal, localizado en el área frontal del cerebro, da la capacidad del movimiento y del comportamiento. El lóbulo parietal, en la parte trasera superior, es el encargado de todas las percepciones sensoriales. El lóbulo temporal, situado detrás de cada sien, es el que permite la audición, el equilibrio y la coordinación, así como el reconocimiento de personas. Por último, el lóbulo occipital, en la parte posterior de la cabeza, nos da el don de la visión. Toda esta estructura está bien definida en la figura 1.1.

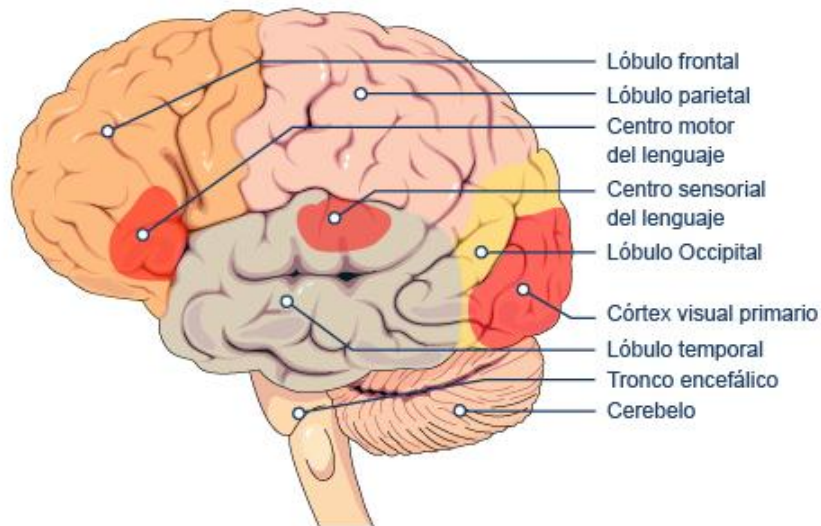
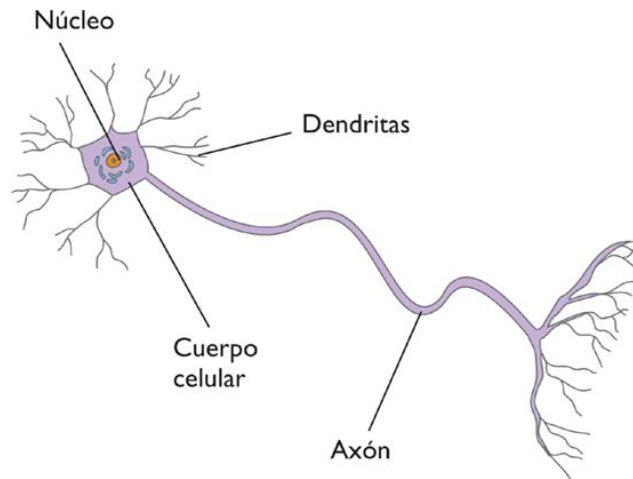


Figura 1.1: Áreas funcionales del cerebro [2].

## 1.2 NEURONAS

La célula fundamental y básica del sistema nervioso es la neurona. Formando una extensa red de comunicación mediante poblaciones de ellas físicamente interconectadas, son capaces de transmitir señales por el tejido nervioso, siendo estos enlaces los responsables de las complejas funciones del sistema nervioso pues, a pesar de que son las células más especializadas que existen, no destacan por las características individuales.

Su morfología típica consta de soma, dendritas y axón. El primero de ellos es la parte más voluminosa de la neurona, dentro del cual encontramos tanto el núcleo celular como el citoplasma, que contiene los cuerpos o sustancia de Nissl, encargada de la segregación de proteínas a lo largo de la neurona. Las dendritas, de estructura muy similar a la del citoplasma, son prolongaciones que salen del soma. Al ser el área receptora principal, su forma ramificada, apreciable en la figura 1.2, hace que aumente considerablemente la superficie de contacto. Finalmente, el axón es la extensión alargada de la neurona, a través de la cual pasará la información, recogida en las dendritas, por toda la neurona hasta transmitirla a la siguiente.



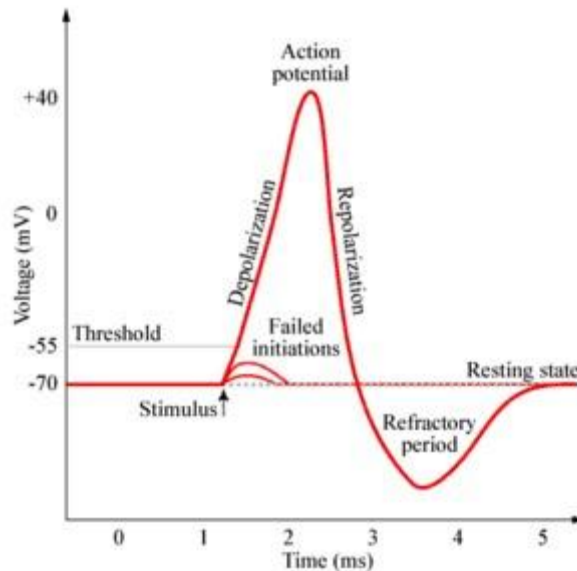
**Figura 1.2: Morfología de una neurona [3].**

La información que se encargan de difundir estas células se define físicamente como un impulso eléctrico o potencial de acción que ellas mismas pueden recibir y volver a generar para su transmisión. Para una explicación más amplia es necesario hablar de los procesos electroquímicos que deben ocurrir.

El interior del cuerpo está compuesto de sustancias eléctricamente cargadas que llamamos iones, los cuales pueden atravesar en determinadas ocasiones la membrana celular, tanto en una dirección como en la otra, variando así el potencial eléctrico de la célula. Concretamente, los iones más comunes son el sodio, el potasio y el calcio con cargas positivas y el cloro con negativa.

Una célula se encuentra en reposo cuando no está enviando ninguna señal, manteniendo constante el mismo potencial, aproximadamente de  $-70\text{mV}$  en el caso de las neuronas. Si una señal eléctrica suficientemente fuerte alcanza la célula, haciendo que llegue, como mínimo, a los  $-55\text{mV}$ , se dispara un potencial de acción. En ese momento, comienza una serie de aperturas y cierres por parte de las compuertas iónicas ubicadas en la membrana. Inicialmente son los canales de sodio los que se abren, entrando iones positivos al interior y aumentando el nivel eléctrico en el proceso denominado despolarización. Más tarde se abren los canales de potasio, expulsándose ahora cargas positivas y volviendo a polarizar la célula más allá del estado de reposo, hasta que se cierran todos los canales.

Además de estos canales, existen otras bombas de intercambio de iones, que ayudan a regular el nivel eléctrico en cada instante, permitiendo volver al estado de reposo y haciendo que todos los potenciales eléctricos sean idénticos. Todos estos procesos se visualizan en la figura 1.3.



**Figura 1.3: Potencial de acción neuronal [4].**

Una vez que se ha generado este impulso, debe pasar a la siguiente neurona, la cual no está en contacto directo. En las terminaciones del axón se encuentran unas cavidades o vesículas, cargadas de unas partículas denominadas neurotransmisores. Al recorrer el potencial de acción la célula origen, las vesículas liberan su contenido al espacio entre la neurona destino y ésta, también llamado grieta sináptica, de tal modo que los neurotransmisores entrarán en contacto con algunos de los canales de la dendrita, estimulando su activación y forzando la entrada de iones positivos al interior del destino y aumentando su nivel eléctrico hasta que ella misma sea capaz de generar el potencial de acción.

Esta conexión es conocida como sinapsis, de la cual cabe destacar que la dirección de propagación tiene un único sentido, evitando así posibles reflexiones. A su vez, existen métodos que permiten a las neuronas transmitir un impulso o no, pudiendo crear los caminos por los que se va a propagar la señal, en lugar de invadir todo el cuerpo.



### 1.3 HIPOCAMPO

El hipocampo es un área relacionada con la corteza cerebral que se ubica en el interior del lóbulo temporal y debe su nombre al parecido con un caballito de mar (*hippocampus* en latín). Son muchos los neurocientíficos que sospechan que la plasticidad sináptica es un mecanismo clave en la memoria, pues su principal función es la de consolidación del recuerdo y el aprendizaje. Una lesión en esta zona provoca amnesia anterógrada, es decir, el individuo es capaz de recordar todo antes de la lesión, así como la memoria a corto plazo, pero no podría generar recuerdos nuevos. Como curiosidad y ejemplo, el músico británico Clive Wearing, afectado por este trastorno, tuvo intacta la habilidad de tocar el piano, no obstante, tras terminar una composición musical era incapaz de recordar siquiera si había tocado.

La formación hipocampal está compuesta también por el giro dentado, el subículo, el presubículo, el parasubículo y la corteza entorrinal. A su vez, el hipocampo tiene cuatro subdivisiones: CA1, CA2, CA3 y CA4 (figura 1.4), denominadas así por el término *cornus ammonis* (CA). La primera de ellas destaca por ser particularmente sensible a la hipoxia, siendo causa de la demencia senil y enfermedades como el alzheimer. Otras patologías frecuentes debidas a esta zona son el estrés, la epilepsia y la esquizofrenia.

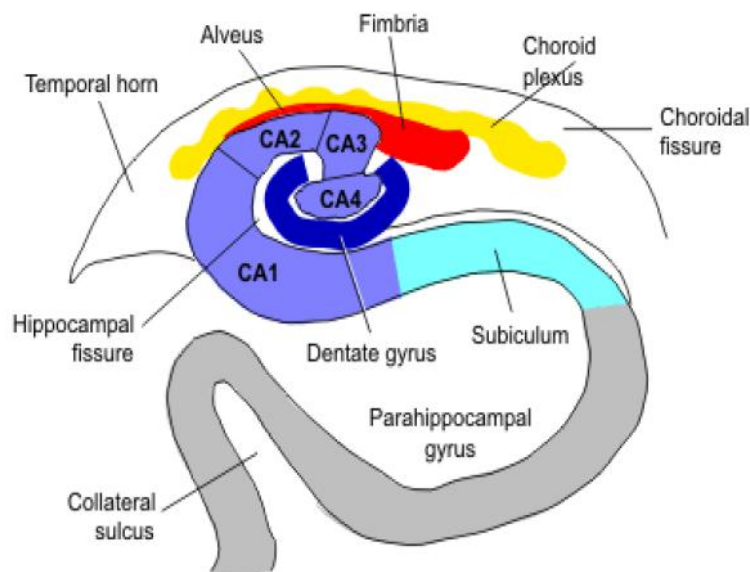


Figura 1.4: Regiones de la formación hipocámpica [5]

Su aspecto es similar entre los mamíferos, pero no presenta un tamaño claramente proporcional al tamaño corporal, así pues, ocupa una fracción mucho mayor de la corteza en roedores que en primates. También se ha visto una relación general entre el tamaño del hipocampo y la memoria espacial, encontrando mayor capacidad espacial en individuos con un mayor volumen hipocampal dentro de la misma especie [6].

En el resto de animales no mamíferos también encontramos ciertos parecidos a nuestro hipocampo, pero no destacan por tener una estructura cerebral similar, sino por tener implicaciones también en la cognición espacial en aves, reptiles y peces.

## **1.4 NEUROCIENCIA COMPUTACIONAL**

Podemos definir la neurociencia computacional como el estudio de la función cerebral en términos de las propiedades de procesamiento de información de las estructuras que componen el sistema nervioso. Para ello, se aprovecha de los beneficios de ser una ciencia interdisciplinaria que vincula los diversos campos de la neurociencia con la ingeniería, las matemáticas y la física así como de las técnicas de computación.

Churchland y Sejnowski [7] entienden que los sistemas nerviosos naturales llevan a cabo computaciones y son de hecho computadoras orgánicas con una arquitectura de procesamiento paralela. De este modo, tratamos de descubrir los algoritmos, estrategias y principios computacionales del procesamiento neuronal de información. Los modelos informáticos restringidos por los datos neurobiológicos ayudan a revelar cómo las interacciones físicas de las redes neuronales codifican la información.

Destacar el trabajo de David Marr [8], el cual es citado frecuentemente como parte del nacimiento de la neurociencia cognitiva, pues está centrado en las interacciones entre neuronas y en los métodos computacionales de cómo los grupos neuronales en el hipocampo interactúan, almacenan, procesan y transmiten información.

De la mano de todas las investigaciones apoyadas en la neurociencia computacional está la evolución exponencial de la capacidad de los procesadores, desde los 33MHz que proporcionaba el 80386 en 1985 hasta *los Intel Core i7* de uso doméstico, que trabajan a más 3GHz.

## 1.5 POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

El cerebro es considerado como un órgano extremadamente dinámico en permanente relación con el ambiente, por un lado, y con los hechos psíquicos o los actos del sujeto, por otro. Estas modificaciones son gracias a la neuroplasticidad que posee, pues es capaz de crear y ampliar conexiones neuronales a la vez que elimina aquellas inactivas.

La primera prueba experimental de la capacidad neuronal de experimentar cambios fue obtenida por Bliss y Lomo (1973), quienes estimulando la vía perforante con una corta serie de estímulos eléctricos de alta frecuencia, obtuvieron un incremento estable y duradero en las respuestas post-sinápticas en las células del giro dentado. Este fenómeno fue llamado potenciación a largo plazo o LTP (del inglés *Long Term Potential*).

En otros términos, podemos definir la LTP como un incremento persistente en la fuerza de la sinapsis, resultado de la estimulación sincrónica entre ambas. Si relacionamos esto con la memoria, vemos que debe ocurrir una modificación de la conducta del organismo debido a la experiencia, es decir, se producirán cambios en las sinapsis, tanto funcionales como anatómicos. En este caso podemos llegar a tener una potenciación sináptica durante horas o incluso días.

Varios estudios realizados en ratas y ratones han permitido identificar un conjunto de neuronas del hipocampo imprescindibles para la memorización. También se ha comprobado que, a diferencia de otras regiones del cerebro, existen células madre capaces de generar otras nuevas que establezcan conexiones sinápticas más sensibles a la LTP para nuevos recuerdos [9].

## 1.6 CONECTIVIDAD CEREBRAL

La conectividad cerebral estudia cómo están ligadas distintas unidades del sistema nervioso, ya sean neuronas individuales, poblaciones de éstas o regiones cerebrales segregadas. Tuvo sus orígenes en 1909, tras llamar la atención de Cajal y Brodmann, y se han incorporado numerosas definiciones desde entonces, haciendo referencia en principio a la anatomía de estas conexiones y añadiendo las características funcionales de los nodos en estudios posteriores. Así podemos diferenciar tres tipos de conectividad según el enlace establecido: la anatómica, la funcional y la efectiva [10].

La conectividad anatómica se refiere al estudio físico de las conexiones neuronales, describiendo qué partes están conectadas y los cables (sinapsis) que las unen. Si traducimos esto a una matriz cuadrada donde ambos ejes representan los distintos nodos que analizamos, podemos tener un valor ponderado para cada pareja de puntos o una gráfica binaria en la que marcamos únicamente qué conexiones anatómicas existen, como es el caso de la figura 1.5. Estos patrones de enlaces físicos son relativamente estables a escalas cortas de tiempo (segundos o minutos), pero más allá de estos intervalos, están sujetos a importantes cambios morfológicos y de plasticidad. Teniendo esto en cuenta, el buen conocimiento del sustrato anatómico es vital para el posterior estudio tanto funcional como efectivo, pues en última instancia es quien delimita las formas en las que pueden reconfigurarse las redes neuronales.

La conectividad funcional es un concepto estadístico en el cual, típicamente mediante medidas de correlación y coherencia, podemos cuantificar la información mutua  $I(X; Y)$  entre las series temporales de los eventos neurofisiológicos  $X$  e  $Y$  [11]. En otros términos, medimos la dependencia entre las dos variables. En contraste con la anatómica, la conectividad funcional es muy dependiente del tiempo, fluctuando a diferentes escalas, algunas tan rápidas como unas decenas de milisegundos. Dada la naturaleza simétrica de estas medidas, si exponemos nuevamente el ejemplo matricial de la figura 1.4, tendríamos representados los diferentes niveles de dependencia entre nodos. Estos estudios de conectividad funcional han permitido la modulación de los pesos sinápticos a la función sobre un mismo sustrato de conexiones físicas.

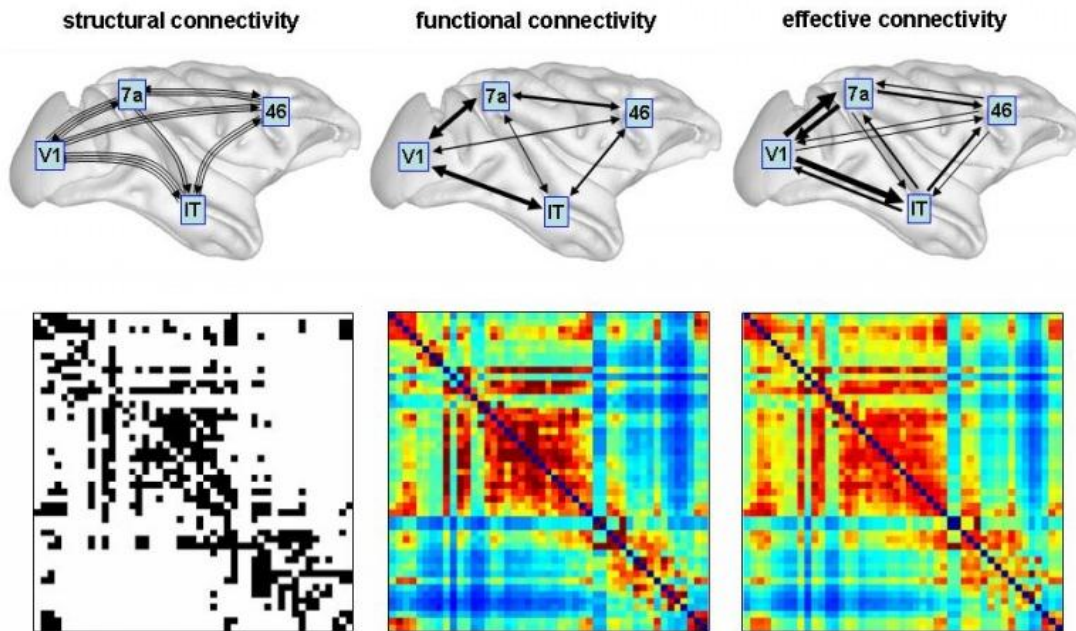


Figura 1.5: Modelos de conectividad cerebral [9].

