



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

A Miguel, que desde donde esté nos ha dado a todos sus compañeros y amigos fuerza y coraje para perseguir nuestras metas.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

RESUMEN

Desde la publicación del libro *The hippocampus as a cognitive map* de O'Keefe en 1978 han sido numerosos los estudios experimentales y teóricos que han proporcionado evidencias de la participación del hipocampo en las funciones de memoria y de procesamiento espacial en roedores. Un ejemplo es el *Nobel object location task*, a través del cual se busca evaluar la memoria espacial de estos animales. Por otro lado, la conectividad cerebral es un campo de estudio relativamente nuevo que se encuentra actualmente en continua expansión y cuyo objetivo principal es entender cómo la función cerebral da lugar a actividades mentales tales como la memoria y la consciencia. Más concretamente, la conectividad efectiva o causalidad mide las relaciones causa-efecto entre las áreas del cerebro. Uno de los índices más extendidos para medir la conectividad efectiva es la causalidad de Granger, que mediante modelos autorregresivos lineales realiza predicciones de valores futuros en series temporales.

En el presente trabajo fin de grado se ha desarrollado un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales, tales como el *Nobel object location task*, empleando vídeos y registros electrofisiológicos in vivo. Dicho análisis se realiza calculando los índices de causalidad de Granger, coherencia directa y coherencia directa parcial sobre las señales obtenidas al aplicar un análisis de componentes independientes a registros LFP de roedores. Gracias a las coordenadas obtenidas a partir del vídeo, la causalidad calculada se puede representar en un mapa bidimensional correspondiente al área en que los registros fueron tomados y así analizar los valores de causalidad en relación al lugar en el que se han producido. El desarrollo del módulo se ha llevado a cabo a través de la herramienta de *software* matemático Matlab y se ha incorporado a la herramienta para el estudio del comportamiento social y la interacción entre individuos mediante el análisis de secuencias de vídeo y registros electrofisiológicos intracerebrales creada por Francisco José García Marín en 2016.

Tras la validación del módulo se ha realizado de un primer estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos centrado en el giro dentado, con objetivo de ver las interacciones que se producen en él. El interés en éste es debido a la suposición de que el giro dentado posee información sobre si un objeto es nuevo antes de llegar al hipocampo. Del estudio se ha extraído que los resultados obtenidos empleando coherencia directa parcial y en bandas de frecuencias menores de 30 Hz parecen ser los más relevantes.

Palabras clave: conectividad cerebral, conectividad efectiva, registros electrofisiológicos, estudio comportamental, animales de experimentación, MATLAB.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

RESUM

Des de la publicació del llibre *The hippocampus as a cognitive map* de O'keefe en 1978 han sigut nombrosos els estudis experimentals i teòrics que han proporcionat evidències de la participació de l'hipocamp en les funcions de memòria i de processament espacial en rosegadors. Un exemple és el *Nobel object location task*, a través del qual es busca avaluar la memòria espacial d'aquests animals. Per altra banda, la connectivitat cerebral és un camp d'estudi relativament nou que es troba actualment en continua expansió i l'objectiu principal és entendre com la funció cerebral dóna lloc a activitats mentals com la memòria i la consciència. Més concretament, la connectivitat efectiva o causalitat mesura les relacions causa-efecte entre les àrees del cervell. Un dels índexs més estesos per mesurar la connectivitat efectiva és la causalitat de Granger, que mitjançant models autoregressius lineals realitza prediccions de valors futurs en sèries temporals.

En el present treball fi de grau s'ha desenvolupat un mòdul d'anàlisi temporal de connectivitat efectiva cerebral durant estudis comportamentals, com ara el *Nobel object location task*, utilitzant vídeos i registres electrofisiològics *in vivo*. Aquest anàlisi es realitza calculant els índexs de causalitat de Granger, coherència directa i coherència directa parcial sobre les senyals obtingudes al aplicar un anàlisi de components independents als registres LFP de rosegadors. Gràcies a les coordenades obtingudes a partir del vídeo, la causalitat calculada es pot representar en un mapa bidimensional corresponent al àrea en que els registres van ser presos i així analitzar els valors de causalitat en relació al lloc en que s'han produït. El desenvolupament del mòdul s'ha dut a terme a través de l'entorn de computació numèrica Matlab i s'ha incorporat a l'eina per a l'estudi del comportament social i la interacció entre individus mitjançant l'anàlisi de seqüències de vídeo i registres electrofisiològics intracerebrals creada per Francisco José García Marín en 2016.

Després de la validació del mòdul s'ha realitzat un primer estudi de les variacions de la connectivitat efectiva en l'hipocamp durant l'exploració d'objectes nous centrat al gir dentat, amb l'objectiu de veure les interaccions que es produeixen en ell. L'interès en aquest es deu a la suposició de que el gir dentat posseeix informació sobre si un objecte és nou abans d'arribar a l'hipocamp. Del estudi s'ha extret que els resultats obtinguts d'utilitzar PDC i a bandes de freqüència menors de 30 Hz semblen ser els més rellevants.

Paraules clau: connectivitat cerebral, connectivitat efectiva, registres electrofisiològics, estudi comportamental, animals d'experimentació, MATLAB.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ABSTRACT

Since the book *The hippocampus as a cognitive map* (O'keefe, 1978) was published, many experimental and theoretical researches have provided evidences about the involvement of the hippocampus in memory and spatial processing in rodents functions. An example is the Nobel object location task, through which it is sought to evaluate the spatial memory of these animals. On the other hand, brain connectivity is a relatively new field of study that is currently in continuous expansion and whose main objective is to understand how brain function gives rise mental activities such as memory and consciousness. More concretely, effective connectivity or causality measures the cause and effect relationships among the brain areas. One of the most widespread indexes for measuring effective connectivity is the Granger causality, which makes predictions of future values in time series using linear autoregressive models.

In this final degree project, a module of temporal analysis of effective cerebral connectivity during behavioral researches has been developed. These behavioral studies include the Nobel object location task, using videos and *in vivo* electrophysiological records. The analysis is done by calculating the Granger causality, directed coherence and partial directed coherence indexes on the signals obtained by applying an independent components analysis to LFP records of rodents. Thanks to the coordinates obtained from the video, the calculated causality can be represented in a two-dimensional map corresponding to the area in which the records were taken and thus analyze the values of causality in relation to the place where they have occurred. The module has been developed using Matlab, a multi paradigm numerical computing environment, and it has been incorporated into a tool for the study of social behaviour and interaction among individuals through the analysis of video sequences and intracerebral electrophysiological records created by Francisco José García Marín in 2016.

After the validation of the module, a first study of the variations of the effective connectivity in the hippocampus during the exploration of new objects centered on the dentate gyrus has been carried out, in order to determine the interactions that occur in it. The interest in this node is due to the assumption that the dentate gyrus has information about whether an object is new before reaching the hippocampus. From the study it has been extracted that the results obtained using partial directed coherence and in bands of frequencies lower than 30 Hz seem to be the most relevant.

Key words: brain connectivity, effective connectivity, electrophysiological records, behavioral researches, experimental animals, MATLAB.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE GENERAL

Documento I: Memoria

Documento II: Presupuesto

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

MEMORIA

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. Objetivos	9
2. Introducción	10
2.1. Sistema nervioso: anatomía y función	10
2.2. Hipocampo	13
2.3. Neurociencia	14
2.3.1. Neurociencia cognitiva	15
2.3.2. Neurociencia computacional	15
2.4. Conectividad cerebral	16
2.4.1. Métodos para estimar la conectividad efectiva	17
2.5. Tipos de registros cerebrales	19
2.6. Uso de animales en investigación	20
3. Materiales	21
3.1. Vídeos	21
3.2. Registros electrofisiológicos	22
3.3. Matlab	23
3.4. <i>Novel object location task</i>	23
4. Métodos	25
4.1. Causalidad de Granger	25
4.1.1. Dominio temporal	25
4.1.2. Dominio frecuencial	28
4.1.3. Estimación del modelo autorregresivo	30
4.2. Test estadístico	30
4.3. Interfaz	31
5. Resultados y discusión	32
5.1. Funcionalidad	32
5.1.1. Selección de parámetros	32
5.1.2. Visualización de resultados	33
5.2. Estudio de las variaciones de conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos	35
6. Conclusiones y líneas futuras	43
7. Bibliografía	45

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DE LAS FIGURAS

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

Figura 2. Visión lateral de los lóbulos cerebrales (Anatolandia, 2017)

Figura 3. Partes de una neurona (Elsextodelatorre, s.f.)

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

Figura 5. Componentes de una sinapsis. (Sinapsis, s.f.)

Figura 6. Regiones de la formación hipocampal (López, 2014)

Figura 7. Modelos de conectividad cerebral respectivamente (Sporns, 2007)

Figura 8. Loadings de las componentes independientes que señalan las correspondencias anatómicas de las mismas. a) Generador Schaffer colateral, b) Generador CA1, c) Generador de las células granulares y d) Generador de Hilus

Figura 9. Dos patrones distintos de conectividad de un modelo trivariable (Ding et al., 2006)

Figura 10. Vídeos de entrenamiento (izquierda) y test (derecha) de un sujeto.