La conectividad efectiva puede verse como la unión de conectividad estructural y la funcional, pues describe las interacciones causales, es decir, los efectos direccionales entre las distintas unidades neuronales. Dentro del marco de la teoría de la información, esta direccionalidad correspondería a la influencia que una red neuronal ejerce sobre otra ( $H(X|Y)$ ) y viceversa. En oposición a la conectividad funcional, es muy importante destacar que no es necesario encontrar simetría en estas medidas, pues  $H(X|Y) \neq H(Y|X)$ , como podemos comprobar en los ejemplos de la figura 1.5. Una representación intuitiva de la relación entre conectividad funcional y efectiva con la teoría de la información es la que aporta la figura 1.6.

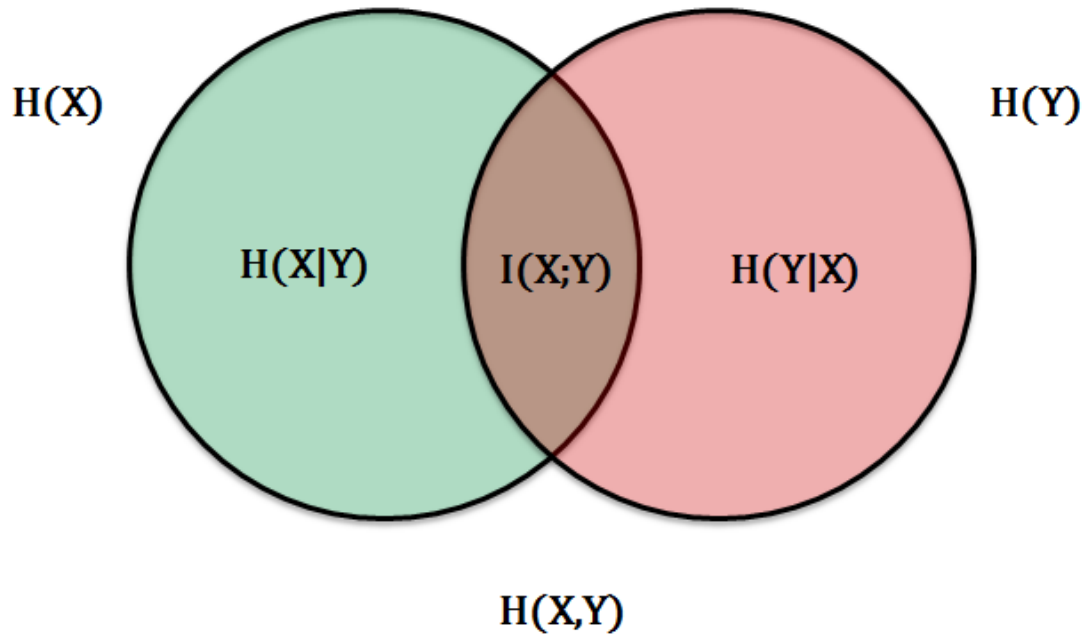


Figura 1.6: Diagrama de la teoría de la información.

## 1.7 TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD EFECTIVA

Durante el estudio de la conectividad efectiva se han propuesto numerosas técnicas para su análisis [12]. Algunas de ellas parten del hecho de que las causas deben preceder a los efectos en el tiempo, deduciendo así la conectividad a través del análisis de series temporales. Otras, sin embargo, se realizan utilizando modelos estadísticos que hacen suposiciones fundamentadas en la anatomía del cerebro, lo cual restringe las características de las redes que vayan a inferir a un subconjunto de regiones de interés que previamente se hayan seleccionado.

Como ejemplos de técnicas tenemos el caso de las interacciones psico-fisiológicas (PPI) [13], que, dada una serie temporal de referencia, calcula mapas de conectividad del cerebro completo del vóxel de referencia con respecto al resto de vóxeles de acuerdo con una ecuación de regresión. A principio de los noventa comenzó a usarse el modelado estructural de ecuaciones (SEM) [14], una técnica multivariante dirigida por hipótesis que está basada en un modelo estructural en el que se representan las hipótesis de las relaciones causales entre las variables. Sin embargo, otro enfoque para identificar regiones cerebrales altamente interactivas y su

direccionalidad implica el uso de información efectiva, una medida que utiliza un enfoque perturbacional para capturar el grado en el que dos regiones o sistemas cerebrales influyen causalmente entre sí [15]. Una técnica adicional, denominada transferencia de entropía [16], fue diseñada para detectar el intercambio dirigido de información entre dos sistemas, considerando los efectos del estado de un elemento sobre las probabilidades de transición de estado de otro elemento. Cabe destacar que la extracción de la causalidad a partir de los datos de estas series temporales es sensible a decisiones de tipo técnico, como pueden ser la elección de la velocidad de muestreo o la amplitud de la ventana temporal.

Además de las técnicas mencionadas, existen otras dos que, debido a su gran frecuencia en este campo, son consideradas de especial interés [17]. Por un lado, el modelo dinámico causal (DCM) para datos de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) fue introducido por Friston, Harrison y Penny en 2003 [18] y su idea básica es emplear una ecuación de estado bilineal para modelar un sistema cognitivo a nivel neuronal, y con este planteamiento la dinámica neuronal modelada se transforma en señales BOLD (*Blood Oxygen Level-Dependent Contrast*) específicas de una región mediante un modelo hemodinámico predictivo. Aunque se han implementado tipos de DCM de diversas formas, todos comparten cuatro características: (i) la dinámica neuronal oculta es descrita mediante ecuaciones diferenciales; (ii) está basado en el concepto de la teoría de control de la causalidad, que describe cómo la dinámica en una población neuronal causa la dinámica en otras poblaciones, y cómo estas interacciones son moduladas por perturbaciones experimentales controladas; (iii) el modelo de ajuste se basa en los principios Bayesianos, proporcionando estimaciones posteriores de los parámetros; y (iv) la meta central del DCM no es decidir si una condición experimental provocó un efecto, sino comparar la plausibilidad relativa de los mecanismos neurofisiológicos que puedan haber causado un efecto establecido. El DCM es el único enfoque en el que la unión entre los modelos de dinámica neuronal y los modelos predictivos biofísicos se convierte en un componente necesario.

Por otro lado tenemos la aplicación de la G-causalidad, introducida por primera vez como modelo de conectividad cerebral por Goebel en el 2003 [19], y basada en la

teoría de la causalidad de Granger (CG) [20] por la cual, dadas dos series temporales  $x$  e  $y$ , se considera que  $y$  G-causa  $x$  si valores pasados de  $x$  junto a valores pasados de  $y$  realizan una mejor predicción de su dinámica que si utilizamos únicamente datos anteriores de  $x$ . La principal diferencia frente a DCM es que no requiere de tantas hipótesis previas, no obstante, debe existir un equilibrio entre cuánto conozco (hipótesis) y cuánto genera mi modelo. En otros términos, asumir demasiadas características resta libertad a los modelos, mientras que uno muy complejo no sirve de nada sin una justificación rígida.

Con todas estas técnicas no pretendemos buscar el modelo “verdadero”. Generalmente, ninguno será “cierto” o “falso” en sentido absoluto, simplemente tratarán de desvelar mecanismos particulares que no son visibles de otra forma. Como dice la famosa cita de Box y Draper [21], “Esencialmente todos los modelos son incorrectos, pero algunos son de utilidad”. No vamos a encontrar pues, la solución final de un problema, sino que añadiremos conocimientos sobre un tema, por ello, los modelos anteriores no darán el mismo resultado ante un estudio, sino que se complementarán, aportando o no información nueva cada uno.

## **1.8 USO DE ANIMALES EN EL ESTUDIO DEL CEREBRO**

La experimentación con animales se basa en el uso de organismos modelo que sustituyan al ser humano en los distintos estudios neurocientíficos que supongan un peligro para el sujeto bajo estudio. Dada la gran similitud que tenemos con distintas especies, como el mono o la rata, con los que compartimos el 99% de los genes, podemos extrapolar los resultados adquiridos en ellos. Por ello, debemos agradecer a todos los animales que han formado parte en algún experimento, pues han permitido ampliar en gran medida el conocimiento que tenemos sobre el cerebro.

Aunque es un tema con numerosos opositores, es necesaria esta experimentación, no sólo por el bien del ser humano, sino porque también hay una mejoría en la calidad de vida que podemos ofrecer a los animales si conocemos mejor sus enfermedades. No obstante, esto no nos da derecho a hacer cuanto sea necesario por el bien de la ciencia, y siempre debemos asegurar unos mínimos morales cuando



usemos sujetos vivos, tales como una vida en un entorno lo más agradable posible, estudios lo más indoloros posibles y siempre la mayor explotación posible de las pruebas realizadas sobre ellos. Por ello, aprovechamos la oportunidad de denunciar todos aquellos abusos que se cometan, pues todo ser vivo es un bien preciado que debemos respetar.

## 2. OBJETIVOS

---

Una vez introducido el contexto en el que se elabora este estudio y destacando los trabajos de investigación previos en lo respectivo a la conectividad funcional dentro del hipocampo, es necesario abordar con nuevas formas este campo y complementar la información con sistemas de conectividad efectiva.

Dado que todos los estudios y técnicas en este ámbito son muy recientes y poco conocidos, un primer objetivo de este Proyecto Fin de Carrera será el estudio de distintas herramientas para el cálculo de la causalidad de Granger en un entorno artificial y controlado. De este modo podremos identificar sus utilidades y deficiencias.

Una vez dominado el punto anterior podremos plantear, como segundo objetivo, la aplicación de las mismas herramientas a registros electrofisiológicos intracerebrales de los que disponemos, tanto bilaterales como ipsilaterales y, adicionalmente, también a aquellos provenientes de un análisis de componentes independientes (ICA) previo. A partir de estos resultados, podremos compararlos con la información conocida de la conectividad anatómica y funcional y complementarlos cuanto sea posible.

Haciendo especial hincapié en la direccionalidad de las conexiones encontradas, marcamos como tercer objetivo el estudio de la simetría de los circuitos neuronales en el hipocampo y buscaremos introducir, además, unos primeros conceptos en los cuales puedan basarse investigaciones posteriores.

# 3. MATERIALES

---

En este apartado describiremos los distintos materiales, tanto dispositivos *hardware* como *software*, empleados en la realización del proyecto, desde la adquisición de los datos hasta su procesado.

## 3.1 INSTRUMENTOS *HARDWARE*

### 3.1.1 ELECTRODO MICHIGAN

El principal problema entre neuronas y electrodos es que las células inmunitarias residentes detectan al dispositivo intruso y lo atacan, causando una inflamación del tejido cerebral y bloqueando la comunicación. Esto es lo que pretende solucionar el electrodo Michigan.

Los multielectrodos utilizados son de silicio tipo Michigan de la casa Neuronexus Technologies. Disponen de un diámetro aproximado de siete micras y tienen 32 contactos de iridio equiespaciados  $100\mu\text{m}$ , dando la posibilidad de tener electrónica integrada dentro del mismo electrodo, eliminando la necesidad de cables. Todo ello lo hacen ideal para la adquisición de señales en múltiples áreas y con la menor cantidad de daño cerebral posible. Además, presenta otras ventajas como su capacidad de fabricación en serie y su uso satisfactorio en estudios previos sobre animales anestesiados.

### 3.1.2 SISTEMA DE REGISTRO MULTICANAL PGA64

El PGA64 Multichannel Systems es un amplificador de ganancia programable (PGA) junto a un filtro paso banda ajustable, que dispone de 64 canales tanto de entrada como de salida. Permite una amplificación desde 10 hasta 5000 para cada canal de manera muy sencilla, ajustándose en función del tipo de señal de entrada.

En nuestro caso, trabajamos con señales de no más de 300 Hz, suficientemente lentas para los filtrados del PGA. Igualmente, la casa Multichannel Systems MCS dispone de amplificadores entre 0.1 Hz y 10K Hz, adaptándose a las necesidades del

usuario. Además, cabe mencionar la capacidad de mostrar la señal original a la salida, de modo que podremos ver los estragos del filtrado para evaluar la distorsión.

### 3.1.3 MC\_CARD HARDWARE

Es un conversor A/D, nuevamente de la casa Multichannel Systems, que transforma la entrada analógica en un flujo digital en tiempo real con tasa de muestreo de hasta 50 KHz para todos los canales de entrada. Configuramos el rango del voltaje de entrada de  $\pm 400$  mV a  $\pm 4$  V y la tasa de muestreo con el software del programa MC\_Rack.

### 3.1.4 GENERADOR DE PULSOS

Utilizamos un generador STG2004 de la serie 2000 de Multichannel Systems (STG200X) como estimulador a tiempo real. Dispone de una longitud de estímulo no limitada y éstos son fácilmente modificables durante el experimento. Las ondas (de corriente y voltaje), que pueden ser diseñadas en un programa o importadas desde un documento externo, son convertidas por el generador de estímulos en pulsos y son enviados a los electrodos de estimulación. Las unidades de aislamiento del estímulo para cada canal están integradas en el instrumento, de modo que cada canal está aislado ópticamente. Destacar también que este generador consta de cuatro canales de estimulación independientes que pueden ser disparados por pulsos TTL externos, además de disponer de un software que permite su programación en múltiples lenguajes como Labview, C++ o Visual Basic.

## 3.2 HERRAMIENTAS SOFTWARE

Como comentábamos en la introducción, para la neurociencia, el uso de algoritmos informáticos de elevada capacidad de cómputo ha permitido una gran mejoría en los modelos establecidos dentro de este campo, además de la colaboración de personal físico y matemático junto a neurólogos.

La herramienta informática en la que se ha basado este proyecto es MATLAB, un entorno de programación para el desarrollo de algoritmos y análisis de datos. Dada

su gran capacidad y su relativa sencillez, es muy usado para aplicaciones de tratamiento digital de señales, imágenes y audio, tanto de sistemas físicos como biológicos. Además, ha llegado a ser el estándar de la computación científica en el campo de la neurociencia.

No obstante, al igual que cualquier lenguaje de alto nivel, posee sus mismos inconvenientes, reduciendo las optimizaciones que pueden hacerse a un nivel más bajo, tanto para tiempos de cómputo como sistemas de gestión de variables. Bien es cierto que este tipo de modificaciones requieren de un programador experimentado, lo cual no es la intención de MATLAB.

Por último, mencionar los paquetes de herramientas para MATLAB que hemos utilizado en este proyecto. Por un lado, el *GCCA toolbox (Granger Causal Connectivity Analysis)* de Anil K. Seth [22] para el estudio temporal de la causalidad de Granger. Por otro, el *eMVAR toolbox (Extended Multivariate Autoregressive Modelling)* [23] basado en los métodos de Faes y Nollo [24], y el *EEGLAB* [25, 26], ambos utilizados en el análisis frecuencial de nuestros registros.

### **3.3 SUJETOS Y ANESTESIA**

Los sujetos empleados en nuestro proyecto han sido ratas de la especie Sprague Dawley, generada en Wisconsin y difundida a partir de 1980 por Harlan Sprague Dawley. Se caracteriza por ser una rata de amplio uso en la biomedicina, albina, de gran mansedumbre y muy fácil manipulación.

Como anestesia, nos valemos del frecuentemente utilizado uretano, capaz de proporcionar inmovilidad para procedimientos quirúrgicos de gran duración con una sola inyección, además de producir los mínimos cambios posibles en la circulación y respiración, muy importante para la veracidad de los experimentos realizados.

# 4. METODOLOGÍA

---

A continuación, expondremos los distintos métodos empleados en este proyecto. Por un lado los diferentes registros, y por otro la formulación matemática en la que nos basamos.

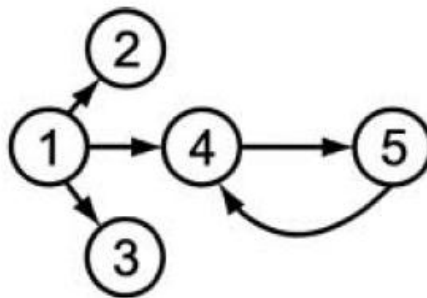
## 4.1 REGISTROS

### 4.1.1 REGISTROS ARTIFICIALES

Para el estudio previo de las distintas técnicas hemos requerido de un entorno controlado, en el cual los datos que usamos son generados mediante el modelo propuesto por Baccalá y Sameshima [27]:

$$\begin{aligned}x_1(n) &= 0.95\sqrt{2}x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + w_1(n) \\x_2(n) &= 0.5x_1(n-2) + w_2(n) \\x_3(n) &= -0.4x_1(n-3) + w_3(n) \\x_4(n) &= -0.5x_1(n-2) + 0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + w_4(n) \\x_5(n) &= -0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + w_5(n)\end{aligned}\tag{1}$$

Donde  $w_1 - w_5$  son procesos blancos, incorrelados, de media cero y con varianzas idénticas.