Figura 11. Esquema explicativo de (a) acoplamiento directo y (b) acoplamiento. Elaboración propia.

Figura 12. Representación de la primera señal ICA de un sujeto durante una sesión de entrenamiento

Figura 13. Editor gráfico de Matlab

Figura 14. Interfaz del módulo principal

Figura 15. Interfaz del módulo de causalidad

Figura 16. Ejemplo de visualización de resultados para un par de canales concretos (desde 3 hacia 2) y a una frecuencia de 50 Hz.

Figura 17. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 1 clasificados como A.

Figura 18. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 2 clasificados como B.

Figura 19. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 3 clasificados como C.

Figura 20. Ejemplo del mismo caso calculado con DC (arriba) y con PDC (abajo).

Figura 21. Ejemplo de un mismo caso sobre un sujeto para *train* (arriba) y test (abajo).

Figura 22. Ejemplo de misma pareja de canales representado a 8 Hz (arriba) y a 80 Hz (abajo) empleando PDC.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DE LAS TABLAS

Tabla 1. Resultados obtenidos mediante el cálculo de causalidad de Granger

Tabla 2. Resultados obtenidos mediante el cálculo de DC

Tabla 3. Resultados obtenidos mediante el cálculo de PDC

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

1. Objetivos

La herramienta software desarrollada por Francisco José García Marín (García, 2016) permite el análisis automático de secuencias de video en las que se ha registrado la actividad de un animal durante un cierto periodo y su correlación con registros electrofisiológicos intracerebrales adquiridos simultáneamente al vídeo. Esta herramienta es capaz de generar mapas bidimensionales que relacionan la posición del animal con la potencia de los registros cerebrales y la velocidad y aceleración de su movimiento, también correlaciona potencia y velocidad y es capaz de realizar diversos tipos de filtrado (por velocidad, aceleración, potencia o posición).

El objetivo principal del presente TFG es la implantación de un módulo de causalidad lineal en la herramienta anterior para el cálculo de la causalidad de Granger, coherencia directa (DC) y coherencia directa parcializada (PDC) de modo que permita medir la conectividad efectiva de manera tanto temporal como frecuencial y relacionarla con una localización o comportamiento determinados. Con la creación de una interfaz “user-friendly”, esta nueva aplicación podrá analizar con mayor detalle todo tipo de experimentos conductuales, aportando nueva información sobre la conectividad cerebral en cada instante.

Un segundo objetivo estrechamente ligado al primero es el de dotar a las medidas de significación estadística mediante un test de subrogadas. La idea básica consiste en el cálculo de causalidad para conjuntos de ventanas de cada señal escogidas de forma aleatoria para así descartar los resultados positivos de causalidad que se hayan debido al azar.

Por último, tras comprobar el correcto funcionamiento del módulo de causalidad, se realizará un primer estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos (“novel object location tasks”) en murinos.

2. Introducción

2.1. Sistema nervioso

El sistema nervioso humano es el encargado de captar y procesar la información procedente tanto del entorno como del interior de nuestro organismo. Se trata de una compleja red que recibe y envía grandes cantidades de información de forma continuada permitiendo la adaptación del organismo a los cambios en el medio. Además de generar respuestas ante los estímulos percibidos, también controla y coordina el resto de órganos del cuerpo.

Para entender mejor su funcionamiento, primero es necesario conocer de qué partes se compone y cómo se relacionan entre sí. El sistema nervioso posee 3 componentes principales: encéfalo, médula espinal y nervios. Los dos primeros forman el sistema nervioso central y es el que recibe, integra y procesa la información con objetivo de controlar las funciones corporales. Los nervios conforman el sistema nervioso periférico que conecta el SNC con el resto de órganos corporales.

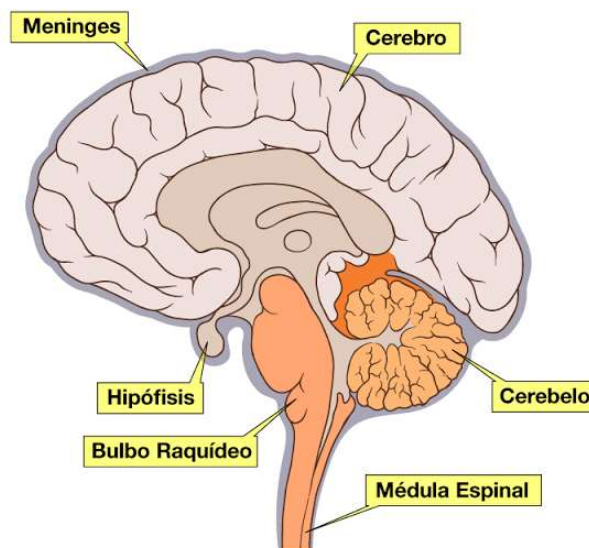


Figura 3. Estructura externa del encéfalo (Anatolandia, s.f.)

La principal estructura del encéfalo (figura 1) es el cerebro y regula tanto los movimientos voluntarios como la actividad consciente. Se divide en 2 hemisferios: el derecho, con una componente más emocional y artística, y el izquierdo, encargado del procesamiento del lenguaje y con una componente más lógica y analítica. A su vez, cada uno de los 2 hemisferios se divide en 4 lóbulos (figura 2), cada uno de los cuales se corresponde con un área funcional. El lóbulo occipital se encuentra en la parte posterior del cerebro y se encarga de la producción de imágenes. El lóbulo parietal se encuentra en la parte trasera superior y posee un papel fundamental en el procesamiento de la información sensorial. El lóbulo temporal, situado aproximadamente detrás de cada sien, desempeña las tareas de reconocimiento de caras, audición, equilibrio y coordinación. Por último, el lóbulo frontal se encuentra en la parte anterior

del cerebro y es el responsable de las funciones motoras, el razonamiento y la resolución de problemas.

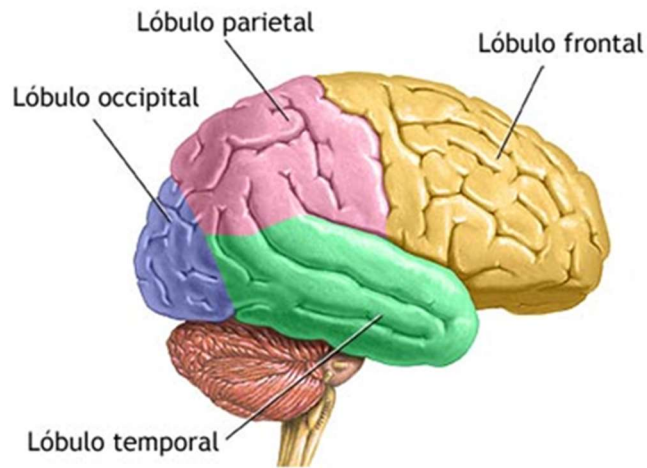


Figura 4. Visión lateral de los lóbulos cerebrales (Anatolandia, 2017)

El tejido nervioso compone los órganos que forman este sistema y está constituido principalmente por neuronas. Estas células poseen unas características que les permiten recibir y transmitir impulsos nerviosos, de modo que la red neuronal actúa como un circuito eléctrico.

Las neuronas constan de un cuerpo celular o soma del que surgen numerosas extensiones ramificadas llamadas dendritas y una prolongación que se conoce como axón (figura 3).

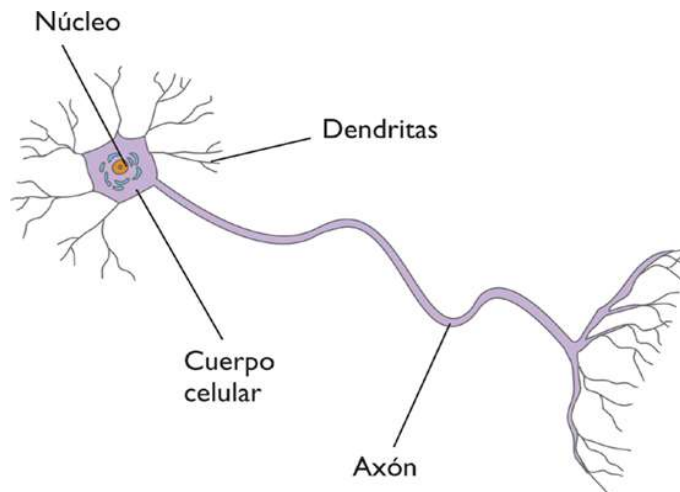


Figura 5. Partes de una neurona (Elsextodelatorre, s.f.)

La información se transmite de neurona a neurona a través de impulsos eléctricos. Para entender el mecanismo es necesario hablar de los potenciales de acción. Cuando una neurona se encuentra en estado de reposo, su membrana está polarizada a unos -70 mV. Esto se debe a la presencia de iones positivos (sodio, potasio y calcio) y negativos (cloro) tanto en el medio intracelular como extracelular. Cuando a la neurona llega un impulso de magnitud suficiente,

éste provocará la entrada de iones positivos de sodio a la célula, elevando su potencial hacia valores positivos y disparando así un potencial de acción (figura 4). Seguidamente se producirá la salida de iones de potasio, también positivos, lo que conducirá a la disminución del potencial de membrana hasta alcanzar de nuevo el reposo. Todo este intercambio iónico se produce a través de canales, bombas e intercambiadores. El impulso generado debido a esas variaciones de concentración se transmitirá a través del axón neuronal hacia la siguiente neurona en la que se desencadenará el mismo proceso.

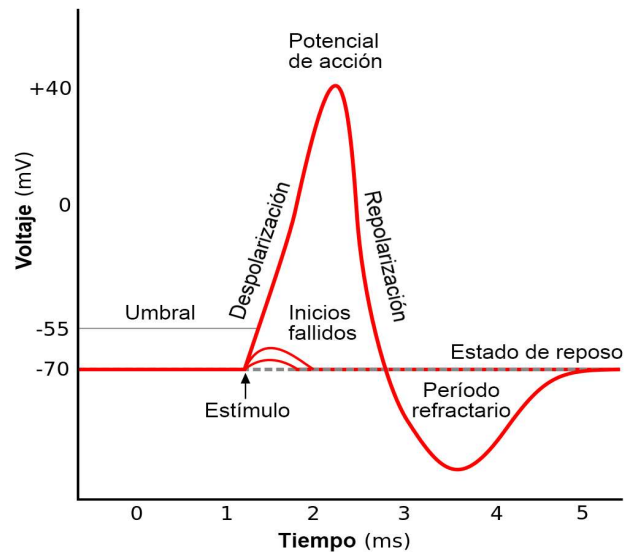


Figura 6. Potencial de acción neuronal (Villagómez, 2016)

La transmisión del impulso eléctrico es unidireccional (figura 5) y no se realiza de forma directa entre neuronas puesto que no existe contacto físico entre ellas. En la zona terminal del axón hay unas vesículas que contienen neurotransmisores. Cuando el potencial de acción alcanza esta zona, dichas vesículas se abren y liberan su contenido en la grieta sináptica. La elevación momentánea de la concentración de estos neurotransmisores provoca la activación de algunos de los canales iónicos de las dendritas de la neurona contigua que desencadenarán un intercambio iónico. En caso de que el aumento del potencial sea suficiente, se generará un potencial de acción en la nueva neurona siguiendo los mecanismos ya explicados. Todo el proceso anterior se conoce como sinapsis.

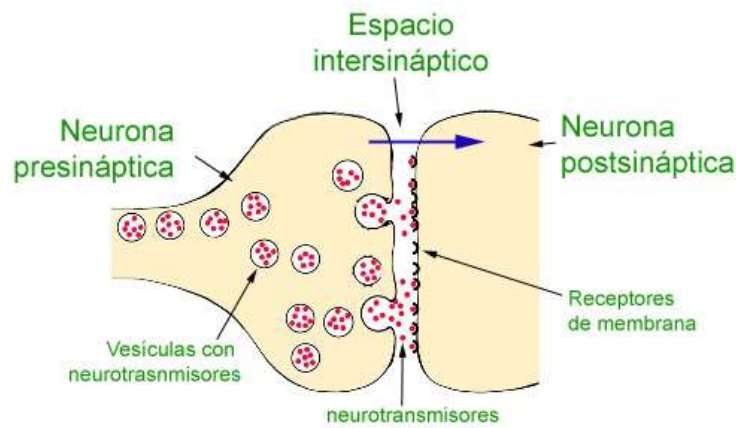


Figura 7. Componentes de una sinapsis. (Sinapsis, s.f.)

2.2. Hipocampo

El hipocampo es una región del cerebro que, junto con otras estructuras, conforma el sistema límbico. Este sistema se encuentra alojado en las capas más profundas del cerebro y su estructura neuronal es menos compleja que el córtex (el revestimiento superficial de los hemisferios cerebrales) por lo que se asume que el sistema límbico, y en concreto el hipocampo, pertenecen a lo que se conoce como cerebro primitivo, al cual se han ido añadiendo capas más complejas como resultado del proceso evolutivo. Se relaciona con la memoria, la atención, los instintos sexuales, las emociones, la personalidad y la conducta.

Esta estructura del encéfalo fue bautizada con el nombre de hipocampo debido a su similitud con un caballito de mar. Es de forma alargada y curva y está ubicado en la parte interior del lóbulo temporal, extendiéndose desde el hipotálamo hasta la amígdala. Presenta 4 subdivisiones: CA1, CA2, CA3 y CA4 (CA procede de cornus ammonis). Los 2 primeros de ellos sufren una mayor vulnerabilidad ante hipoxias, presentando una mayor pérdida neuronal, siendo causa de demencia senil y otras enfermedades como el alzheimer (Olivares et al., 2015). Junto con el giro dentado, el subículo, el presubículo, el parasubículo y la corteza entorrinal conforma la formación hipocámpal (figura 6).

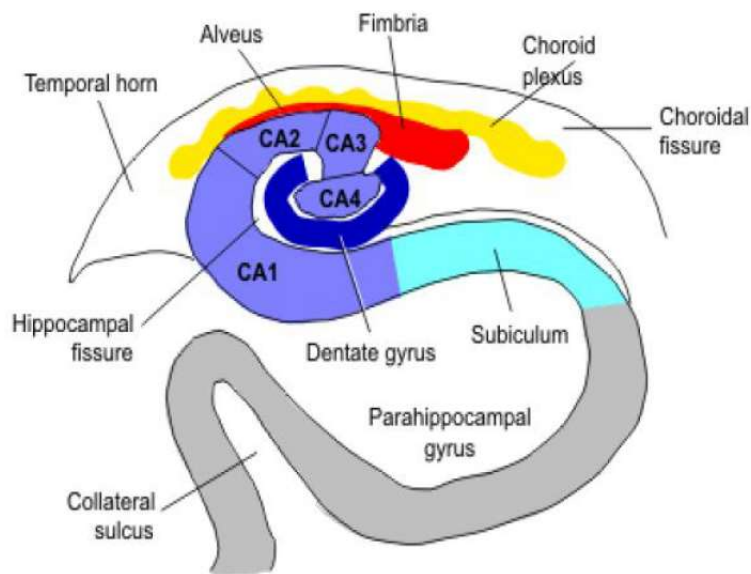


Figura 8. Regiones de la formación hipocámpica (López, 2014)

Su función se asocia principalmente a la memoria, más en concreto, a la memoria a largo plazo. Este órgano actúa como mediador de recuerdos, los cuales se encuentran almacenados en las redes neuronales distribuidas por numerosas zonas del encéfalo.

Los primeros en describir la conexión entre el hipocampo y la memoria fueron Guillermo Scoville y Brenda Milner quienes, tratando de acabar con los continuos ataques epilépticos sufridos por un paciente, extirparon su hipocampo. El resultado de la intervención fue una amnesia anterógrada, esto es, el paciente no podía generar nuevos recuerdos. Desde entonces, existe un acuerdo general ante el hecho de que el hipocampo desempeña un papel en la formación de nuevos recuerdos. Sin embargo, las lesiones en esta zona únicamente afectan a la memoria declarativa, es decir, la que puede expresarse de forma verbal. Esto implica que una persona con el hipocampo dañado podría aprender nuevas destrezas, como por ejemplo tocar un instrumento o montar en bicicleta, aunque no recordaría haberlo aprendido.

No obstante, la memoria no es la única función que se le atribuye al hipocampo. En 1978, John O'Keefe y Lynn Nadel publicaron el libro "The hippocampus as a cognitive map" (O'Keefe & Nadel, 1978) en el que señalaban el importante papel que jugaba el hipocampo en el procesamiento de la información espacial.

2.3. Neurociencia

La neurociencia es un campo unificado del conocimiento científico que estudia la estructura, la función, el desarrollo de la bioquímica, la farmacología y la patología del sistema nervioso y de cómo sus diferentes elementos interactúan, dando lugar a las bases biológicas de la conducta, es decir, cómo la actividad del cerebro se relaciona con la psiquis y los comportamientos.

El estudio biológico del cerebro es un área multidisciplinar que abarca muchos niveles de estudio, desde el puramente molecular hasta el específicamente conductual y cognitivo,

pasando por el nivel celular (neuronas individuales), los ensamblajes y redes pequeñas de neuronas (como las columnas corticales) y los ensamblajes grandes (como los propios de la percepción visual) incluyendo sistemas como la corteza cerebral o el cerebelo, e incluso, el nivel más alto del sistema nervioso.