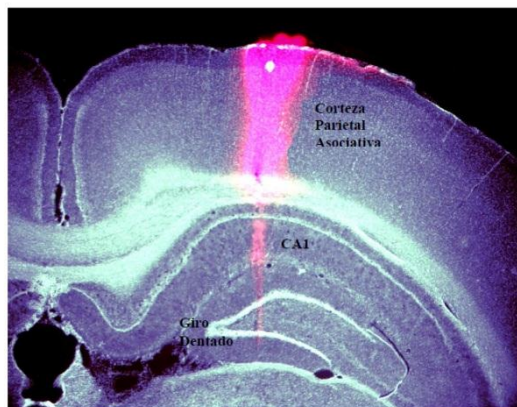
**Figura 4.1: Diagrama de influencia mutua, correspondiente al modelo propuesto [26]**

En la estructura de interconexión resumen mostrada en la figura 4.1, la señal se propaga desde una fuente oscilante  $x_1(n)$  hasta  $x_2(n)$  e independientemente de  $x_3(n)$ . A su vez,  $x_1(n)$  acoplaría a lo que debería ser otro oscilador independiente formado por  $x_4(n)$  y  $x_5(n)$ , de no estar ligado a  $x_1(n)$ .

#### 4.1.2 IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS Y REGISTRO DE LOS DATOS

Todos los protocolos experimentales utilizados en este estudio fueron aprobados por el Comité Ético del Instituto de Neurociencias del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y cumplieron la normativa española (R.D. 53/2013) y de la Comunidad Europea (2010/62/UE) sobre cuidado y gestión de animales de experimentación.

Los electrodos de iridio han sido implantados en la vía perforante medial para la estimulación del giro dentado y del hipocampo, de tal manera que el electrodo más distal se localiza en la hoja ventral del giro dentado. Para el procedimiento quirúrgico de inserción, bañamos en primer lugar el dispositivo con un colorante fluorescente (Dil) que permite visualizar la correcta posición (figura 4.2) y así, mediante los procedimientos estándar, ubicar los electrodos en el tejido.



**Figura 4.2: Cortes histológicos demostrando la posición de los electrodos [5].**

La LTP fue inducida por estimulación a alta frecuencia en la vía perforante con episodios de seis trenes de pulsos (cada tren liberaba a 200 Hz y permanecía 40 ms con cuatro pulsos por tren y con los trenes liberando cada 10 segundos).

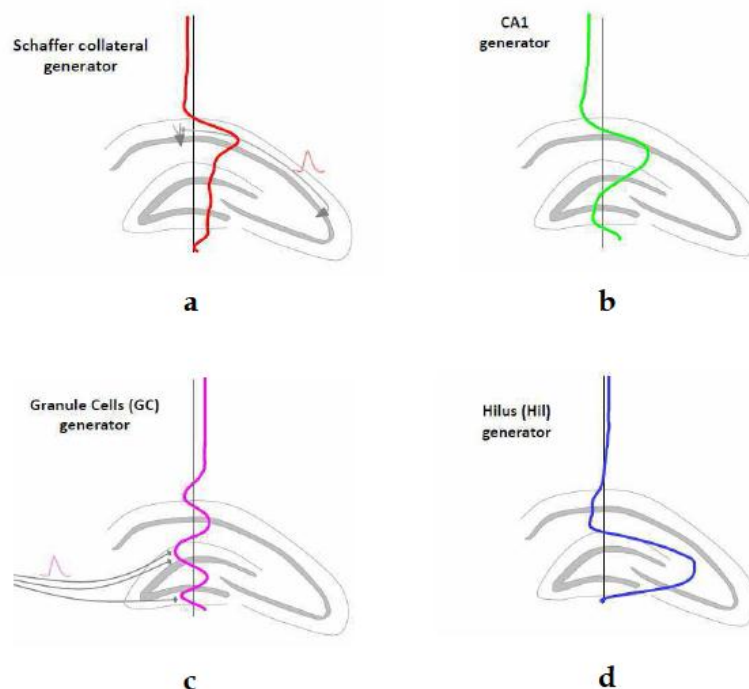
Para obtener los potenciales de campo locales, se registró 20 minutos antes de inducir la LTP (etapa de control), 20 minutos tras inducir la LTP (etapa LTP) y 20 minutos pasadas 3 horas tras la inducción de la LTP (etapa LTP+3h) [21]. A partir de ellos, conformamos los archivos “multicondición” con los que trabajamos, conteniendo fragmentos convenientemente seleccionados de todas las etapas.

### 4.1.3 ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

Cuando realizamos diferentes registros de señales, estos datos contienen mediciones de un conjunto finito de actividades separadas y superpuestas, tanto en el espacio como en el tiempo, que pueden ser generadas por el cuerpo o bien ser artefactos de cualquier tipo. El Análisis de Componentes Independientes nos permite extraer las señales individuales dentro de esa mezcla. Para ello, utiliza un conjunto de datos multivariantes para definir un modelo de los datos observados.

En nuestro caso, este análisis nos permite extraer los componentes independientes de los potenciales de campo registrados, quedándonos con las cuatro de mayor varianza, pues presentan mayor información ya que son elementos precisos del hipocampo.

La primera componente se corresponde con los axones que mandan las neuronas piramidales de CA3 a las neuronas piramidales de CA1 (Generador Schaffer colateral), la segunda con la oscilación theta dominante en el radiado de CA1 (Generador de CA1), la tercera con la Vía Perforante (Generador Granule Cells) y la cuarta con el Hilus del Giro Dentado (Generador Hilus) (Ver figura 4.3).



**Figura 4.3: Loadings de las componentes independientes que señalan las correspondencias anatómicas de las mismas. Generador Schaffer colateral (a), generador CA1 (b), generador de las células granulares (c) y generador de Hilus (d) [28]**



En la figura 4.4 presentamos un esquema muy simple del circuito neuronal del hipocampo, con los orígenes de las distintas componentes independientes y sus conexiones, bien conocidas por estudios anteriores. Éste será nuestra base sobre la que representaremos los enlaces que obtengamos en nuestro estudio.

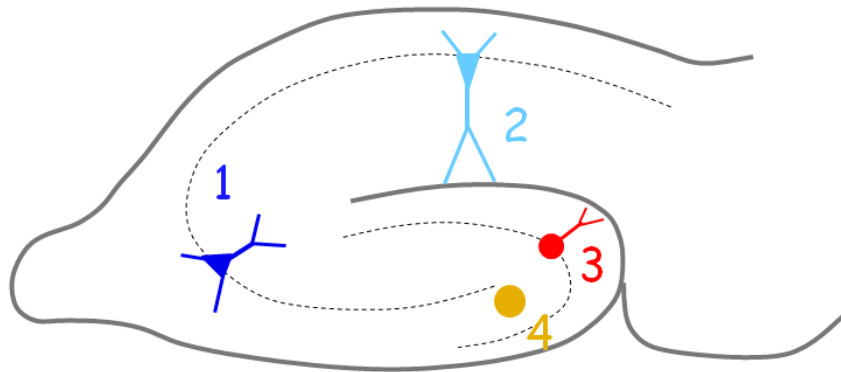


Figura 4.4: Circuito neuronal del hipocampo con el origen de las componentes independientes.

## 4.2 CAUSALIDAD DE GRANGER

En este apartado abordaremos los elementos matemáticos esenciales de la Causalidad de Granger [29], la teoría básica sobre la que se sustenta nuestro proyecto. Para ello, comenzaremos con su definición general, para después indagar en sus aspectos tanto temporales como frecuenciales y, finalmente, ver cómo estimar estos modelos.

### 4.2.1 DEFINICIÓN

La causalidad de Granger es un concepto estadístico basado en la predicción, según el cual, si una señal  $X$  “G-causa” una señal  $Y$ , entonces valores anteriores de  $X$  ayudan a predecir  $Y$ , además de la información contenida en el pasado de  $Y$ . Su formulación matemática está basada en modelos de regresión lineal de procesos estocásticos, existiendo extensiones más complejas para casos no lineales.

Para la definición básica de causalidad de Granger supongamos que tenemos tres términos  $X(t)$ ,  $Y(t)$  y  $Z(t)$  y que intentamos predecir  $X(t+1)$  a partir de datos pasados de  $X(t)$  y  $Z(t)$ . Luego hacemos lo mismo, pero incluyendo, además, datos

pasados de  $Y(t)$ . Si en el segundo caso, las predicciones son más satisfactorias, entonces podemos decir que  $Y(t)$  puede G-causar  $X(t)$ .

La definición se apoya fuertemente en la idea de que la causa se produce antes que el efecto, que es la base de la mayoría, pero no todas, las definiciones de causalidad. Además, algunas implicaciones son la posibilidad de que una variable  $Y$  G-cause  $X$  y que  $X$  G-cause  $Y$ , siendo un sistema de retroalimentación.

#### 4.2.2 DOMINIO TEMPORAL

Como ya hemos mencionado, la causalidad de Granger se calcula mediante modelos regresivos lineales. Si consideramos dos procesos estocásticos  $X$  e  $Y$ , la representación autorregresiva de cada uno sería:

$$\begin{aligned} X(t) &= \sum_{j=1}^p A_{1j}X(t-j) + \varepsilon_1(t) \\ Y(t) &= \sum_{j=1}^p A_{2j}Y(t-j) + \mu_1(t) \end{aligned} \tag{2}$$

Si los agrupamos en un modelo bivariable:

$$\begin{aligned} X(t) &= \sum_{j=1}^p A_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12j}Y(t-j) + \varepsilon_2(t) \\ Y(t) &= \sum_{j=1}^p A_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22j}Y(t-j) + \mu_2(t) \end{aligned} \tag{3}$$

Donde  $p$  es el número máximo de observaciones anteriores incluidas en el modelo (el orden del modelo), la matriz  $A$  contiene los coeficientes (las contribuciones de cada observación) y  $\varepsilon$  y  $\mu$  son el residuo (error de predicción) de cada serie de tiempos.

La matriz de covarianzas quedaría de la siguiente forma:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_2 & \mathbb{Q}_2 \\ \mathbb{Q}_2 & \Gamma_2 \end{pmatrix} \tag{4}$$

Con  $\Sigma = \text{var}(\varepsilon)$ ,  $T = \text{var}(\mu)$  y  $\mathcal{Q} = \text{cov}(\varepsilon, \mu)$ ;

Si X e Y son independientes, entonces  $A_{12j}$  y  $A_{21j}$  deberían ser cero,  $\mathcal{Q}_2 = 0$ , además de  $\Sigma_1 = \Sigma_2$  y  $T_1 = T_2$ , con  $\Sigma = \text{var}(\varepsilon)$  y  $T = \text{var}(\mu)$ . Definimos así la total interdependencia entre X e Y como

$$F_{X,Y} = \ln \frac{\Sigma_1 T_1}{|\Sigma|} \quad (5)$$

Si  $\Sigma_2$  es menor que  $\Sigma_1$  con sentido estadístico, entonces decimos que Y tiene influencia causal sobre X. Podemos cuantificar esta influencia causal mediante:

$$F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2} \quad (6)$$

Y lo mismo en el otro sentido:

$$F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{T_1}{T_2} \quad (7)$$

No obstante, es posible que la interdependencia entre X e Y no quede completamente explicada mediante estas interacciones. El resto es capturado por  $\mathcal{Q}_2$  y llamamos causalidad instantánea a:

$$F_{X \cdot Y} = \ln \frac{\Sigma_2 T_2}{|\Sigma|} \quad (8)$$

Ahora sí podemos agruparlo todo en una definición completa de interdependencia.

$$F_{X,Y} = F_{X \rightarrow Y} + F_{Y \rightarrow X} + F_{X \cdot Y} \quad (9)$$

Es fácil generalizar al caso multivariable, en el cual la G-causalidad de Y sobre X es comprobada junto a variables adicionales. En este caso, Y G-causa X si conociendo Y reducimos la varianza del error de predicción de X cuando el resto de variables están también incluidas en el modelo de regresión. No obstante, habría que redefinir la influencia causal, al estar ahora condicionada por otros procesos.

Si extendemos nuestro problema anterior añadiendo una nueva variable, aparece inmediatamente una limitación que antes no estaba. Supongamos el ejemplo de la figura 4.5:



**Figura 4.5: Dos patrones distintos de modelos trivariados**

Un modelo a pares sería incapaz de distinguir ambos casos, pues no sabría si la relación entre X e Y es directa como vemos a la izquierda o si está mediada por Z, al igual que en la figura derecha.

Para resolverlo, analicemos primero la representación autorregresiva de X y Z:

$$\begin{aligned}
 X(t) &= \sum_{j=1}^p A_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12j}Z(t-j) + \varepsilon_3(t) \\
 Z(t) &= \sum_{j=1}^p A_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22j}Z(t-j) + \mu_3(t)
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

La matriz de covarianzas sería:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_3 & \mathbf{0}_3 \\ \mathbf{0}_3 & \mathbf{T}_3 \end{pmatrix}
 \tag{11}$$

Ahora juntamos los tres procesos en el mismo modelo, quedando:

$$\begin{aligned}
X(t) &= \sum_{j=1}^p A_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{13j}Z(t-j) + \varepsilon_4(t) \\
Y(t) &= \sum_{j=1}^p A_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{23j}Z(t-j) + \mu_4(t) \\
Z(t) &= \sum_{j=1}^p A_{31j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{32j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{33j}Z(t-j) + \gamma_4(t)
\end{aligned} \tag{12}$$

Donde la matriz de covarianzas de los términos de ruido es:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{xx} & \Sigma_{xy} & \Sigma_{xz} \\ \Sigma_{yx} & \Sigma_{yy} & \Sigma_{yz} \\ \Sigma_{zx} & \Sigma_{zy} & \Sigma_{zz} \end{pmatrix} \tag{13}$$

Así podemos definir finalmente la causalidad de Granger desde Y hasta X condicionada por Z como:

$$F_{Y \rightarrow X|Z} = \ln \frac{\Sigma_3}{\Sigma_{xx}} \tag{14}$$

El significado de esta definición es claro. Cuando la influencia causal desde Y hasta X es completamente mediada por Z (figura 4.4, derecha)  $A_{12}$  es cero, implicando que  $\Sigma_{xx} = \Sigma_3$  y, por tanto, no hay interferencia causal entre ambas.

### 4.2.3 DOMINIO FRECUENCIAL

Antes de estudiar la causalidad de Granger en el dominio frecuencial vamos a ver una serie de definiciones que iremos dando forma conforme avancemos el análisis [24]:

- **Causalidad directa** desde  $y_j$  hasta  $y_i$  ( $y_j \rightarrow y_i$ ) existe si la predicción de  $y_i(n)$  basada en las muestras anteriores de todos los canales  $y_m$ , con  $m=1, \dots, M$  y siendo  $M$  el número de registros, es mejor que si utilizamos todos menos  $y_j$ .
- **Causalidad** desde  $y_j$  hasta  $y_i$  ( $y_j \Rightarrow y_i$ ) existe si hay una cascada de relaciones causales directas  $y_j \rightarrow y_m \dots \rightarrow y_i$  para al menos un valor de  $m$  del conjunto  $(1, \dots, M)$ . Si  $m=i$  o  $m=j$ , la causalidad se reduce a causalidad directa, en otros términos, estamos incluyendo en el análisis las conexiones indirectas.

- **Causalidad directa extendida** desde  $y_j$  hasta  $y_i$  ( $y_j \text{ --}'> y_i$ ) tiene el mismo significado que la causalidad directa, pero incluyendo tanto las muestras anteriores como las instantáneas. Es decir, consideramos  $y_j(n)$  para predecir  $y_i(n)$ .
- **Causalidad extendida** desde  $y_j$  hasta  $y_i$  ( $y_j \text{ --}'> y_i$ ) es también una ampliación del concepto de causalidad para una cascada de causalidades directas extendidas.
- **Acoplamiento directo** entre  $y_j$  con  $y_i$  ( $y_j \text{ --}> y_i$ ) existe si tenemos tanto  $y_j \text{ --}> y_m$  como  $y_i \text{ --}> y_m$ , pudiendo ser  $m=i$  o  $m=j$ . Dos procesos están considerados directamente acoplados cuando causan directamente un tercer proceso.
- **Acoplamiento** entre  $y_j$  con  $y_i$  ( $y_j \text{ --}<=> y_i$ ) existe si tenemos tanto  $y_m \text{ --}> y_j$  como  $y_m \text{ --}> y_i$ , pudiendo ser, al igual que antes,  $m=i$  o  $m=j$ . Hay acoplamiento entre dos procesos si ambos están causados por un tercero común.

Un proceso multivariable  $X(t)$  puede representarse como la salida de un filtro lineal con desplazamiento invariante:

$$X(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} H(j)U(t-j) \quad (15)$$

Donde  $U(t)$  es un vector de  $M$  procesos de entrada y media cero, y  $H(j)$  es la matriz de respuesta al impulso del filtro  $M \times M$ . Un caso particular es el modelo autorregresivo multivariable (MVAR) visto anteriormente:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A_j X(t-j) + \varepsilon(t) \quad (16)$$

A partir de ambos podemos obtener la representación frecuencial mediante la transformada de Fourier:

$$X(f) = H(f)U(f) \quad (17)$$

$$X(f) = A(f)X(f) + E(f)$$

Comparando las dos, es sencillo ver que los vectores y las matrices de transferencia están ligados por:

$$H(f) = [I - A(f)]^{-1} \quad (18)$$

Esta relación es útil para mostrar la conexión entre la matriz de densidad espectral  $S(f)$  y su inversa  $P(f)$ :

$$S(f) = H(f)\Sigma H^H(f) \quad (19)$$

Donde el superíndice H denota la matriz compleja conjugada y traspuesta.