2.3.1. Neurociencia cognitiva

En el nivel más alto, las neurociencias se combinan con la psicología para crear la neurociencia cognitiva, una disciplina que al principio fue dominada totalmente por psicólogos cognitivos. La neurociencia cognitiva se define como la disciplina que busca entender cómo la función cerebral da lugar a las actividades mentales, tales como la percepción, la memoria, el lenguaje e incluso la consciencia. Para alcanzar sus objetivos, busca descubrir los algoritmos que describen la actividad fisiológica llevada a cabo en las estructuras neuronales y que resultan en la cognición y la consciencia. (García, 2016)

En 1988, se publicaron una serie de artículos científicos en la revista *Science* (Posner et al., 1988; Goldman-Rakic, 1988; Kosslyn, 1988; Sejnowski, 1988), que dieron lugar a la aparición explícita de la neurociencia cognitiva. Esta nueva ciencia se basó en los siguientes supuestos: 1) que la percepción y la acción dependen de representaciones cerebrales internas y sus transformaciones, 2) que las actividades mentales pueden descomponerse en operaciones elementales del procesamiento de la información, 3) que estas operaciones tienen localización estricta en el cerebro (noción de “módulo”) y 4) que estos módulos interactúan entre sí para sustentar las actividades mentales. Durante los primeros años de la neurociencia cognitiva no se disponía de herramientas apropiadas para la validación del modelo anterior que se sustenta en cuatro aproximaciones experimentales convergentes y complementarias:

- a) El registro de la actividad neuronal con microelectrodos en animales (y en casos excepcionales en humanos)
- b) Las técnicas de neuroimagen (electromagnética y hemodinámica)
- c) El estudio de pacientes neurológicos
- d) Modelización computacional

Actualmente, los avances tecnológicos han permitido grandes progresos en este campo. (McCulloch & Pitts, 1943)

2.3.2. Neurociencia computacional

Las ciencias de la computación proporcionaron a la neurociencia un lenguaje que le permitiera explicar la función cerebral. 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. Este proceso es transferible de la máquina al cerebro, tal y como propusieron los fundadores de las ciencias de la computación (McCulloch & Pitts, 1943; von Neumann, 1958; Wiener, 1948).

El computacionalismo es una teoría funcionalista en filosofía de la mente que la concibe como un sistema de tratamiento de información y compara el pensamiento con un cálculo, o más precisamente, con la aplicación de un determinado sistema de reglas.

Surge así la neurociencia computacional, una ciencia interdisciplinar que integra todas las áreas de la neurociencia, la ciencia cognitiva, las ciencias de la computación, las matemáticas, la física y la ingeniería eléctrica (Wikipedia: Neurociencia Computacional, 2017).

Algunos de los investigadores cuyo trabajo ha contribuido al avance de esta rama de la neurociencia son Hodgkin y Huxley, Hubel y Wiesel, y David Marr. Hodgkin y Huxley sentaron las bases del mecanismo iónico de generación y propagación del potencial de acción gracias a sus experimentos con la técnica de la pinza de voltaje, Hubel y Wiesel realizaron grandes hallazgos sobre la fisiología del sistema visual, por los cuales recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1981. Por su parte, Marr diseñó un modelo informático de visión artificial cuyo funcionamiento se regía por los mismos principios que el sistema visual humano.

2.4. Conectividad cerebral

La enrevesada morfología, sobre todo en lo que se refiere a la interconectividad de los elementos neuronales, pone de manifiesto la gran complejidad del sistema nervioso y es precisamente en esto en lo que se centra el estudio de la conectividad cerebral, en determinar cómo se comunican neuronas individuales, conjuntos de ellas o diferentes regiones cerebrales para así determinar de qué modo las neuronas y las redes neuronales procesan la información.

Los enlaces estructurales que conforman el patrón de conectividad son las sinapsis, los caminos fibrosos o relaciones estadísticas o causales (coherencia, correlación cruzada o flujo de información). La actividad neural, y por tanto los códigos neuronales, están limitados por la conectividad.

Encontramos distintos niveles de conectividad cerebral en cuanto al enlace establecido: estructural o anatómica, funcional y efectiva.

La conectividad anatómica se refiere al estudio de las conexiones físicas o estructurales de las neuronas enlazadas, lo que conocemos como red sináptica, además de sus propiedades biofísicas. A escalas de tiempo cortas (segundos o minutos), los patrones de los enlaces físicos son relativamente estables, pero en periodos más largos (horas o días) pueden verse sometidos a cambios morfológicos y de plasticidad debidos, por ejemplo, al aprendizaje o desarrollo de habilidades. Actualmente, el avance de las tecnologías de imagen de difusión no invasivas está abriendo un amplio abanico de posibilidades en esta área.

La conectividad funcional estudia la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones corticales anatómicamente separadas. Se emplean medidas estadísticas como la coherencia o la correlación para cuantificar la información mutua. Contrariamente a la conectividad anatómica, la conectividad funcional presenta una fuerte dependencia con el tiempo a todas las escalas temporales. Las medidas estadísticas de interdependencia no hacen referencia explícita a los efectos causales, lo que provoca que diferentes metodologías resulten en medidas de conectividad distintas. Otro aspecto importante de la conectividad funcional es la simetría de las medidas, lo que provoca que no se puedan discernir de éstas los efectos direccionales.

Así pues, de lo anterior se extrae que toda conectividad estructural implica conectividad funcional, pero no toda conectividad funcional comporta necesariamente conectividad estructural (Proal et al., 2013).

Por último, la conectividad efectiva, también llamada causalidad, mide las relaciones causa-efecto entre las áreas. Puede entenderse como la unión de las conectividades anatómica y funcional puesto que describe los efectos direccionales de un elemento neuronal sobre otro, esto es, describe la dirección de transmisión de la información, contrariamente a lo que ocurría en el caso de la conectividad funcional. Esto último significa que las medidas no serán necesariamente simétricas.

Habitualmente, la representación de la conectividad se realiza en forma de matriz cuadrada en la que ambos ejes representan los nodos analizados. La representación puede ser binaria, indicando si existe causalidad o no entre cada par de nodos, o ponderada, en la que se representa la densidad de la conexión. En la figura 7 se muestra la representación de cada uno de los tres tipos de conectividad: estructural, funcional y efectiva respectivamente (Sporns, 2007).

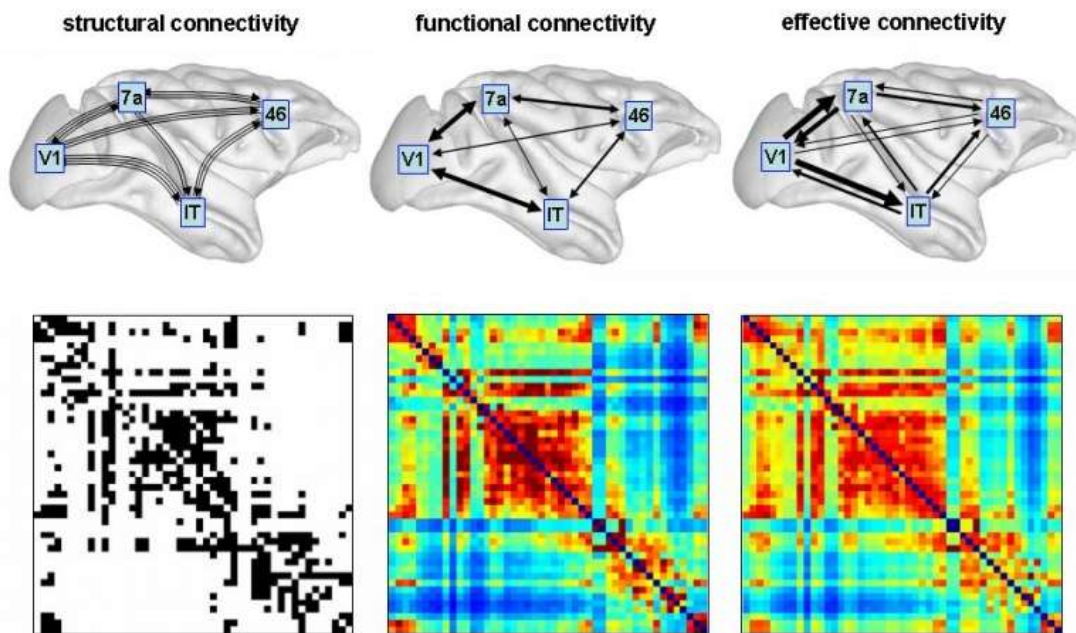


Figura 9. Modelos de conectividad cerebral respectivamente (Sporns, 2007)

2.4.1. Métodos para estimar la conectividad efectiva

A la hora de determinar la interdependencia estadística entre dos señales, las medidas de conectividad funcional pueden ser de gran utilidad. Sin embargo, en muchas ocasiones no es suficiente con determinar si dos regiones del cerebro interactúan y es necesario determinar además la dirección de dicha interacción. Para ello se emplean las estimaciones de la conectividad efectiva.

El concepto de causalidad fue introducido por Norbert Wiener (Wiener, 1956), quien determinó que el orden temporal de los eventos es de suma importancia a la hora de poder inferir las relaciones causales. Esto quiere decir que los sucesos pasados pueden ayudar en la predicción de los acontecimientos futuros.

Podríamos definir la causalidad de forma sencilla de la siguiente manera: imaginemos 2 series temporales X e Y medidas simultáneamente y que nuestro objetivo es predecir valores futuros de X. Inicialmente trataremos de descifrar estos valores empleando únicamente la información contenida en la propia señal X. Si incorporando valores pasados de Y la predicción anterior mejora, entonces se podrá afirmar que existe una relación de causalidad de Y a X (Y causa X). Recordemos que causalidad no es una medida simétrica y que por tanto no podríamos deducir de lo anterior que X causa Y sin realizar las comprobaciones previas pertinentes.

La formulación matemática de la causalidad se la debemos al economista Clive W. J. Granger (Granger, 1969), que formalizó la idea de la predicción en el contexto de los modelos regresivos lineales.

Existen dos principales tipos de índices para medir la conectividad efectiva entre dos regiones: lineales y no lineales.