En analogía con las definiciones en el dominio temporal, la matriz espectral y su inversa nos permiten obtener medidas frecuenciales de acoplamiento y acoplamiento directo, a través de las funciones de **coherencia (Coh)** y la **coherencia parcial (PCoh)** respectivamente [30]:

$$\Gamma_{ij}(f) = \frac{S_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)S_{jj}(f)}}, \quad \Pi_{ij}(f) = \frac{P_{ij}(f)}{\sqrt{P_{ii}(f)P_{jj}(f)}} \quad (20)$$

Específicamente, la magnitud cuadrada Coh  $|\Gamma_{ij}(f)|^2$  mide la fuerza de la interacción lineal entre el proceso  $y_i$  y el  $y_j$  en función de la frecuencia, mientras que el cuadrado PCoh  $|\Pi_{ij}(f)|^2$  mide la interacción directa entre ambos tras sustraer el efecto del resto de procesos. Hacemos hincapié en que, debido a la simetría de estas medidas, no nos proporcionan información de la causalidad.

Si asumimos que los ruidos blancos de entrada están incorrelados, su covarianza se reduce a la matriz diagonal  $\Sigma = \text{diag}(\sigma_m^2)$ , y su inversa a la matriz  $\Sigma^{-1} = \text{diag}(1/\sigma_m^2)$ . En este caso específico, podemos factorizar (19) en:

$$S_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \sigma_m^2 H_{im}(f) H_{jm}^*(f), \quad P_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} \bar{A}_{mi}^*(f) \bar{A}_{mj}(f) \quad (21)$$

La utilidad de esto está en el hecho de que permiten descomponer las medidas de dominio de frecuencia de acoplamiento y acoplamiento directo previamente definidos en términos que permiten obtener la información direccional de un proceso a otro. Sustituyendo, la Coh se puede factorizar como:

$$\Gamma_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{\sigma_m H_{im}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)}} \frac{\sigma_m H_{jm}^*(f)}{\sqrt{S_{jj}(f)}} \quad (22)$$

Donde el último término contiene la denominada **coherencia directa (DC)**, definida como [31]:

$$\gamma_{ij}(f) = \frac{\sigma_j H_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \sigma_m^2 |H_{im}(f)|^2}} \quad (23)$$

De manera similar a la anterior, podemos descomponer la PCoh en:

$$\Pi_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{\frac{1}{\sigma_m} \bar{A}_{mj}(f)}{\sqrt{P_{jj}(f)}} \frac{\frac{1}{\sigma_m} \bar{A}_{mi}^*(f)}{\sqrt{P_{ii}(f)}} \quad (24)$$

Donde el último término contiene la **coherencia directa parcial (PDC)**, definida como [32]:

$$\pi_{ij}(f) = \frac{\frac{1}{\sigma_i} \bar{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} |\bar{A}_{mj}(f)|^2}} \quad (25)$$

La PDC extrae la información direccional de la PCoh, y es una medida de la interacción directa ocurrida desde  $y_j$  hasta  $y_i$  a una frecuencia determinada.

La DC tiene una interpretación física significativa ya que mide la causalidad como la cantidad de potencia de la señal transferida desde un proceso a otro, pero no puede distinguir entre los efectos causales directos e indirectos medidos en el dominio



de la frecuencia. Por el contrario, la PDC refleja claramente las interacciones subyacentes, ya que proporciona una representación de uno a uno de la causalidad directa, pero apenas es útil como una medida cuantitativa, pues su magnitud mide el flujo de información a través de los elementos de la matriz espectral inversa (que no encuentran fácil interpretación en términos de la densidad espectral de potencia).

El problema de la representación de un modelo MVAR es que no describe las correlaciones entre retardos cero. Despreciar los efectos instantáneos implica que cualquier correlación retardo-cero entre los procesos, se traduce en una correlación entre las entradas del modelo [33]. Como resultado, la matriz de covarianza de entrada  $\Sigma = \text{Cov}(u(n))$  no es diagonal. Esto contradice la suposición que hicimos para la factorización en (21), luego tener en cuenta estas interacciones puede ser determinante para la estimación de DC y PDC.

#### 4.2.4 ESTIMACIÓN DEL MODELO AUTORREGRESIVO

Para obtener el orden del modelo  $p$  correcto, normalmente se minimiza el criterio de información de Akaike (AIC), definido como [34]:

$$\text{AIC}(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{2pn^2}{T} \quad (26)$$

Donde  $T$  es el número total de puntos y  $n$  las variables introducidas en el modelo. Representado como una función de  $p$ , el orden del modelo será aquel en el que se alcance el punto mínimo de la función.

Es frecuente que el número de datos neurobiológicos  $T$  sea muy grande, ello intenta ser compensado con el criterio de información Bayesiano (BIC), definido como [35]:

$$\text{BIC}(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{\ln(T)pn^2}{T} \quad (27)$$

Cabe destacar la probabilidad de no encontrar un mínimo claro en ninguno de ambos criterios, caso en el que escogemos el valor más bajo cuya pendiente sea

cercana a cero. También se pueden evaluar los cambios en el modelo con varias iteraciones buscando el punto de menor variación entre ellas.

Nuestro modelo final lo obtendremos mediante una ventana desplazada, avanzando de tal forma que, entre una ventana y la anterior, haya un solape del 99%, escogiendo los resultados más altos de entre todas ellas. Para optimizar su tamaño es recomendable tener, al menos, 10 veces más datos que número de parámetros libres [36]:

$$W \geq 10 \left( \frac{pM^2}{N} \right) \quad (28)$$

Donde  $M$  es el número de variables en el modelo,  $p$  el orden y  $N$  la cantidad de *trials* de un mismo experimento, es decir, registros con un mismo comportamiento, típicamente varias respuestas a un mismo estímulo.

En nuestro caso, trabajaremos con 4 variables o nodos distintos cuando analicemos componentes independientes ipsilaterales y con 8 si incluimos ambos lados en el modelo. Lo cual, para una frecuencia de 2500 Hz y un único *trial*, supone una ventana mayor de 2 y 9 segundos respectivamente. Puesto que, tras aplicar los métodos con distintos tamaños, siempre del orden de segundos, no hemos obtenido resultados con cambios significativos, y con el fin de unificar todas las soluciones bajo unos mismos parámetros, escogeremos una ventana de 10 segundos.

No obstante, cuando estudiemos los datos completos del microelectrodo tendremos modelos en los que se introducen 32 ó 64 variables, según si es ipsilateral o bilateral, lo cual hace que, si seguimos el mismo consejo de (28) para la ventana, necesitaríamos tamaños de, aproximadamente, 150 y 600 segundos respectivamente. Al ser tamaños inalcanzables y muy alejados del máximo que podríamos tener, decidimos mantener la ventana en 10 segundos pues, a pesar de la posibilidad de no capturar correctamente toda la información, podemos comparar los modelos con otros estudios funcionales de los mismos registros.

Finalmente, los distintos modelos frecuenciales se harán dentro de la banda 1-30 Hz, por ser aquella con mayor actividad de las ondas cerebrales. Además, diferenciaremos dos soluciones, una con el valor medio dentro de toda la banda y otra con el máximo de coherencia, que aparecerá a una frecuencia determinada.

#### 4.2.5 VALIDACIÓN

Para evaluar la veracidad de nuestro modelo podremos medir tres parámetros distintos: consistencia, estabilidad y blancura. El primero de ellos trata de ver qué fracción de la estructura de correlación de los datos originales es capturado por nuestro modelo. Tanto para los conjuntos de datos reales y simulados, calculamos todas las correlaciones cruzadas y autocorrelaciones entre todas las variables. Siendo  $R_r$  y  $R_s$  las matrices de correlación vectorizadas de los datos reales y simulados respectivamente, el porcentaje de consistencia viene dado por [37]:

$$C = \left(1 - \frac{|R_s - R_r|}{|R_r|}\right) \times 100 \quad (29)$$

Un valor de consistencia cercano al 100% indica que el modelo generado tiene una estructura altamente correlacionada con la original. Para el estudio, pondremos un umbral en 80% [17], por debajo del cual consideraremos no consistente el modelo.

La estabilidad de un modelo se refiere a si diverge o no a infinito. Ello se puede observar si todos los valores propios de  $A$  tienen un módulo menor que uno [38]. Otra forma de hacer lo mismo, que será la utilizada, es ver si el logaritmo de los valores es menor que cero.

Si hemos modelado adecuadamente los datos, los residuos deben ser pequeños y no correlacionados. Una estructura correlacionada en el ruido implica que queda información en los datos que no ha sido descrita por nuestro modelo. Para comprobar esta blancura del residuo disponemos de dos test. En primer lugar, la función de autocorrelación (ACF) es una prueba de gran popularidad por su sencillez, no obstante, se aplica a los coeficientes individuales (modelos univariantes) y puede ser engañosa

cuando se consideran los coeficientes de un modelo multivariado como grupo. En segundo lugar, las pruebas de baúl o *Portmanteau Test* [39] permiten especificar claramente la hipótesis nula, pero puede ser excesivamente conservadora, llevándonos a rechazar la hipótesis nula de residuos blancos, incluso cuando el modelo es el apropiado.

Nuestros resultados han superado todos los test, a excepción de la prueba de *portmanteau*, sólo alcanzable con los registros artificiales. No obstante, al no cumplir este último requisito bajo ninguna de las condiciones de trabajo aplicadas (tamaño de ventana y orden), realizamos una convergencia de modelos bajo distintos algoritmos de generación de modelos autorregresivos, obteniendo una gran similitud entre ellos. Todas las pruebas han sido realizadas mediante el método de mínimos cuadrados estándar del *toolbox eMVAR*.

Esta convergencia de algoritmos nos permite asegurar que, pese a la posibilidad de no tener un modelo que extraiga toda la información de los datos, sí que sacamos toda la capacidad de la Causalidad de Granger. Esto refuerza la afirmación del apartado 1.7 sobre cómo se complementan las distintas técnicas de causalidad, pudiendo requerir de ellas para encontrar información adicional que no somos capaces de adquirir con un único modelo.

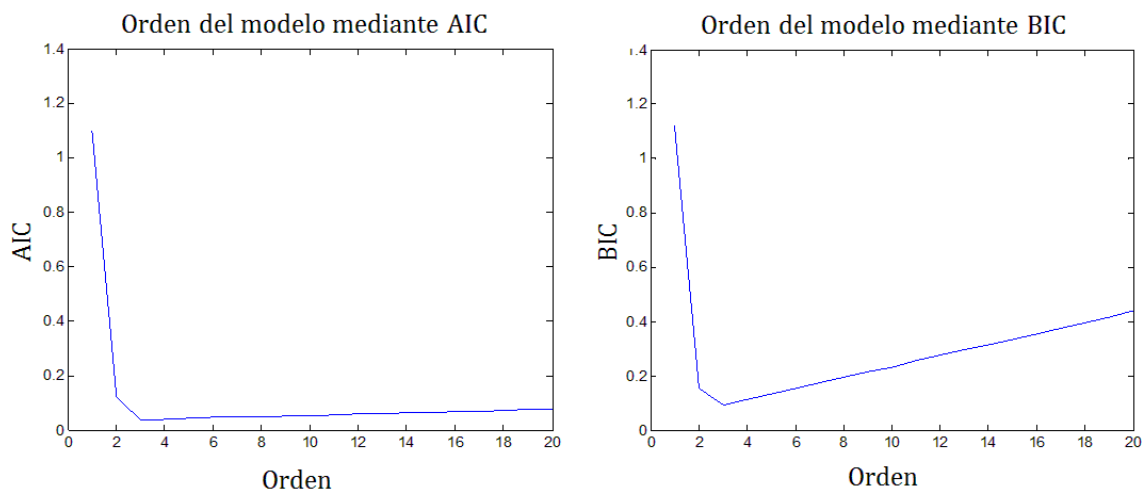
# 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

## 5.1 REGISTROS ARTIFICIALES

Dado que estos registros actúan como banco de pruebas, corroboraremos prácticamente que se cumplen las premisas basadas en la teoría, y estudiaremos cómo está influenciado el modelo por distintas características.

Respecto al orden del modelo, en la figura 5.1 vemos cómo ambos criterios tienen su mínimo en 3, coincidente con el mayor retardo con el cual hemos generado nuestras señales.



**Figura 5.1: Orden del modelo según AIC (izquierda) y según BIC (derecha).**

La única diferencia sustancial respecto a las conexiones es la adición de los enlaces indirectos en la Coherencia Directa, es decir, la conexión  $1 \Rightarrow 5$ . Podemos identificar correctamente los resultados de conectividad según la técnica utilizada: CG temporal, PDC y DC (figura 5.2), teniendo en cuenta que el eje de abscisas 'causa' al eje de ordenadas. Es importante destacar que, mientras los valores de coherencia están limitados entre 0 y 1, no tienen esta restricción los de causalidad, aunque es normal tener resultados en ese rango.

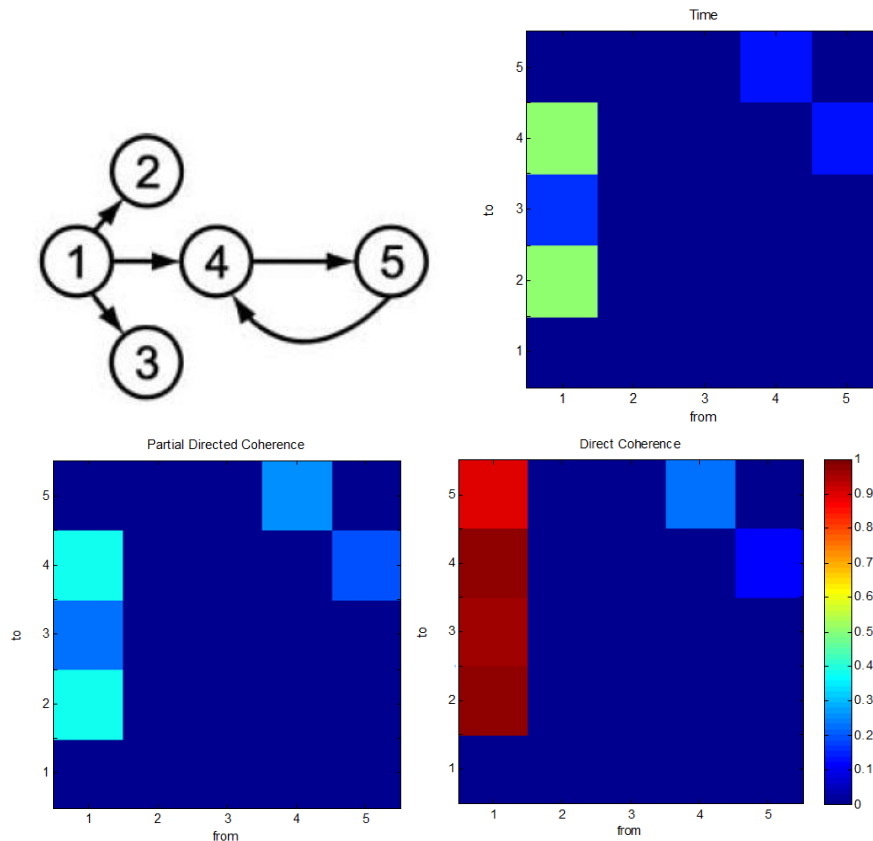


Figura 5.2: Diagrama del modelo (superior izquierda) y medidas de CG temporal (superior derecha), PDC (inferior izquierda) y DC (inferior derecha), para orden 3.

Comprobando la validez de nuestros resultados en el modelo, tenemos que: cumple la condición de estabilidad, presenta una consistencia del 89,6%, superando el umbral del 80%, y tiene un residuo blanco para todas las ventanas según el ACF test, fluctuando el número de ventanas válidas con los distintos algoritmos del *portmanteau test*, pero muy cerca del máximo (figura 5.3).