Los índices lineales son aquellos que recrean el comportamiento de las señales con fórmulas lineales. Están basados en modelos autorregresivos, que son modelos cuya variable de salida depende linealmente de sus propios valores anteriores. Entre los índices lineales destacamos la causalidad de Granger, la coherencia directa (DC) y la coherencia directa parcial (PDC). Los tres métodos están basados en la definición de causalidad expuesta anteriormente. La diferencia entre ellos reside en que en el caso del primero encontramos un valor único para la conectividad efectiva entre las dos regiones estudiadas para cada instante concreto, mientras que los dos últimos contemplan todo un espectro, esto es, están caracterizados en el dominio de la frecuencia. La DC y la PDC se diferencian en que el segundo es capaz de distinguir las relaciones indirectas (mediadas por una tercera región) de las directas. Cabe mencionar la existencia de la causalidad de Granger espectral, muy similar a la DC o PDC, pero menos común.

Los índices no lineales no requieren de un modelo, sino que emplean la entropía o distribución de probabilidad de una señal para predecir otra. Esta medida se basa en la comparación de la estimación de la probabilidad de cada señal con la probabilidad conjunta, es decir, la información mutua. Conceptualmente, es muy parecido a la causalidad tal y como la definió Wiener. No obstante, en este caso no se realizan suposiciones a priori sobre la linealidad en la dependencia de los sistemas. El principio en el que se basa es parecido al de la información mutua, pero añadiendo a la ecuación el futuro de una de las señales. Para explicarlo de forma sencilla volvamos a las señales X e Y: si la información que comparten valores presentes de X con valores futuros de Y es mayor que aquella que comparten valores presentes de X e Y, querrá decir que dicha información todavía no ha llegado hasta Y. Por consiguiente, habrá un flujo de información desde X hasta Y. Existe también una versión de la transferencia de entropía parcializada para diferenciar las conexiones directas e indirectas (Maestú et al., 2015).

2.5. Tipos de registros cerebrales

Existen diversos tipos de registros cerebrales, cuyas técnicas de adquisición pueden ser tanto invasivas como no invasivas. Todos ellos poseen ciertas ventajas e inconvenientes, pero combinados pueden permitir estudios del cerebro anatómica y fisiológicamente muy detallados. Algunos de ellos son la imagen de resonancia magnética funcional (fMRI), el electroencefalograma (EEG), los potenciales de campo local (LFP) y el análisis de componentes independientes (ICA).

El método de adquisición de imágenes de resonancia magnética funcional se basa en el efecto BOLD, por el cual la intensidad de la señal de resonancia magnética de una zona en reposo se verá disminuida debido a las inhomogeneidades del campo magnético. Estas inhomogeneidades se deben a la presencia tanto de oxihemoglobina como de desoxihemoglobina, cuyas propiedades magnéticas son diferentes. De este modo se puede discernir qué zonas del cerebro son las que se activan al realizar determinadas tareas. Cabe puntualizar que la medida obtenida de las imágenes de RM funcional no corresponde directamente a la actividad neuronal sino a la actividad metabólica que ello implica.

Por otro lado, la electroencefalografía es una técnica no invasiva que permite el registro de las diferencias de potencial producidas por millones de neuronas, cuya actividad eléctrica se desplaza desde la corteza cerebral hasta el cráneo. El registro se realiza a través de una serie de electrodos posicionados en la superficie del cuero cabelludo y con una ubicación en este que sigue un estándar internacional. Existe también el EEG intracortical, una medida invasiva a través de la cual se miden estas diferencias de potencial directamente sobre la corteza cerebral.

La primera aplicación clínica de estudios simultáneos de EEG-fMRI fue en 1996 y desde entonces se han convertido en una herramienta de gran utilidad en los estudios sobre la actividad espontánea y evocada del cerebro.

Los potenciales de campo local son registros de la actividad local de conjuntos de neuronas pertenecientes a regiones concretas y se componen de fluctuaciones de voltaje extracelular de baja frecuencia (1 – 100 Hz, habitualmente) distribuidos en diferentes bandas de frecuencia: delta (0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) y gamma (>30 Hz). Diversos estudios, entre ellos el de Tesche y Karhu (Fernández-Ruiz & Herreras, 2013), han determinado que la banda theta se encuentra estrechamente ligada a la memoria. A los LFP contribuyen principalmente potenciales sinápticos además de señales relacionadas con potenciales de acción. Se obtienen mediante técnicas invasivas. El interés suscitado por los LFP es cada vez mayor puesto que son capaces de relacionar los registros de neuronas individuales y otras medidas globales como por ejemplo el EEG o la fMRI, mencionados anteriormente (David et al., 2010).

Por último, el análisis de componentes independientes (ICA) es un método estadístico que permite realizar estimaciones de características de un conjunto de datos observados con objetivo de encontrar una representación lineal de los datos de modo que las componentes sean lo más independiente posible. El modelo habitual de ICA realiza algunas asunciones: las características no son observables, son estadísticamente independientes y siguen una distribución no gaussiana (Aldana & Buitrago, 2013).

Este método permite realizar representaciones que muestren la estructura fundamental de los datos y es empleada en numerosas aplicaciones, entre ellas la separación de señales.

2.6. Uso de animales en investigación

El uso de animales en investigación es un tema muy sensible en la sociedad actual y cuenta con gran número de opositores. No obstante, no debe dejarse al margen el hecho de que gracias a estas prácticas son posibles grandes progresos en el sector de la biomedicina. Actualmente, el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (TFUE) reconoce que los animales son seres sensibles y establece que por tanto se han de tener plenamente en cuenta las exigencias de bienestar animal y la investigación científica europea se rige por el principio de las tres erres: reemplazo del uso de animales por técnicas alternativas siempre que sea posible, reducción al mínimo número necesario los animales empleados y refinamiento, de modo que se asegure el menor sufrimiento posible para los animales.

Las medidas destinadas a proteger a los animales utilizados en experimentación con fines científicos se encuentran recogidas en la directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo del 22 de septiembre de 2010. En ella se especifican las limitaciones de la experimentación con animales y las normas en lo que se refiere al cuidado y alojamiento de estos, además establece que todos los proyectos que conlleven uso de animales deben recibirla aprobación de la autoridad competente antes de iniciarse.

3. Material

3.1. Vídeos

Los videos se corresponden con grabaciones de la rata perteneciente a la especie Long-Evans, capaces de aprender de forma rápida lo que facilita su entrenamiento. Como se muestra en la figura 10, los vídeos son grabados desde arriba, lo que permite tener visión de toda el área de la caja en la que se encuentra la rata.

A la rata se le implantan en el cerebro unos electrodos multicanal unas dos semanas antes de la realización de los experimentos. Durante la realización de éstos la rata se encontrará conectada al equipo de registro electrofisiológico a través de un cable. Es importante que éste no limite sus movimientos. Además del electrodo, también está conectada a una luz para facilitar su localización durante el vídeo. Gracias al gran contraste de color proporcionado por la luz, la herramienta Tracker permitirá calcular la posición en la que se encuentra la rata en cada momento del vídeo.

El Tracker creará un vector temporal que contendrá la posición (x, y) de la rata en forma de coordenadas en cada instante y lo guardará en un fichero .tkr. Se generará también un segundo fichero que contendrá los coeficientes que permitirán relacionar las coordenadas con los píxeles de la imagen.

Se van a analizar 2 tipos de vídeos diferentes. Por un lado, tendremos vídeos de entrenamiento (Training) en los cuales el animal es situado en una caja que contiene 2 objetos nuevos para él y que nunca antes habían estado ahí. Por otro lado, se analizarán videos de test en los cuales ha sido modificada la posición de uno de los dos objetos anteriores dentro de la caja.

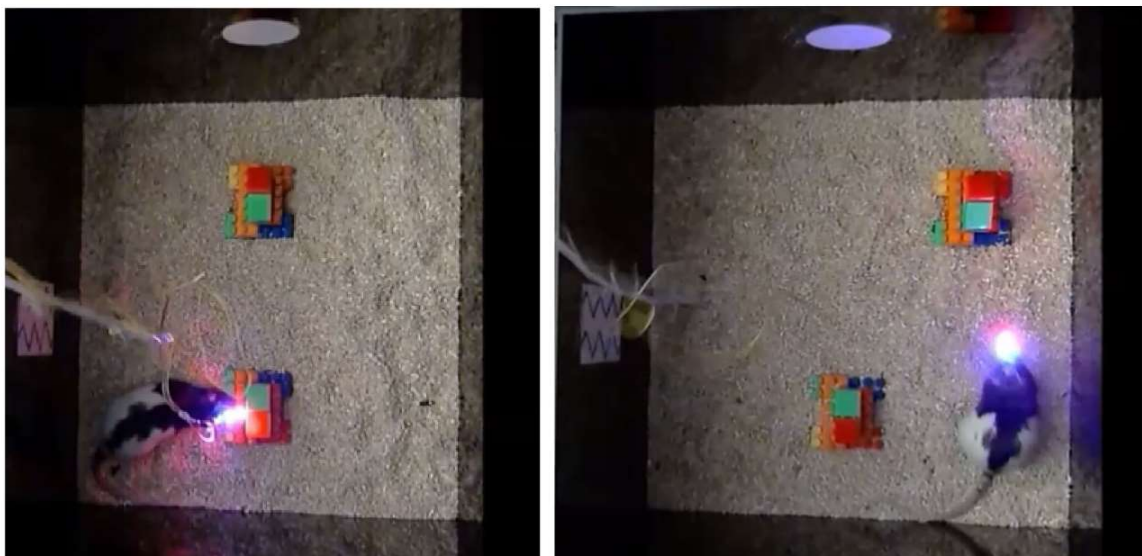


Figura 10. Vídeos de entrenamiento (izquierda) y test (derecha) de un sujeto.

3.2. Registros electrofisiológicos

La actividad cerebral de la rata durante el periodo en el que ha sido grabado el vídeo se obtiene a través de multielectrodos de registros de potenciales extracelulares. Más concretamente se han empleado electrodos de silicio con 31 contactos de iridio con una separación entre ellos de 100 μm aproximadamente. Estos electrodos permiten la adquisición de señales electrofisiológicas a lo largo de las diferentes capas de la corteza cerebral, minimizando el daño causado al tejido de su alrededor.

Se trata de registros LFP que, como se ha comentado con anterioridad, se corresponden con la actividad de un gran conjunto de neuronas y cuya frecuencia oscila desde 1 Hz hasta los 100 Hz.

Además de los LFP, los archivos que contienen los registros también incluyen las señales ICA. A través de este análisis son extraídas las componentes independientes de los potenciales registrados. Las componentes de interés serán las 4 con mayor varianza y que se corresponden con zonas concretas del hipocampo (Generador de Schaffer colateral, Generador de CA1, Generador "Granule Cells" y Generador Hilus) (ver figura 8). Estas 4 señales serán las empleadas en el estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos realizado en el presente trabajo.

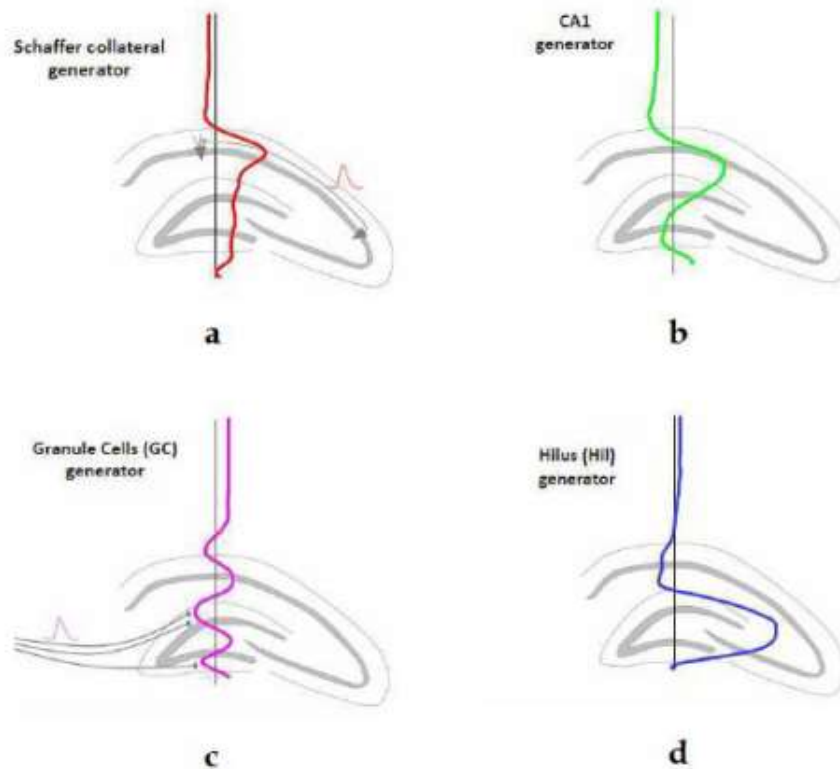


Figura 11. Loadings de las componentes independientes que señalan las correspondencias anatómicas de las mismas. a) Generador Schaffer colateral, b) Generador CA1, c) Generador de las células granulares y d) Generador de Hilus (López, 2014)

La figura 12 muestra los 10 primeros segundos de la primera señal ICA de un sujeto.

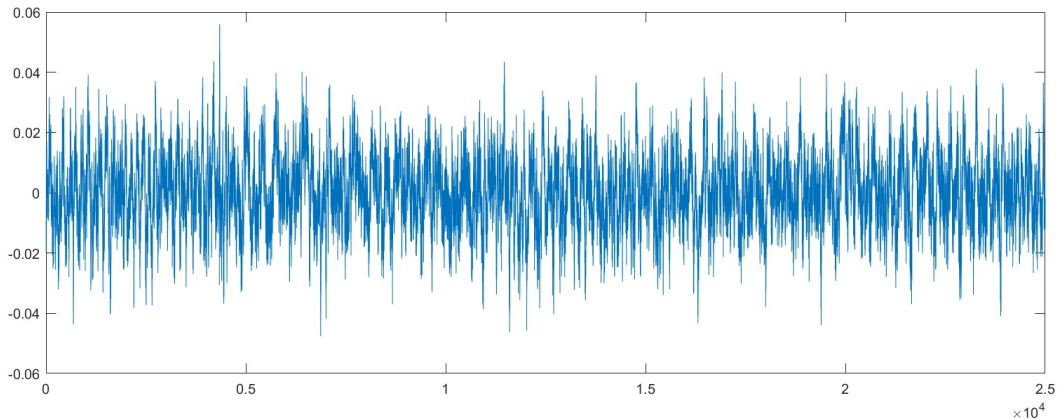


Figura 12. Representación de la primera señal ICA de un sujeto durante una sesión de entrenamiento.

3.3. Matlab

En las últimas décadas, la neurociencia y las ciencias de la computación han establecido una estrecha relación. Por este motivo, el uso de una herramienta software con gran capacidad de cómputo como Matlab es crucial para el desarrollo de este campo.

Matlab está optimizada para la resolución de problemas científicos y proporciona un entorno de programación que permite el desarrollo de algoritmos y el análisis de grandes volúmenes de datos. Además, Matlab ofrece la oportunidad de crear aplicaciones con interfaces gráficas de usuario (GUI) a través de GUIDE, un entorno de desarrollo de GUI (figura 11). De este modo, usuarios sin conocimientos de este lenguaje de programación podrían ejecutar de forma sencilla la aplicación.

En el presente TFG se parte de la herramienta para el estudio del comportamiento social y la interacción entre individuos creada por Francisco José García Marín (García, 2016), la cual ha sido desarrollada empleando el software Matlab. Por ello, el nuevo módulo será desarrollada utilizando también este software matemático.

En último lugar, señalar que Matlab posee paquetes de herramientas que han sido de gran utilidad en el desarrollo del módulo de causalidad. El primero de ellos es el GCCA toolbox (Granger Causal Connectivity Analysis) de Anil K. Seth (Seth, 2010) para el cálculo de la causalidad de Granger. El segundo, el eMVAR toolbox (Extended Multivariate Autoregressive Modelling) (Università di trento, s.f.) para el cálculo de DC, PDC y el orden óptimo del modelo autorregresivo.

3.4. Nobel Object Location Task

El principal objetivo de esta tarea es evaluar la memoria espacial basándose en la tendencia de los roedores de explorar durante un periodo de tiempo mayor objetos nuevos y objetos conocidos pero que han sido reubicados en un espacio también conocido.

Para llevar a cabo este estudio debe habituarse al animal a la caja en la que se realizará la prueba, de modo que ninguno de sus elementos le resulte extraño. Para ello, se le permite a la rata explorarlo durante 10 minutos cada día durante 8-10 días. Para conseguir que la rata reconozca la caja como un ambiente familiar, cada rata tiene su propia caja y se mantiene el mismo lecho durante todo el proceso. Una vez la rata ha sido habituada a la caja, se realizan las sesiones de entrenamiento (*training*). En estas, se introducen dos objetos en la caja y se permite a la rata que los explore. Se realizarán tres sesiones de entrenamiento en las que los objetos estarán ubicados siempre en la misma posición dentro de esta. Para finalizar se realiza una sesión de test en la que uno de los objetos es desplazado de su ubicación habitual, de modo que la rata reconocerá el objeto y su exploración se centrará en la localización del mismo.

Los resultados de esta experiencia se obtienen a través de las mediciones de los tiempos de exploración de la rata sobre los objetos. Se parte de la hipótesis de que durante la primera sesión de entrenamiento el tiempo de exploración de los objetos será aproximadamente el mismo para ambos y se irá reduciendo durante las sesiones de entrenamiento sucesivas. Por último, en la sesión de test el sujeto pasará significativamente más tiempo explorando el objeto que ha sido desplazado que el que ha permanecido en el mismo lugar.

En el presente trabajo se han empleado datos de 5 sujetos para los cuales los resultados de la experiencia descrita fueron satisfactorios.