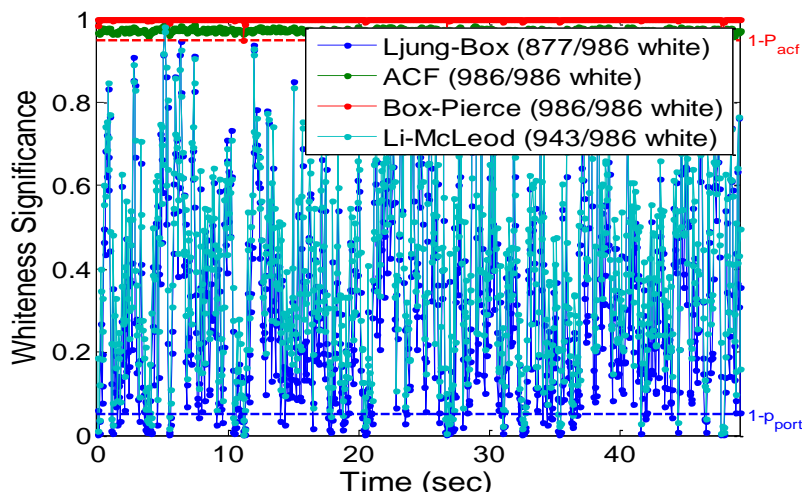
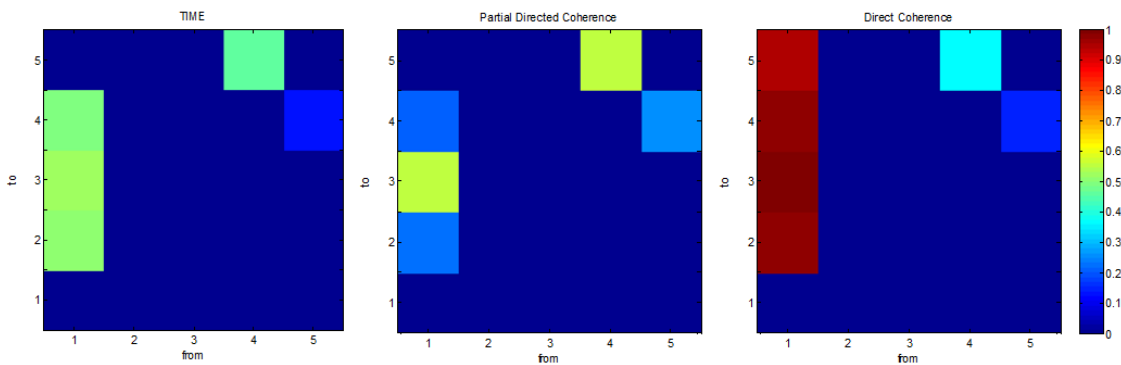
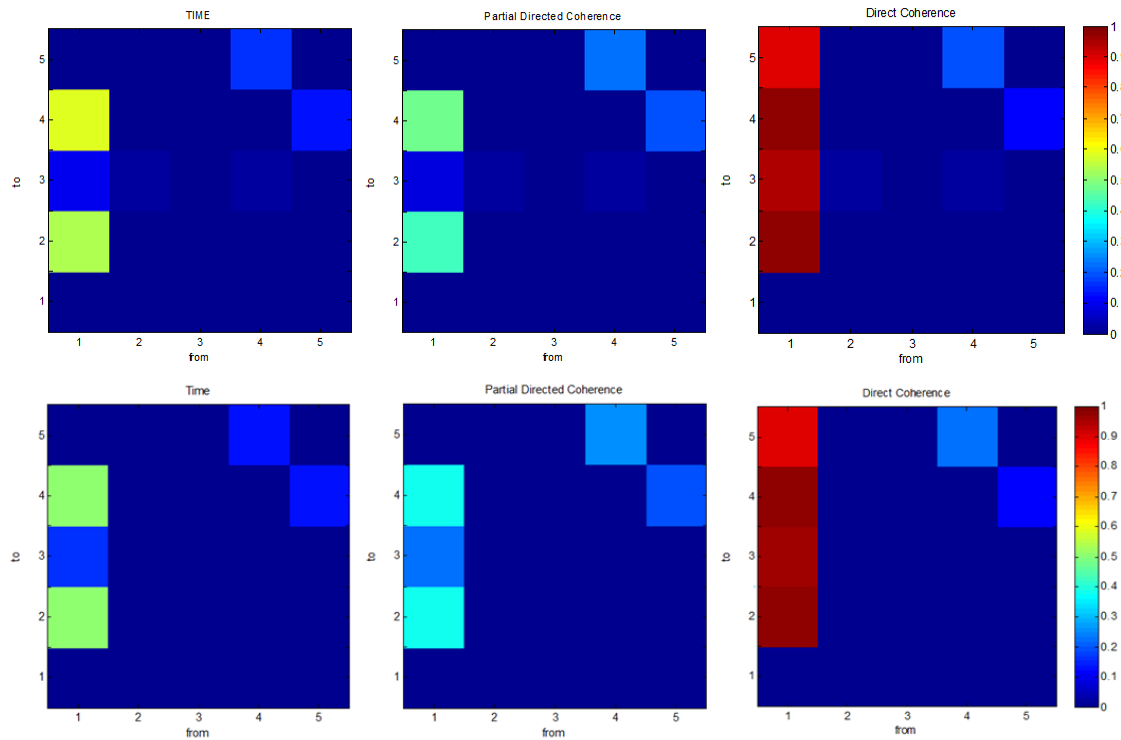


Figura 5.3: Resultados de los test de blancura. Los valores de ACF deben ser superiores al 95% y el resto superiores al 5% en cada ventana.

Variando ciertos parámetros, bien de las señales o del modelo, trataremos de evaluar la influencia de algunas características. Primero aumentamos los coeficientes de las conexiones 1->3 y 4->5, tratando de no romper la estructura oscilante del modelo, esto es, que no diverja a infinito. En la figura 5.4 queda reflejado cómo este cambio implica una mayor G-causalidad tanto en tiempo como en frecuencia, notando una disminución del resto en la PDC, así como un incremento del enlace indirecto 1->5 en la DC. La figura 5.5 muestra cómo afecta cambiar el orden respecto al óptimo, en el primer caso un punto menos del necesario para captar todas las variaciones y en el segundo caso, varias veces superior a éste.



**Figura 5.4: Medidas de CG temporal (izquierda), PDC (centro) y DC (derecha), para orden 3 y aumentando los pesos de las conexiones 1->3 y 4->5.**



**Figura 5.5: Medidas de CG para las señales originales con orden 2 (fila superior) y con orden 10 (fila inferior).**

Cabe destacar el entorno muy limitante en el que nos encontramos, pues con señales reales tendremos órdenes mucho mayores y habría influencia causal en todos los instantes, de modo que el orden no tiene por qué ser tan restrictivo. No obstante, hemos demostrado la efectividad de los métodos y trataremos de seguir los consejos de no reducir el orden ni diezmar la señal, que hemos deducido de las pruebas anteriores.

Por último, si pensamos en un sistema neuronal complejo, cabe la posibilidad de no tener todos los nodos que influyen al sistema en el modelo, pudiendo afectar esto a las condiciones de conexiones directas e indirectas. Por ello, en la figura 5.6 vemos cómo se comportaría un modelo sobre las mismas señales artificiales, pero sin incorporar los datos de 4. Al no encontrar el intermediario, considera directa la conexión 1->5, de modo que, recordando lo visto en la introducción, es necesaria una buena base neuroanatómica sobre la que trabajar para lograr modelos lo más fiables posibles.

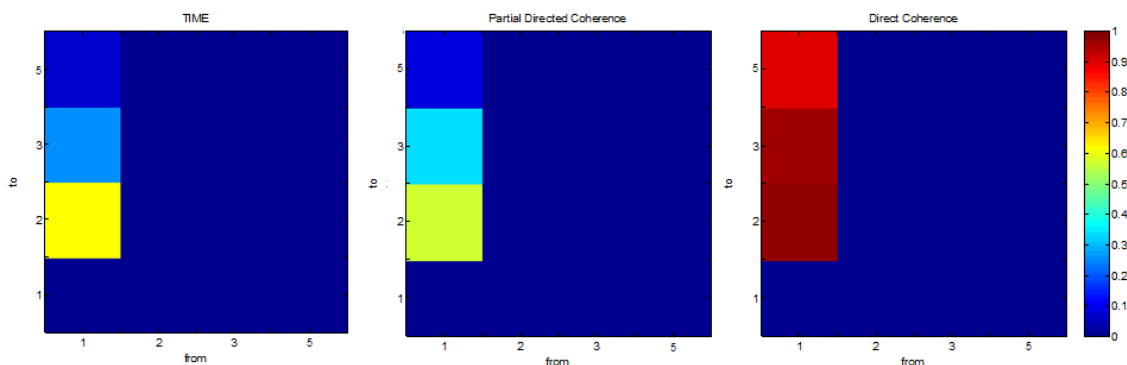


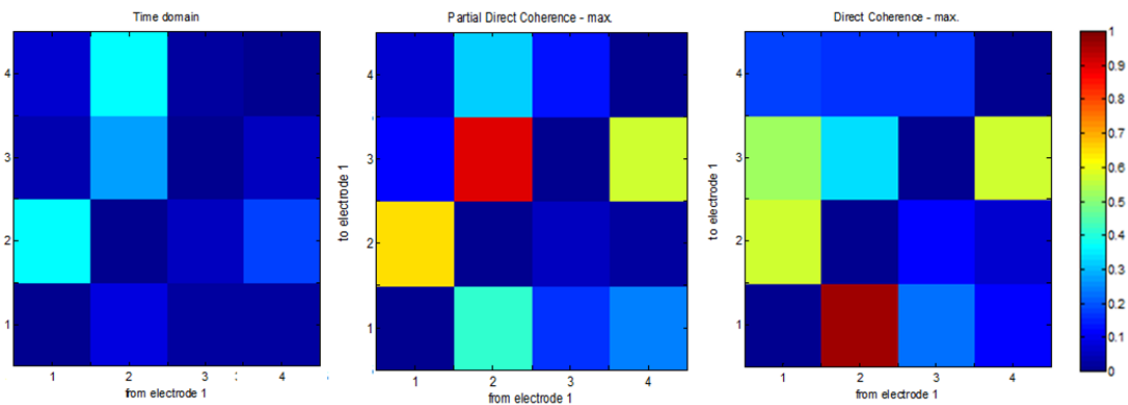
Figura 5.6: Medidas de CG excluyendo el nodo 4 del modelo.

## 5.2 REGISTROS ICA

En total, hemos analizado un conjunto de 8 sujetos, 6 con información bilateral y 2 únicamente con un lado del cerebro, cada uno de ellos con un número de registros multicondición entre dos y cinco. El lado 1 correspondería al hemisferio derecho y el lado 2 al izquierdo. Por presentar resultados muy distintos al resto, omitimos uno de los casos con ambos lados. El orden obtenido según ambos criterios es de 36. En la

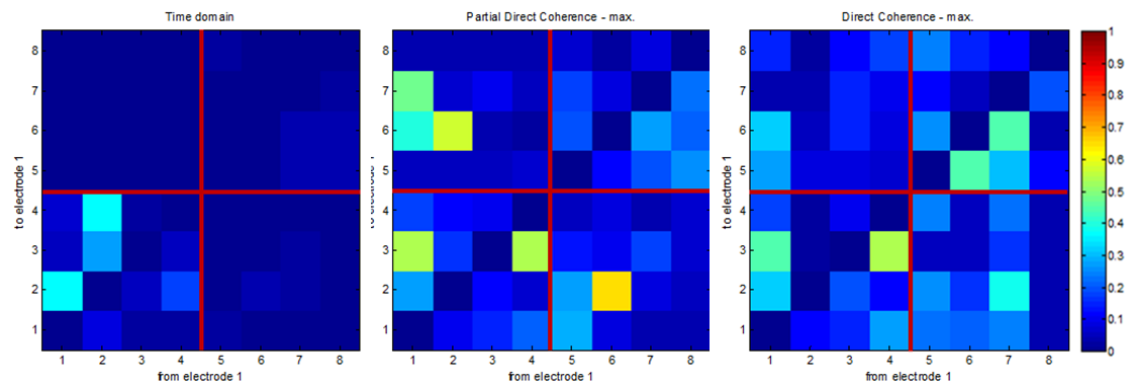


figura 5.7 vemos las matrices de un hemisferio en uno de los casos, en la etapa de control y para las tres técnicas. De nuevo, el eje x-G-cause al eje y.



**Figura 5.7: Medidas de CG temporal (izquierda), PDC (centro) y DC (derecha), para la multicondición 1 del lado 1 del registro 030910.**

Si incluimos ambos lados en el modelo, como en la figura 5.8, las matrices serán 8x8, las cuales podemos subdividir en cuatro 4x4, equivalentes a todas las combinaciones de un lado consigo mismo o con otro.



**Figura 5.8: Medidas de CG temporal (izquierda), PDC (centro) y DC (derecha), para la multicondición 1 bilateral del registro 030910. Los nodos 1-4 corresponden al lado 1 y 5-8 al lado 2.**

Dada la menor información que aporta el análisis temporal frente a los frecuenciales, enfocaremos nuestro estudio en los otros dos.

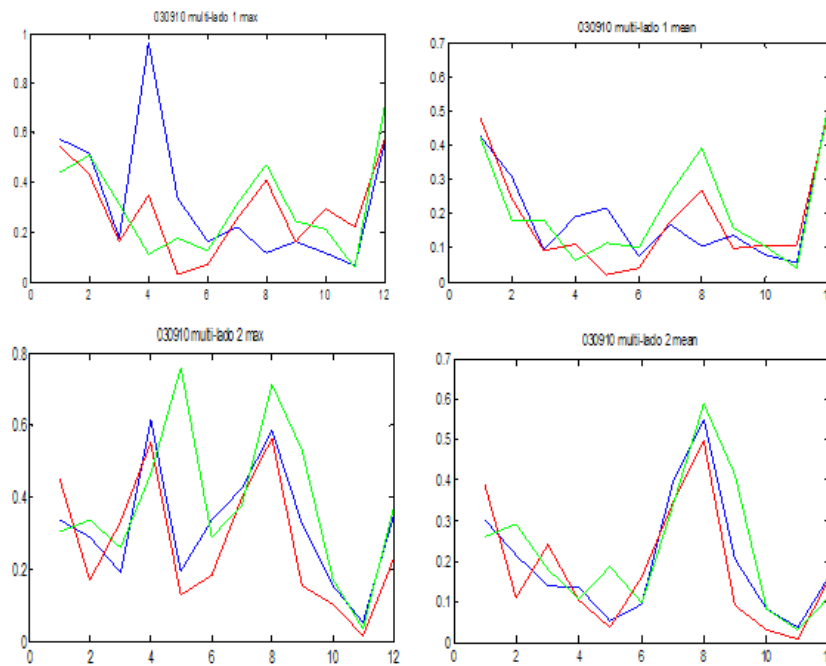
Para una mejor interpretación, decidimos mostrar los mismos datos en una gráfica, con el fin de poder visualizar distintos casos superpuestos. La distribución seguida se puede apreciar en la figura 5.9, en la cual omitimos la diagonal principal por no contener información.

4	3	6	9	
3	2	5		12
2	1		8	11
1		4	7	10
	1	2	3	4

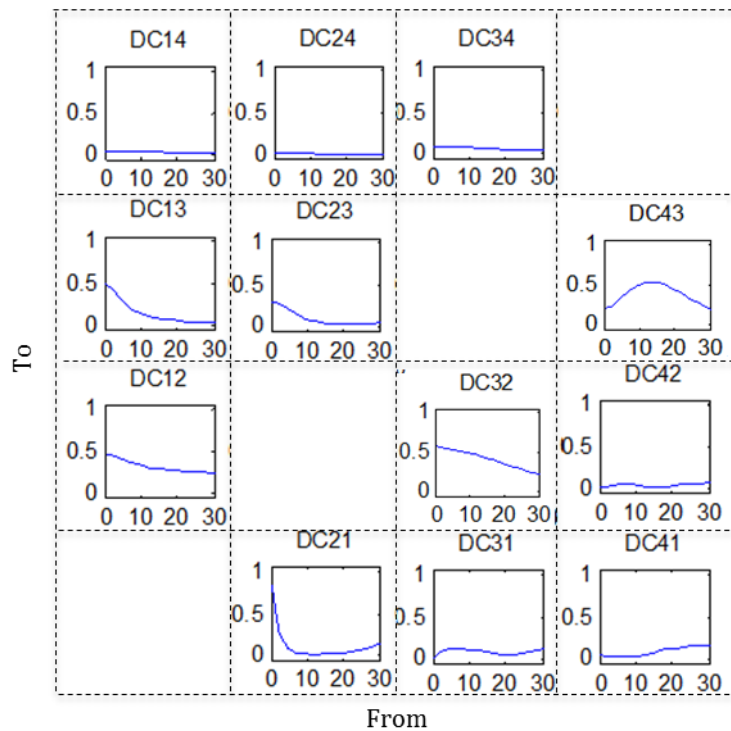
					7	14	21	28	35	42	49	
LADO 2	4				6	13	20	27	34	41		56
	3				5	12	19	26	33		48	55
	2				4	11	18	25		40	47	54
	1											
LADO 1	4				3	10	17		32	39	46	53
	3				2	9		24	31	38	45	52
	2				1		16	23	30	37	44	51
	1											
						8	15	22	29	36	43	50
					1	2	3	4	1	2	3	4
					LADO 1				LADO 2			

**Figura 5.9: Numeración de las matrices ipsilateral (izquierda) y bilateral (derecha) para pasar a una representación gráfica.**

Con ello, mostramos en la figura 5.10 los tres registros multicondición de un mismo sujeto y para cada hemisferio, observando cuatro picos principales en el caso máximo, estando uno de ellos muy atenuado al hacer la media de la banda. Además, en este segundo caso, la correlación entre gráficas se ve considerablemente aumentada, presentando su mínimo en 0.7, en contraste con el 0.22 del máximo.



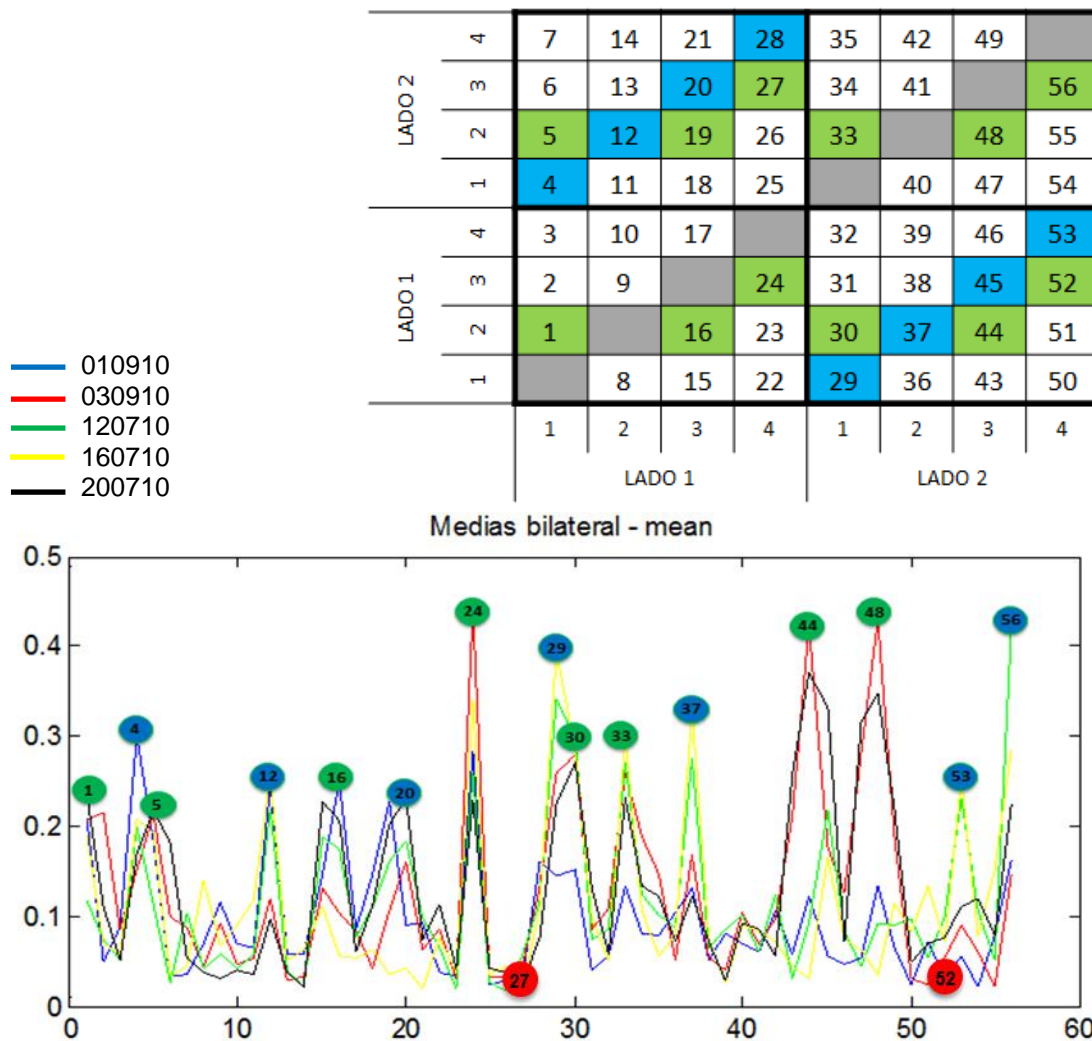
**Figura 5.10: Gráficas de DC para el registro 030910, lado 1 (arriba), lado 2 (abajo), máximo (izquierda) y media (derecha). Azul-multi 1, rojo-multi 2, verde-multi 3.**



**Figura 5.11: Espectro de la Coherencia Directa para una ventana de 10 segundos del registro 030910. Los ejes horizontales corresponden a la frecuencia y los verticales al valor de DC.**

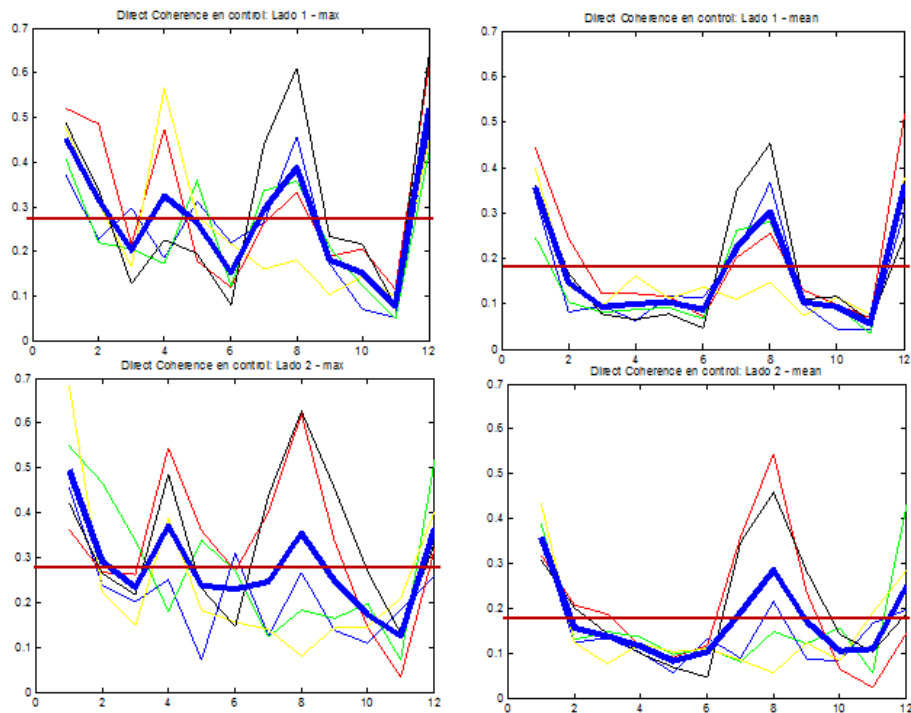
Con objeto de evaluar mejor la diferencia entre las medidas máxima y media representamos, en la figura 5.11, el espectro de la Coherencia Directa en una de las ventanas de 10 segundos, dentro de la etapa de control, de uno de los experimentos. En ella observamos unos niveles residuales de coherencia en toda la banda y destacamos cómo aquellas conexiones con un pico mucho mayor a la media suelen tener un alto contenido espectral en las frecuencias más bajas.

Para el estudio bilateral partiremos del caso anterior. Si resaltamos los picos en la representación matricial y trasladamos los puntos de interés a la matriz bilateral tendremos, como muestra la parte superior de la figura 5.12, una base para buscar información. Así, en la parte inferior, que representa los valores medios de cada uno de los cinco sujetos bilaterales, queda reflejada nuestra intención.



**Figura 5.12:** Superior: puntos de interés de una matriz bilateral; en verde los valores máximos en el caso medio ipsilateral y en azul los puntos con el mismo nodo de distintos lados. Inferior: valores medios de DC bilateral para cada sujeto, remarcados los puntos anteriores en azul y verde y destacando en rojo el 27 y el 52 por su bajo valor.

Todos los picos de esta gráficas quedan relacionados con el caso ipsilateral, siendo los únicos puntos diferenciados los correspondientes al enlace 4->3 entre lados distintos. No obstante, este resultado se ajusta al modelo anatómico ya conocido del hipocampo, teniendo explicación esa ausencia de conectividad.



**Figura 5.13:** Gráficas medias de DC de cada sujeto en etapa de control. Lado 1 (arriba), lado 2 (abajo), máximo (izquierda) y media (derecha). Azul-010910, rojo-030910, verde-120710, amarillo-160710, negro-200710. Remarcado en azul intenso la media entre ellas y el umbral establecido.

Para unificar los resultados en un único circuito neuronal, tras obtener el valor medio entre todos los sujetos, estableceremos cuatro umbrales diferentes (Máximo ipsilateral: 0.28, media ipsilateral: 0.18, máximo bilateral: 0.18, media bilateral: 0.12), escogidos según el criterio del autor, por encima de los cuales consideramos significativa la conectividad. En la figuras 5.14 y 5.15 podemos ver este esquema, donde el grosor de las flechas es proporcional a la intensidad de DC entre nodos.

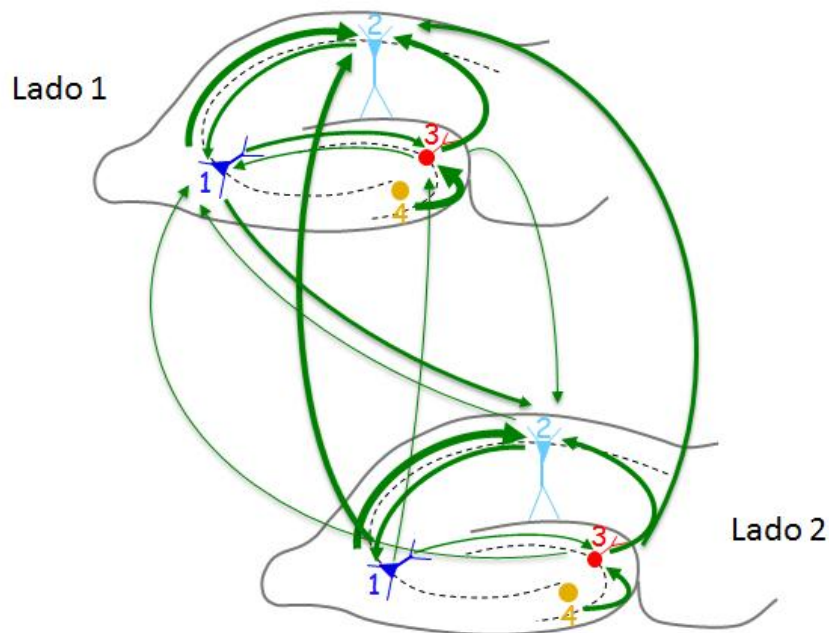


Figura 5.14: circuito neuronal del hipocampo con los valores máximos de DC en la etapa de control, relacionados con las conexiones más significativas según un umbral y con un grosor proporcional a la intensidad de DC.

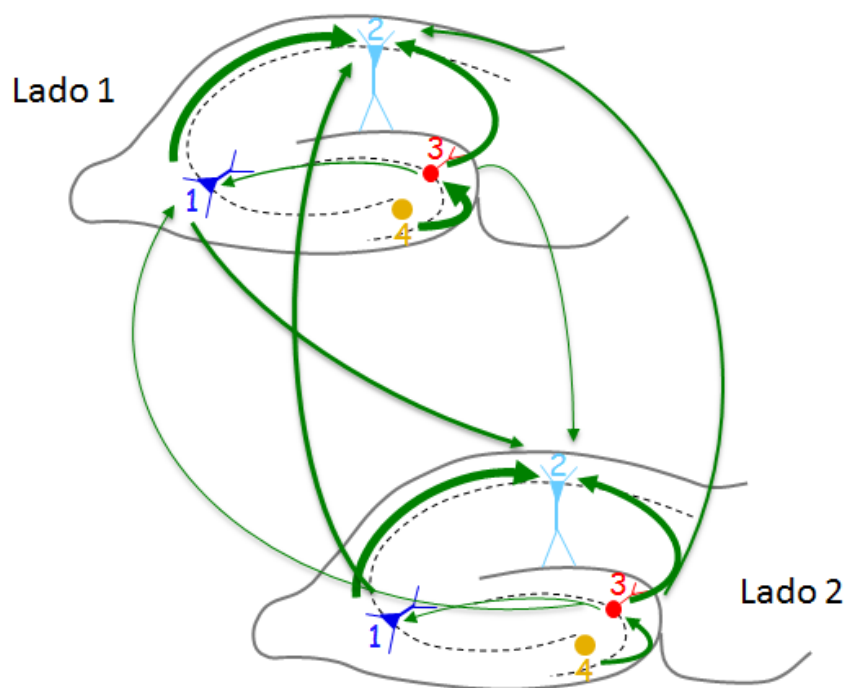
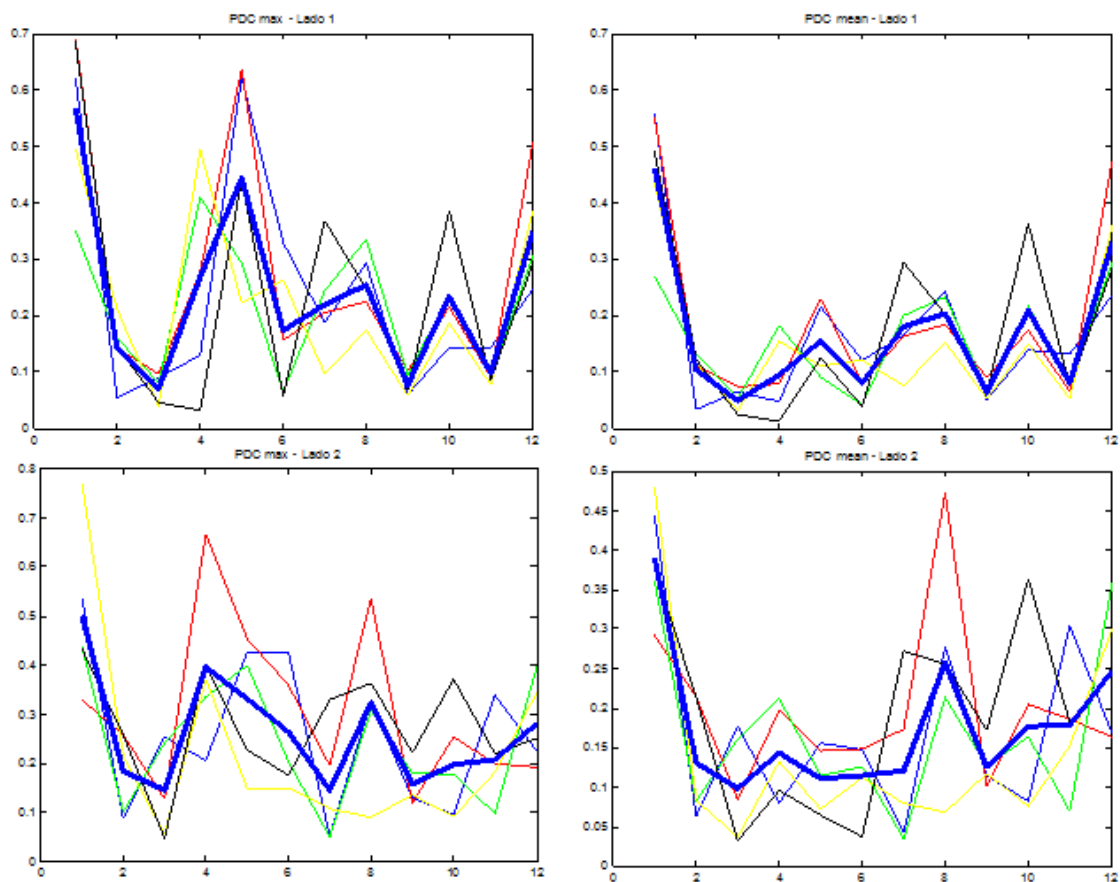


Figura 5.15: circuito neuronal del hipocampo con los valores medios de DC en la etapa de control, relacionados con las conexiones más significativas según un umbral y con un grosor proporcional a la intensidad de DC.

Nota: para una mejor diferenciación de las conexiones en el esquema, no son proporcionales entre el caso DC-media y DC-máximo.

También ponemos de manifiesto una simetría entre hemisferios (bilateral), pero no entre nodos, es decir, las conexiones entre ambos lados del cerebro son simétricas, pero no bidireccionales. Además, cuando aplicamos el máximo estamos reforzando esta bidireccionalidad, puesto que aparecen un mayor número de enlaces bilaterales que cruzan el umbral. Si bien los enlaces ipsilaterales no son idénticos para cada hemisferio, no hay una diferencia destacable entre ellos. Lo contrario ocurre para las conexiones bilaterales, puesto que todos los valores de DC desde el lado 2 al lado 1 son mayores que los contrarios, sugiriendo un mayor flujo de información del hemisferio izquierdo hacia el derecho.

Mientras que la DC tiene interpretación física, pero no distingue enlaces directos e indirectos, ocurre lo contrario con la PDC, difícil interpretación a cambio de conexiones directas. Por ello, representando en la figura 5.16 los valores medios de PDC de cada sujeto, resaltando la media entre ellos, tratamos de buscar los enlaces directos más fuertes y ligarlos, en la medida de lo posible, con los enlaces de DC.



**Figura 5.16:** Gráficas medias de PDC de cada rata, lado 1 (arriba), lado 2 (abajo), máximo (izquierda) y media (derecha). Azul-010910, rojo-030910, verde-120710, amarillo-160710, negro-200710. Remarcado en azul intenso la media entre ellas.

El único enlace destacado entre todos es el 1->2, permitiéndonos asegurar la conexión directa entre ambos nodos. No obstante, no disponemos de información suficiente para afirmar si el resto de conexiones son directas o indirectas, siendo una mezcla entre ambas otra posibilidad.

Para encontrar alteraciones más finas de conectividad, generamos los mismos gráficos topográficos de conectividad que aquellos con los datos de control, pero ahora con los tramos LTP y LTP + 3 horas.

A pesar de mostrar un comportamiento muy similar a las etapas anteriores, son de especial interés el aumento del enlace entre el nodo 2 del lado 1 y el nodo 1 del lado 2, el descenso de la conexión entre 3 y 2 de los lados 1 y 2 respectivamente y el gran crecimiento de la conectividad entre los puntos 2 y 1 de ambos lados, únicamente en el análisis con máximos.