4. Métodos

4.1. Causalidad de Granger, coherencia directa y coherencia directa parcial

Fue Granger quien formalizó la idea expuesta por Wiener (Wiener, 1956) a través de modelos de regresión lineales de procesos estocásticos. A través de estos modelos se intentaremos realizar predicciones de valores futuros en series temporales. Supongamos que tenemos dos procesos estocásticos $X(t)$ e $Y(t)$ y que nuestro objetivo es obtener $X(t+1)$. Si empleando valores anteriores de $Y(t)$ junto con valores anteriores de $X(t)$ la predicción mejora respecto a la realizada únicamente con valores pasados de $X(t)$, entonces podremos decir que Y G-cause X .

4.1.1. Dominio temporal

Continuando con las series $X(t)$ e $Y(t)$, cada uno de los procesos podría ser representado mediante un modelo autorregresivo del tipo:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A_{1j}X(t-j) + \varepsilon_1(t) \quad (1)$$

$$Y(t) = \sum_{j=1}^p A_{2j}Y(t-j) + \mu_1(t) \quad (2)$$

Como puede observarse en las ecuaciones anteriores, el modelo autorregresivo especifica que la variable de salida depende linealmente de sus propios valores anteriores.

La representación conjunta de (1) y (2) sería de la forma:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12j}Y(t-j) + \varepsilon_2(t) \quad (3)$$

$$Y(t) = \sum_{j=1}^p A_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22j}Y(t-j) + \mu_2(t) \quad (4)$$

Siendo p el orden del modelo, que se corresponde con el número máximo de observaciones anteriores incluidas en el modelo. A es la matriz de coeficientes (A_{11} expresa la contribución de X a la predicción de sí misma, A_{12} expresa la contribución de Y a la predicción de X , etc.). Por último, ε y μ son el error de predicción o residuo de las series.

Si representamos la matriz de covarianzas, esta sería de la forma:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_2 & \Upsilon_2 \\ \Upsilon_2 & \Gamma_2 \end{pmatrix} \quad (5)$$

Donde $\Sigma = \text{var}(\varepsilon)$, $\Gamma = \text{var}(\mu)$ y $\Upsilon = \text{cov}(\varepsilon, \mu)$;

Si X e Y fuesen independientes, entonces:

$$A_{12} = 0$$

$$A_{12} = 0$$

$$A_{21} = 0$$

$$\gamma_2 = 0$$

$$\Sigma_1 = \Sigma_2$$

y

$$\Gamma_1 = \Gamma_2$$

Conociendo lo anterior, la interdependencia total entre las dos series podría expresarse como

$$F_{X,Y} = \ln \frac{\Sigma_1 \Gamma_1}{|\Sigma|} \quad (6)$$

$F_{X,Y}$ será igual a cero si las dos series temporales son independientes y mayor que cero en caso de que no lo sean.

De las ecuaciones (1) y (2) se extrae que Σ_1 mide la precisión en la predicción de valores de X a partir de sus propios valores pasados mientras que en Σ_2 también se tienen en cuenta para dicha predicción valores pasados de Y. Si $\Sigma_1 > \Sigma_2$, significará que la introducción de valores de Y en la predicción de los valores de X mejora la predicción y por tanto Y tiene influencia causal en X. Esta influencia causal puede cuantificarse a través de la siguiente ecuación:

$$F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2} \quad (7)$$

Análogamente, se puede cuantificar la influencia causal en sentido inverso mediante la ecuación:

$$F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{\Gamma_1}{\Gamma_2} \quad (8)$$

Es posible que la interdependencia entre las series X e Y no pueda ser explicada en su totalidad a través de las 2 ecuaciones anteriores. La interdependencia restante queda expresada a través de γ_2 mediante la siguiente ecuación

$$F_{X \cdot Y} = \ln \frac{\Sigma_2 \Gamma_2}{|\Sigma|} \quad (9)$$

Gracias a las 2 definiciones de influencia causal direccional y a la de causalidad instantánea, debida probablemente a factores exógenos, podemos caracterizar la interdependencia completa entre las señales como se define a continuación:

$$F_{X,Y} = F_{X \rightarrow Y} + F_{Y \rightarrow X} + F_{X \cdot Y} \quad (10)$$

Si extendemos la definición al caso multivariable, la causalidad de X sobre Y y viceversa se analiza junto con el resto de variables adicionales. La definición de causalidad sería tal y como se ha expresado anteriormente: Y causa X si, estando el resto de variables incluidas en el modelo, el conocimiento de Y reduce la varianza del error de predicción.

Si añadiésemos una nueva variable Z, encontraríamos un problema que no existe en el caso bivariado. Supongamos que un análisis por parejas revela influencia causal desde Y hasta X. Para comprobar si la influencia es directa (figura 9b) o mediada totalmente a través de Z (figura 9a) tendríamos que llevar a cabo el siguiente procedimiento:

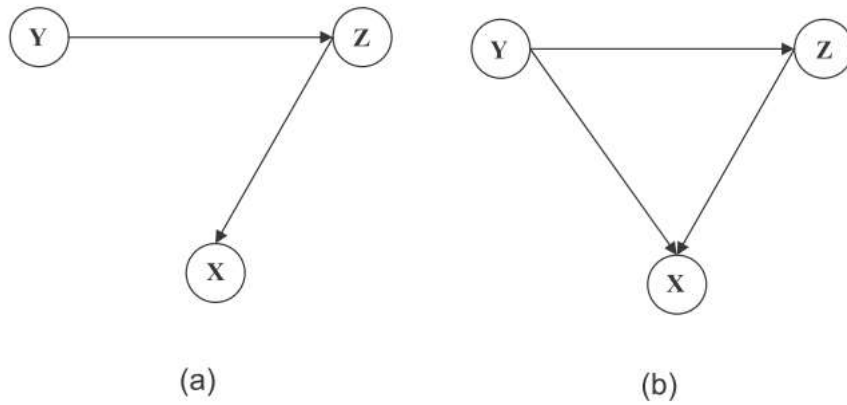


Figura 13. Dos patrones distintos de conectividad de un modelo trivariable (Ding et al., 2006)

En primer lugar, es necesario analizar la representación autorregresiva de X y Z:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12j}Z(t-j) + \varepsilon_3(t) \quad (11)$$

$$Z(t) = \sum_{j=1}^p A_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22j}Z(t-j) + \mu_3(t) \quad (12)$$

Con la siguiente matriz de covarianza

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_3 & \Upsilon_3 \\ \Upsilon_3 & \Gamma_3 \end{pmatrix} \quad (13)$$

Posteriormente, consideramos la representación autorregresiva de los 3 procesos

$$X(t) = \sum_{j=1}^p A'_{11j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{12j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{13j}Z(t-j) + \varepsilon_4(t) \quad (14)$$

$$Y(t) = \sum_{j=1}^p A'_{21j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{22j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{23j}Z(t-j) + \mu_4(t) \quad (15)$$

$$Z(t) = \sum_{j=1}^p A'_{31j}X(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{32j}Y(t-j) + \sum_{j=1}^p A'_{33j}Z(t-j) + \gamma_4(t) \quad (16)$$

Donde la matriz de covarianza en términos de ruido es

$$\Sigma_4 = \begin{pmatrix} \Sigma_{xx} & \Sigma_{xy} & \Sigma_{xz} \\ \Sigma_{yx} & \Sigma_{yy} & \Sigma_{yz} \\ \Sigma_{zx} & \Sigma_{zy} & \Sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (17)$$

A partir de las ecuaciones anteriores podemos definir la causalidad de Y sobre X condicionada por Z como

$$F_{Y \rightarrow X|Z} = \ln \frac{\Sigma_2}{\Sigma_{xx}} \quad (18)$$

En caso de que la influencia causal desde Y hasta X esté totalmente mediada por Z (figura 9a), A'_{12} será cero y $\Sigma_{xx} = \Sigma_3$. Entonces $F_{Y \rightarrow X|Z} = 0$, lo que significa que añadir los valores pasados de Y no mejoraría la predicción.

4.1.2. Dominio frecuencial

La representación de un proceso multivariable puede realizarse como la salida de un filtro lineal de desplazamiento invariante:

$$Y(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} H(k)U(t-k) \quad (19)$$

donde $U(t)$ es un vector de M procesos de entrada con media cero y $H(k)$ es una matriz $M \times M$ con la respuesta del filtro al impulso. El modelo MV autorregresivo (MVAR) es un caso particular del modelo general ampliamente utilizado en análisis de series temporales:

$$Y(t) = \sum_{k=1}^p A(k)Y(t-k) + \varepsilon(t) \quad (20)$$

La representación espectral de un proceso MVAR se realiza a través de la Transformada de Fourier de (19) y (20)

$$Y(f) = H(f)U(f) \quad (21)$$

$$Y(f) = A(f)Y(f) + E(f) \quad (22)$$

Cuya relación entre ambos se expresa de forma sencilla a través de:

$$H(f) = [I - A(f)]^{-1} \quad (23)$$

Si consideramos la representación frecuencial del proceso $Y(t)$, la cual es proporcionada por la matriz de densidad espectral $S(f)$ de tamaño $M \times M$ y su inversa $P(f)$, se pueden obtener medidas de acoplamiento y de acoplamiento directo a través de las funciones de coherencia (Coh) y la coherencia parcial (PCoh):

$$S(f) = H(f)\Sigma H^H \quad (24)$$

$$\Gamma_{ij}(f) = \frac{S_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)S_{jj}(f)}}, \Pi_{ij}(f) = \frac{P_{ij}(f)}{\sqrt{P_{ii}(f)P_{jj}(f)}} \quad (25)$$

El superíndice H de (24) hace referencia a la matriz compleja conjugada y traspuesta.