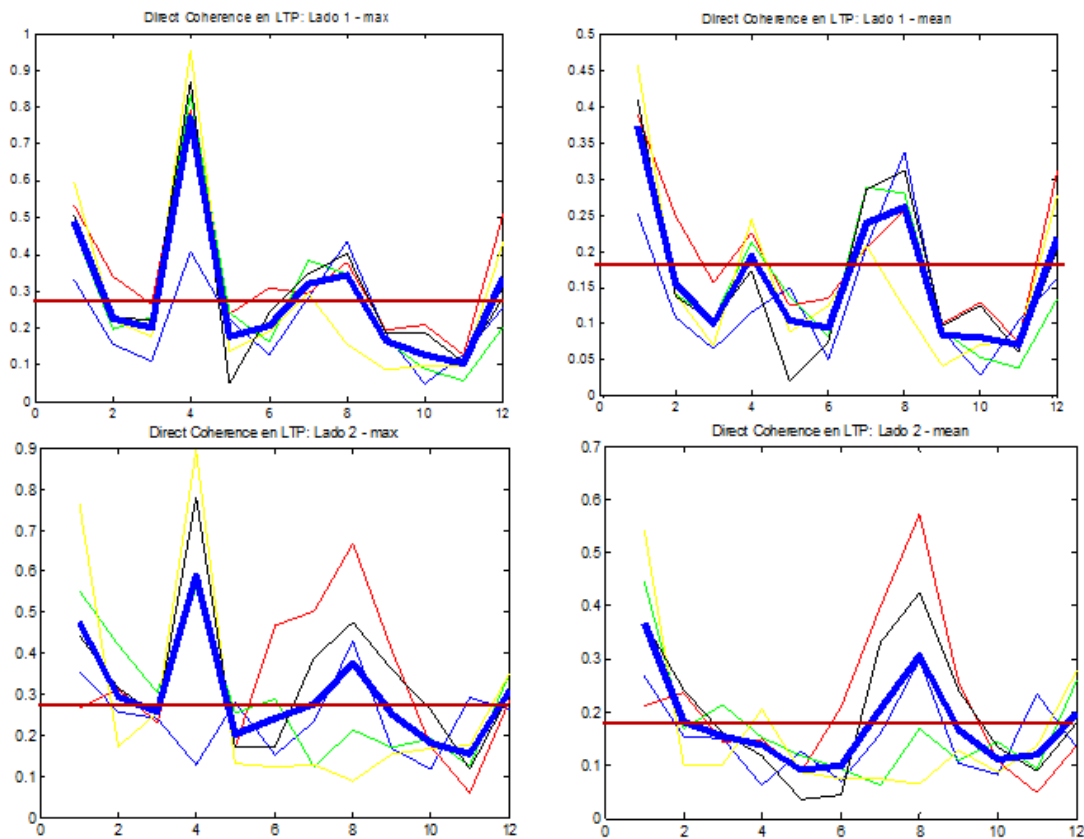
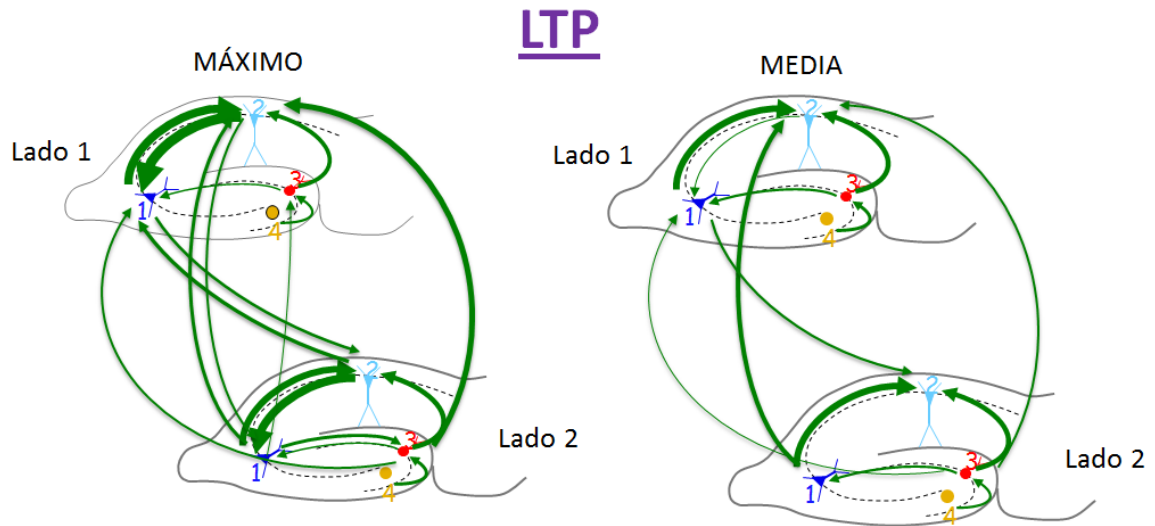
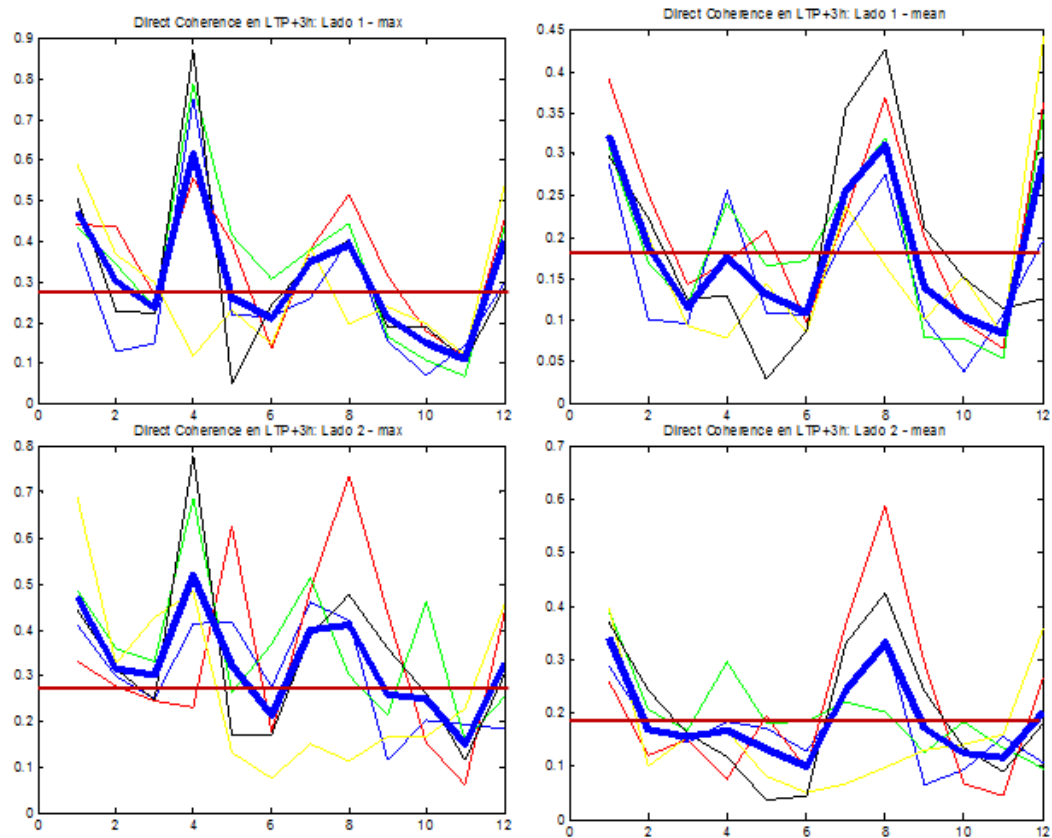


Figura 5.17: Gráficas medias de DC de cada sujeto en etapa de LTP. Lado 1 (arriba), lado 2 (abajo), máximo (izquierda) y media (derecha). Azul-010910, rojo-030910 2, verde-120710, amarillo-160710, negro-200710. Remarcado en azul intenso la media entre ellas y el umbral establecido.



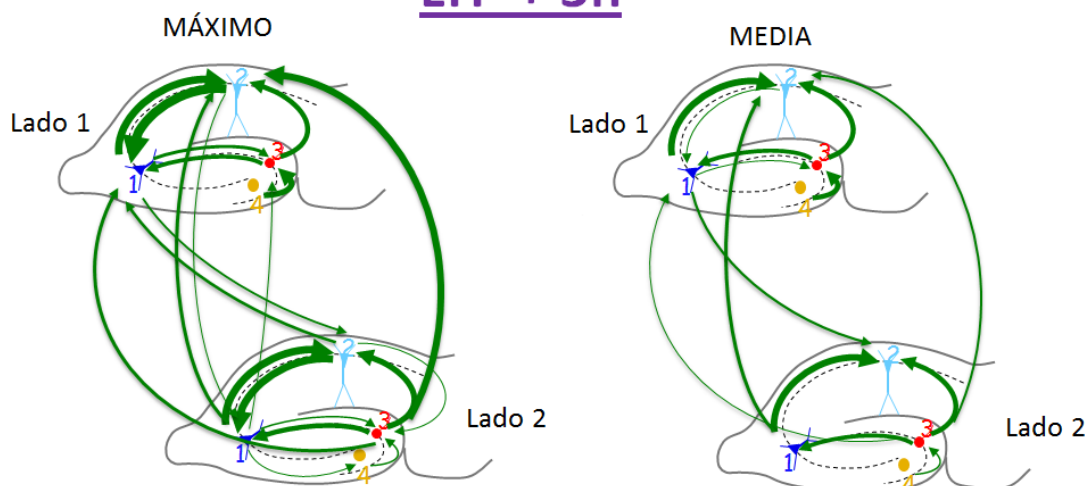


**Figura 5.18:** circuitos neuronales del hipocampo con los valores máximos de DC (izquierda) y medios (derecha) en la etapa de LTP, relacionados con las conexiones más significativas según un umbral y con un grosor proporcional a la intensidad de DC.



**Figura 5.19:** Gráficas medias de DC de cada sujeto en etapa de LTP+3 horas. Lado 1 (arriba), lado 2 (abajo), máximo (izquierda) y media (derecha). Azul-010910, rojo-030910 2, verde-120710, amarillo-160710, negro-200710. Remarcado en azul intenso la media entre ellas y el umbral establecido.

## LTP + 3h



**Figura 5.20: circuitos neuronales del hipocampo con los valores máximos de DC (izquierda) y medios (derecha) en la etapa de LTP+3 horas, relacionados con las conexiones más significativas según un umbral y con un grosor proporcional a la intensidad de DC.**

Para analizar los datos de manera estadística, haremos con todos ellos una ANOVA de dos vías de medidas repetidas, seguido del test de Bonferroni para comparaciones múltiples. Estas gráficas se muestran en las figuras 5.21, 5.22 y 5.23.

En las diferencias de estas gráficas tenemos DC21, sin una *interpretación a priori*, y la DC43, que tiene su explicación puesto que 4 es un generador que inhibe a 3 de forma muy intensa, y al inducir la LTP se produce una depresión de dicha inhibición, es decir, se reduce la influencia de 4 sobre 3.

Respecto al análisis de laterización de la actividad hipocampal, no demostramos que ninguna de los dos hipocampos mande más información al otro. No obstante, sí que aparece una tendencia en que DC43 es mayor en el lado derecho que en el izquierdo.

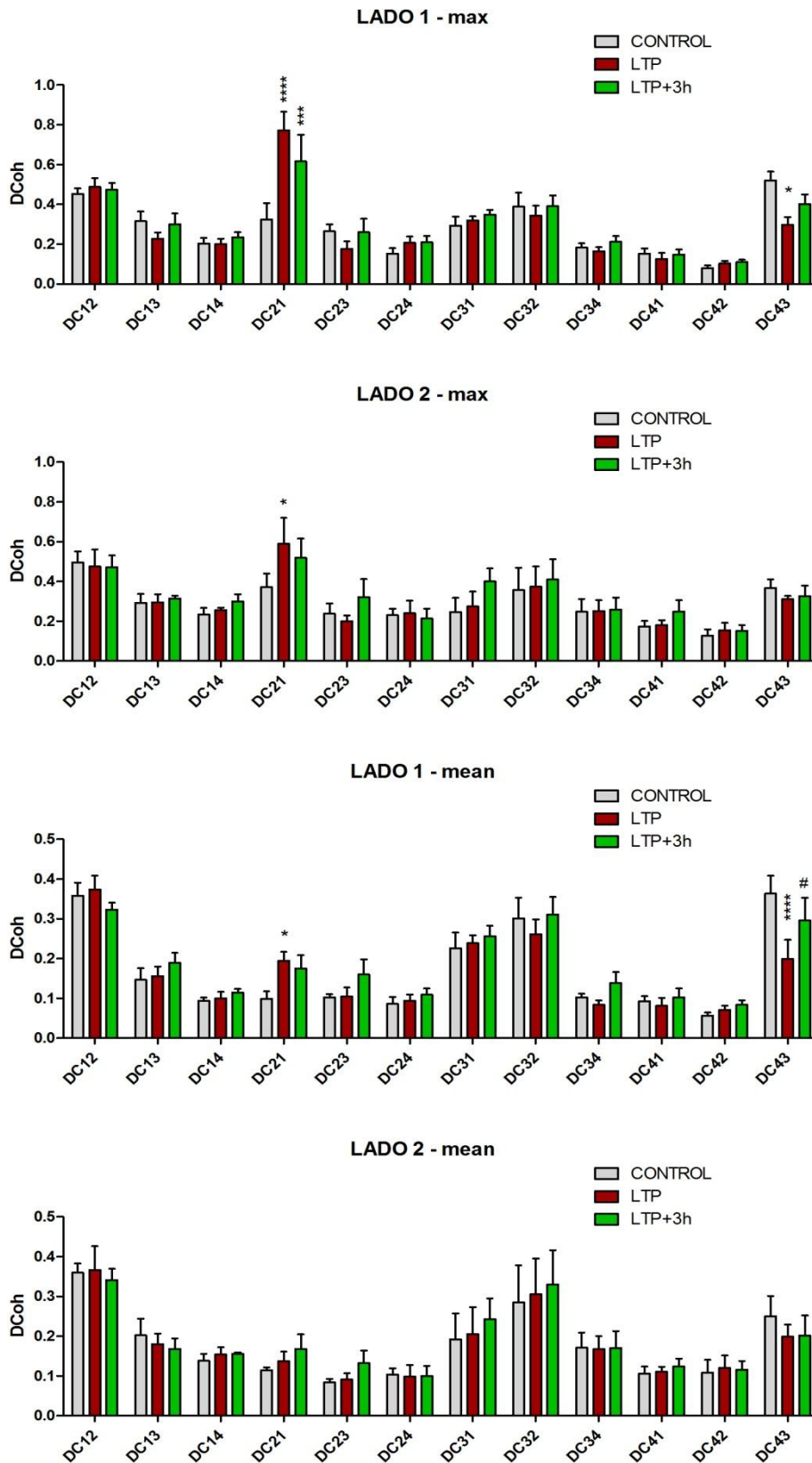


Figura 5.21: Análisis de varianzas para cada lado, en el caso máximo y medio, entre las distintas etapas (control, LTP y LTP+3h).

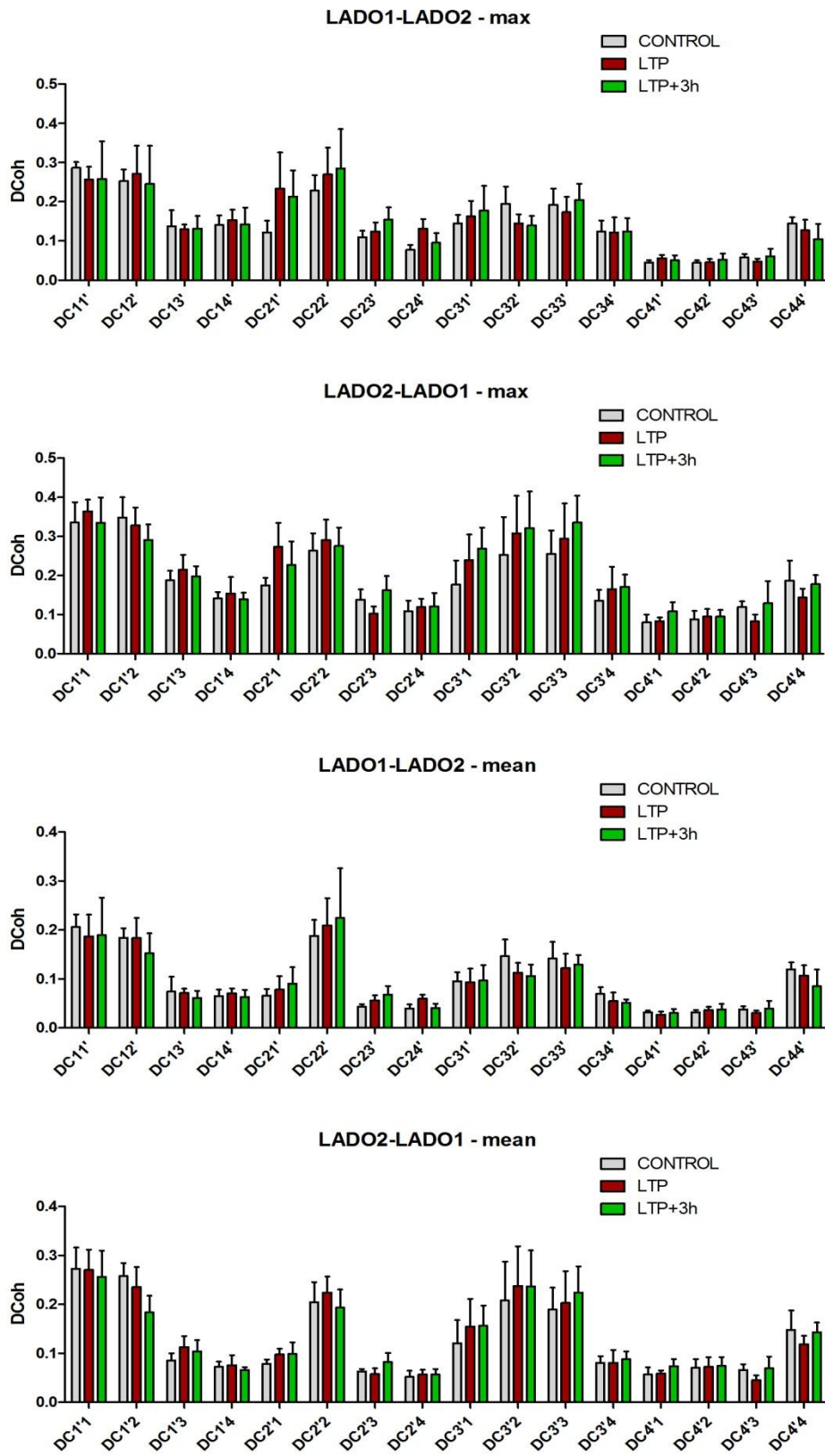


Figura 5.23: Análisis de varianzas entre ambos lados, en el caso máximo y medio, entre las distintas etapas (control, LTP y LTP+3h).

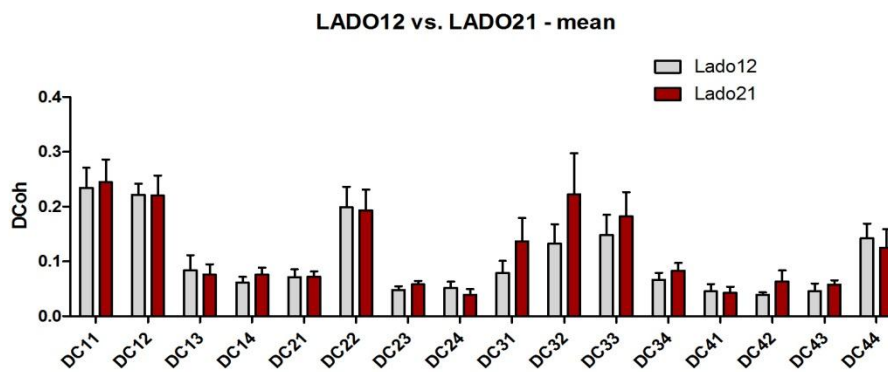
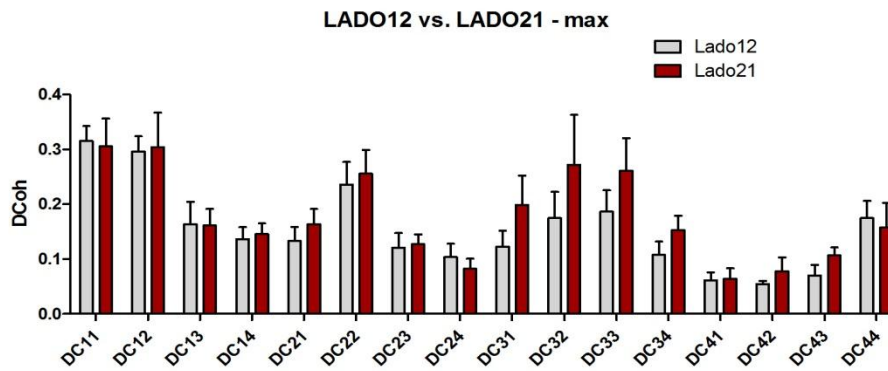
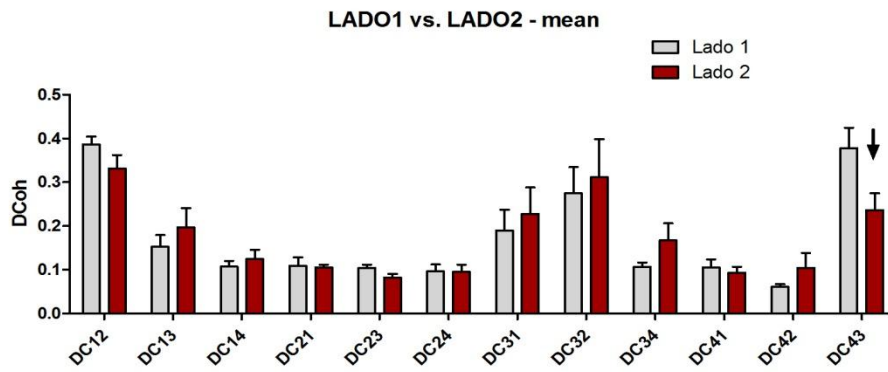
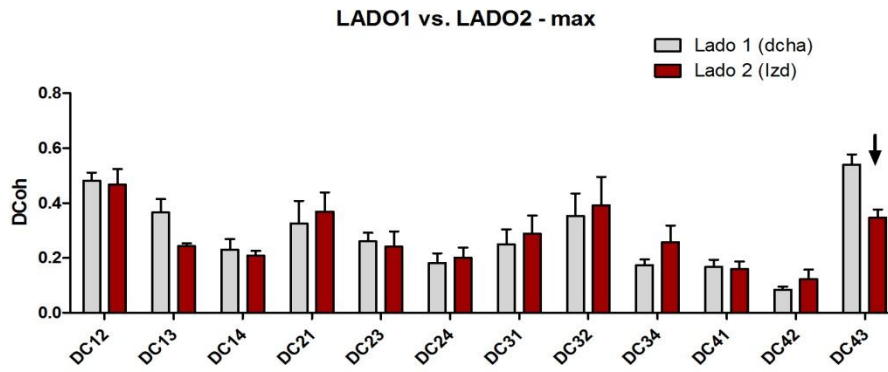


Figura 5.23: Comparación del análisis de varianzas entre ambos lados, en el caso máximo y medio.

### 5.3 REGISTROS COMPLETOS

Por último, trataremos de hacer un análisis de los modelos sobre los registros completos con los 32 canales que nos da el electrodo. El orden de nuestro modelo será, de nuevo, 36. En la figura 5.21 vemos las matrices de colores de un lado en uno de los casos, en la etapa de control y para las tres técnicas. La dirección de causalidad es, al igual que en los registros ICA, del eje de abscisas al de ordenadas.

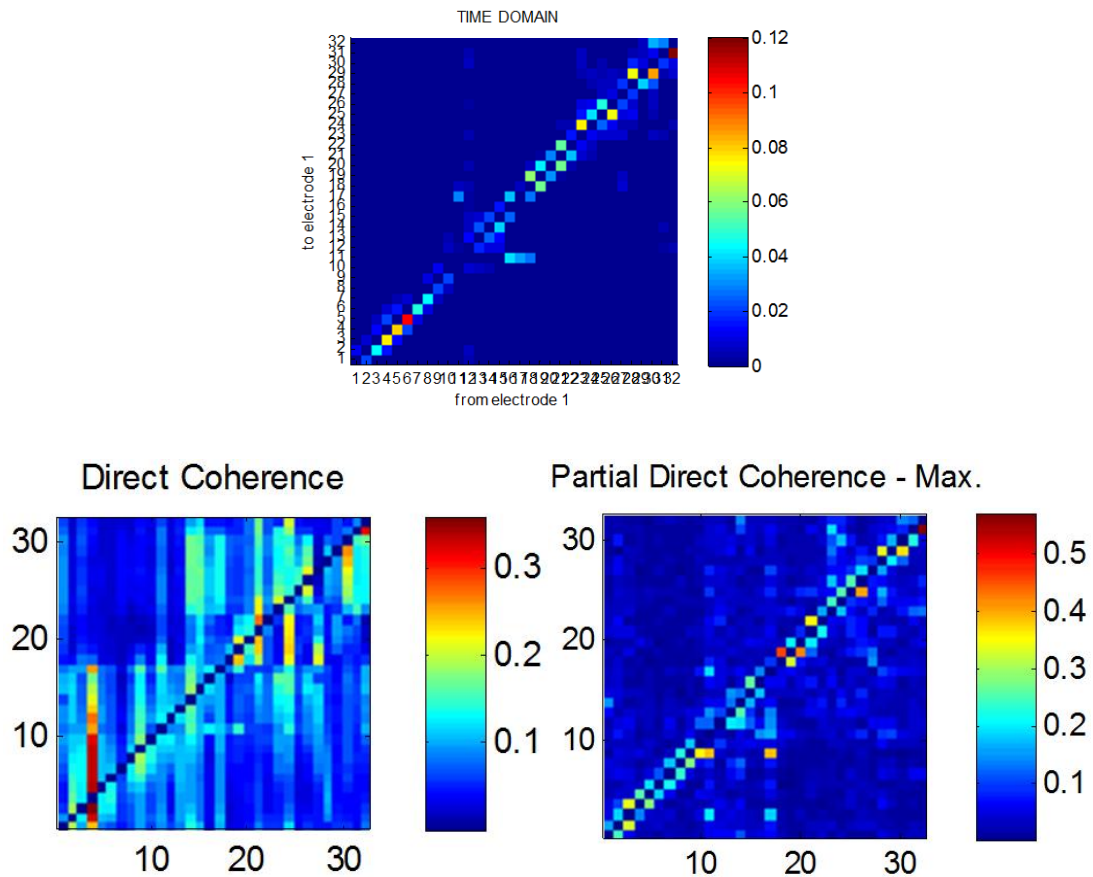


Figura 5.21: Medidas de GC en tiempo (superior), Coherencia Directa (izquierda) y Coherencia Directa Parcial (derecha), para el registro multicondición, lado 1, 010910 en la etapa de control.

Tanto los resultados de coherencia directa parcial como los temporales pierden utilidad en el análisis con todos los electrodos, pues centrarse en la conectividad directa con tantos puntos limita su capacidad. Al igual que en el análisis de componentes independientes, la Coherencia Directa es el método que aporta mayor información; no obstante, al no tener una interpretación sencilla y no poder ser comparado con pruebas anteriores de conectividad anatómica y funcional, no podemos concluir más de este estudio.

## 6. CONCLUSIONES

---

Debido a que el estudio de la conectividad efectiva es un campo de trabajo muy reciente y se encuentra todavía poco extendido, nuestro principal objetivo en este Proyecto Final de Carrera era el de analizar una de estas técnicas y explotarla para determinar su utilidad en su aplicación sobre registros electrofisiológicos intracerebrales en murinos. Para ello, y a lo largo del mismo:

- Se han analizado las bases teóricas de la Causalidad de Granger y de sus mejoras frecuenciales, la Coherencia Directa y la Coherencia Directa Parcial.
- Se han aplicado las diferentes técnicas de GC en un ambiente controlado con señales artificiales, viendo los puntos fuertes y limitaciones de las técnicas, siendo capaces de distinguir los enlaces directos e indirectos, pero con una difícil interpretación de sus valores numéricos.
- Se han encontrado las condiciones óptimas para la generación de modelos válidos.
- Se han utilizado las técnicas para el análisis de componentes independientes de 25 registros electrofisiológicos intracerebrales *in-vivo* de rata, tanto ipsilaterales como bilaterales; destacando el valor de la Coherencia Directa por ser la principal herramienta utilizada, ya que es la única con una interpretación física.
- Se han analizado los cambios entre las distintas etapas: control, LTP y LTP + 3 horas y se han generado circuitos neuronales con las conexiones más significativas en cada caso.
- Se ha comprobado la simetría de las conexiones internas y externas entre ambos lados.
- Se ha realizado un primer análisis sobre registros completos, sin resultados destacables por la poca información generada y su difícil interpretación.
- Se han sentado las bases para futuras investigaciones dentro del ámbito de la conectividad efectiva aplicada a registros electrofisiológicos cerebrales.

## 7. LÍNEAS FUTURAS

---

Apenas hemos arañado la superficie de la capacidad, tanto de estas técnicas como de la conectividad efectiva en general. En primer lugar, sería recomendable dotar de una base estadística estable a los resultados finales de la Causalidad de Granger en Componentes Independientes, haciendo hincapié en la determinación de los umbrales a partir de los cuales dibujamos la conexión.

Si bien hemos obtenido un valor de conectividad en unas etapas determinadas, deberíamos afinar más este análisis, viendo cómo varían los enlaces a lo largo del tiempo en una misma etapa, identificando cuándo se produce el máximo de conectividad y cuánto dura.

Puesto que los cambios de plasticidad en la conectividad efectiva son del orden de milisegundos, con nuestras ventanas de 10 segundos no identificamos estos cambios, sino una medida general de cómo sería la conectividad en una etapa. Por ello, habría que reproducir este estudio con ventanas mucho menores. En este punto sería conveniente el uso de diferentes *trials*, para mejorar la validez de los resultados.

Las pruebas sobre los registros completos no han dado resultados sólidos, no obstante, encontramos en la Coherencia Directa la más poderosa de las herramientas para un nuevo estudio de más utilidad.

Aunque todas las pruebas que hemos hecho han sido sobre señales, también es posible aplicar la técnica de Causalidad de Granger a la Imagen por Resonancia Magnética funcional (fMRI), pudiendo obtener información adicional de este modo. Englobado en este mismo punto estaría el uso de otras técnicas de conectividad efectiva, pues casi todas las herramientas están orientadas a la fMRI. De entre ellas, destacamos el *Dynamic Causal Modeling* (DCM) por su gran uso en la mayoría de estudios sobre este tipo de conectividad [18].



La conectividad efectiva es una rama muy joven de la neurociencia. Todos los estudios y técnicas que aparecen son muy recientes y son mejoradas día a día. Es por ello que lo más importante es no parar de compartir nuestras experiencias y alimentarnos de las de los demás. Siempre hay que estar actualizados con los últimos avances, pues es posible que todas las limitaciones y problemas con los que nos hemos encontrado vayan a ser solventadas de nuevas formas en los próximos años. Aunque hacemos numerosas referencias a las técnicas actuales, recomendamos revisar el panorama científico en este ámbito como primer paso para un estudio de esta índole.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Barroso J, Nieto A. Asimetría cerebral: hemisferio derecho y lenguaje. *Psicol Conduct.* 1996;4(3):285-305.
2. Estructura del cerebro [Internet]. Onmeda. [citado 1 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: [http://www.onmeda.es/enciclopedia/anatomia/anatomia\\_cerebro-estructura-del-cerebro-1478-2.html](http://www.onmeda.es/enciclopedia/anatomia/anatomia_cerebro-estructura-del-cerebro-1478-2.html)
3. Franciley C. La neurona [Internet]. Francileycm. 2010 [citado 1 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://francileycm.blogspot.com.es>
4. Talyzyer. Biología: Potencial de acción neuronal [Internet]. Biología. 2010 [citado 1 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://talyzyer.blogspot.com.es/2010/04/potencial-de-accion-neuronal.html>
5. Gabaldón López MV. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamoneda. Proyecto Fin de Carrera: "Estudio de la memoria y del aprendizaje a partir del análisis de la correlación y la coherencia de las señales de LFP en el hipocampo de rata adquiridas mediante registros electrofisiológicos de alta densidad". Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación, Universitat Politècnica de València, 2010.
6. Jacobs LF. The evolution of the cognitive map. *Brain Behav Evol.* 2003;62(2):128-39.
7. Domínguez AA. La neurociencia computacional en Churchland y Sejnowski. *Parte Rei Rev Filos.* 2011;(74):11.
8. Marr D. A theory of cerebellar cortex. *J Physiol.* 1969;202(2):437-70.
9. Potenciación a largo plazo (LTP) [Internet]. *Medicina Molecular.* [citado 1 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://medmol.es/glosario/95/>
10. Sporns O. Brain connectivity. *Scholarpedia.* 2007;2(10):4695.
11. Moya Payá J. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamoneda. Tesis Doctoral: "Estudio de la conectividad funcional en cerebros de animales de

experimentación a partir del análisis de imágenes de resonancia magnética mediante técnicas de clasificación no supervisada". Universitat Politècnica de València, 2013.

12. De la Iglesia-Vayá M, Molina-Mateo J, Escarti-Fabra MJ, Martí-Bonmatí L, Robles M, Meneu T, et al. Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología*. 2011;53(3):236-45.
13. Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*. 1997;6(3):218-29.
14. McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*. 1994;2(1-2):2-22.
15. Tononi G, Sporns O. Measuring information integration. *BMC Neurosci*. 2003;4(1):31.
16. Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett*. 2000;85(2):461.
17. Stephan KE, Roebroeck A. A short history of causal modeling of fMRI data. *Neuroimage*. 2012;62(2):856-63.
18. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2003;19(4):1273-302.
19. Goebel R, Roebroeck A, Kim D-S, Formisano E. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Reson Imaging*. 2003;21(10):1251-61.
20. Granger CW. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econom J Econom Soc*. 1969;424-38.
21. Box GEP, Draper NR. *Empirical model-building and response surfaces*. Wiley; 1987. 696 p.
22. Seth AK. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *J Neurosci Methods*. 2010;186(2):262-73.

23. eMVAR – Extended Multivariate Autoregressive Modelling Toolbox [Internet]. Università di Trento; Recuperado a partir de: <http://www.science.unitn.it/~nollo/research/sigpro/eMVAR.html>
24. Faes L, Nollo G. Multivariate frequency domain analysis of causal interactions in physiological time series. *Biomed Eng Trends Electron Commun Softw.* 2011;403-28.
25. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004;134(1):9-21.
26. Delorme A, Mullen T, Kothe C, Acar ZA, Bigdely-Shamlo N, Vankov A, et al. EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA: new tools for advanced EEG processing. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:10.
27. Baccalá LA, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern.* 2001;84(6):463-74.
28. Gabaldón López MV. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamonedá. Tesis Doctoral: "Estudio de la estructura dinámica de las interacciones funcionales en el hipocampo mediante procesamiento de registros electrofisiológicos cerebrales en rata". Universitat Politècnica de València, 2013.
29. Ding M, Chen Y, Bressler SL. Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handb Time Ser Anal Recent Theor Dev Appl.* 2006;437.
30. Bendat JS, Piersol AG. *Random Data: Analysis and Measurement Procedures.* New York: John Wiley & Sons; 1986. 467 p.
31. Baccalá LA, Sameshima K, Ballester G, Do Valle AC, Timo-Iaria C. Studying the interaction between brain structures via directed coherence and Granger causality. *Appl Signal Process.* 1998;5(1):40.
32. Baccalá LA, Sameshima K, Takahashi D. Generalized partial directed coherence. 15th International Conference on Digital Signal Processing. Cardiff: IEEE; 2007. p. 163-6.

33. Lütkepohl H. Introduction to Multiple Time Series Analysis. Springer-Verlag; 1993. 572 p.
34. Akaike H. A new look at the statistical model identification. Autom Control IEEE Trans On. 1974;19(6):716-23.
35. Schwarz G, others. Estimating the dimension of a model. Ann Stat. 1978;6(2):461-4.
36. Schlögl A, Supp G. Analyzing event-related EEG data with multivariate autoregressive parameters. Prog Brain Res. 2006;159:135-47.
37. Ding M, Bressler SL, Yang W, Liang H. Short-window spectral analysis of cortical event-related potentials by adaptive multivariate autoregressive modeling: data preprocessing, model validation, and variability assessment. Biol Cybern. 2000;83(1):35-45.
38. Lütkepohl H. New Introduction to Multiple Time Series Analysis. New York; 2007. 792 p.
39. Box GE, Pierce DA. Distribution of residual autocorrelations in autoregressive-integrated moving average time series models. J Am Stat Assoc. 1970;65(332):1509-26.