Esclareciendo lo anterior, el concepto de acoplamiento directo indica que dos procesos causan directamente un tercer proceso común. En el caso de la Figura 10a, existe acoplamiento directo entre los procesos X e Y puesto que ambos causan directamente el proceso Z. Se habla de acoplamiento entre dos procesos cuando ambos están causados por un tercer proceso común, en el caso de la figura 10b existe acoplamiento entre X e Y ya que ambos están causados por Z.

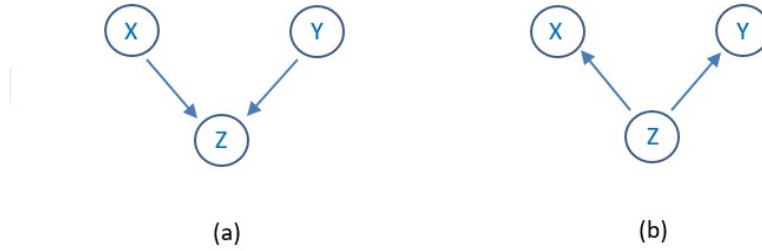


Figura 14. Esquema explicativo de (a) acoplamiento directo y (b) acoplamiento. Elaboración propia.

Volviendo a (25), cabe señalar que ambas son medidas simétricas y que por tanto no aportan información referente a la causalidad.

La factorización de la matriz de densidad espectral S(f) (24) y su inversa P(f)

$$S_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \sigma_m^2 H_{im}(f) H_{jm}^*(f), P_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} \overline{A_{mi}^*(f)} \overline{A_{mj}(f)} \quad (26)$$

permite descomponer las medidas de coherencia (Coh) y coherencia parcial (PCoh) del dominio frecuencial.

Sustituyendo S(f) y P(f) en (25), la Coh se puede factorizar como:

$$\Gamma_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{\sigma_m H_{im}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)}} \frac{\sigma_m H_{jm}^*(f)}{\sqrt{S_{jj}(f)}} \quad (27)$$

Cuyo último término contiene la **coherencia directa (DC)** [41]:

$$\gamma_{ij}(f) = \frac{\sigma_j H_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \sigma_m^2 |H_{im}(f)|^2}} \quad (28)$$

Análogamente, se puede realizar la descomposición de la PCoh de la forma:

$$\Pi_{ij}(f) = \sum_{m=1}^M \frac{\frac{1}{\sigma_m} \overline{A_{mj}(f)}}{\sqrt{P_{jj}(f)}} \frac{\frac{1}{\sigma_m} \overline{A_{mi}^*(f)}}{\sqrt{P_{ii}(f)}} \quad (29)$$

Cuyo último término se corresponde con la **coherencia directa parcial (PDC)** (Faes & Nollo, 2011):

$$\pi_{ij}(f) = \frac{\frac{1}{\sigma_i} \bar{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} |\bar{A}_{mj}(f)|^2}} \quad (30)$$

Tanto la DC como la PDC presentan ventajas e inconvenientes. En cuanto a la DC, mide la causalidad como la cantidad de potencia de la señal transferida desde un proceso a otro, lo que la dota de una interpretación física significativa. Sin embargo, es incapaz de diferenciar los efectos causales directos de los indirectos. Por otro lado, la PDC permite eliminar las relaciones indirectas y tener en cuenta únicamente los efectos causales directos, pero su interpretación es mucho más compleja.

En el presente trabajo, los cálculos tanto de causalidad de Granger como de DC y PDC han sido realizados para fragmentos de longitud previamente definida y con un solape entre ellos también previamente definido extraídos de 4 señales ICA.

4.1.3. Estimación del modelo autorregresivo

El método habitual para la obtención del orden del modelo óptimo consiste en minimizar el criterio de información de Akaike (AIC) mostrado a continuación:

$$AIC(p) = 2 \log[\det(\Sigma)] + \frac{2m^2p}{N_{TOTAL}} \quad (31)$$

Donde p es el orden del modelo, N_{TOTAL} es el número total de puntos y m el número de variables introducidas en el modelo. Representado como función de p , el orden del modelo se corresponderá a aquel que minimice la función AIC.

Cuando se trata de datos neurobiológicos, N_{TOTAL} suele ser muy grande lo que imposibilita alcanzar un mínimo a la función AIC. Por este motivo, se emplea alternativamente el criterio de información Bayesiano (BIC), que se define como:

$$BIC(p) = 2 \log[\det(\Sigma)] + \frac{2m^2p \log N_{TOTAL}}{N_{TOTAL}} \quad (32)$$

y el cual puede compensar el gran número de datos y tener un mejor funcionamiento en aplicaciones neuronales.

4.2. Test estadístico

Para dotar de significación estadística a los cálculos de causalidad realizados se llevará a cabo un test de subrogadas. Este es un método estadístico similar al método paramétrico de bootstrapping empleado para detectar la no-linealidad en series temporales. A grandes rasgos, la técnica consiste en especificar una hipótesis nula (H_0) que describa un proceso lineal y, posteriormente, generar varios conjuntos de datos sustitutivos de acuerdo a H_0 mediante métodos de Monte Carlo.

Concretamente, el test de subrogadas que se realiza a través de la herramienta presentada en este trabajo se lleva a cabo calculando la causalidad entre parejas de fragmentos de las 4 señales ICA desordenados en el tiempo y asegurando la no coincidencia de fragmentos pertenecientes al mismo intervalo temporal. Tras la realización de los cálculos para dichos fragmentos, se obtiene el valor medio y servirá a modo de umbral para los valores de causalidad reales. Así, se descartarán los valores positivos de causalidad inicialmente obtenidos inferiores al umbral por deberse al azar.

4.3. Interfaz

La herramienta de la que se parte en este TFG (García, 2016) fue desarrollada empleando programación modular, la cual consiste en la división del problema en subproblemas (módulos) de modo que su resolución resulte más sencilla y dotarlo de una mayor organización. La integración de todos estos módulos se realiza a través de un módulo principal y permitirá llevar a cabo las tareas objetivo de mayor complejidad. Gracias a este tipo de programación, la adición o supresión de funcionalidades resulta más sencilla.

Toda la información referente a las funcionalidades de la herramienta original se encuentra descrita en el Trabajo de Fin de Máster de Francisco García Marín (García, 2016).

El usuario manejará la herramienta a través de una interfaz amigable e intuitiva de modo que no será preciso poseer conocimientos previos de programación para emplearla. Esta interfaz se desarrollará a través del editor de interfaces gráfico que proporciona Matlab (figura 11).

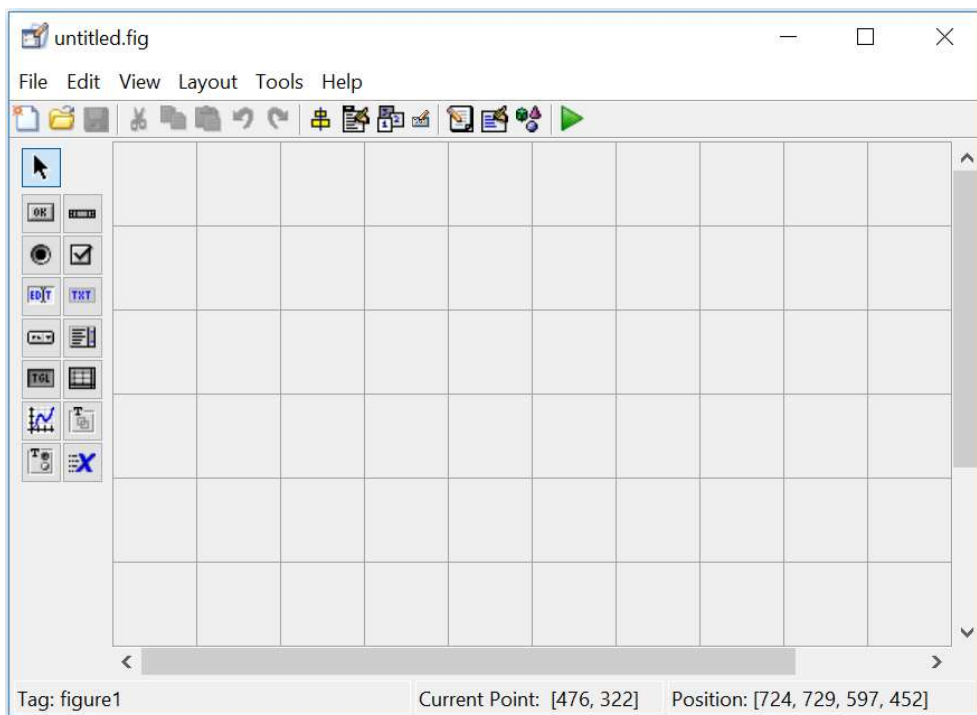


Figura 15. Editor gráfico de Matlab

5. Resultados y discusión

5.1. Funcionalidad

5.1.1. Selección de parámetros

Desde el menú de análisis se puede acceder al módulo encargado de realizar el cálculo de causalidad de los registros ICA, que se abrirá en una nueva ventana (figura 12).

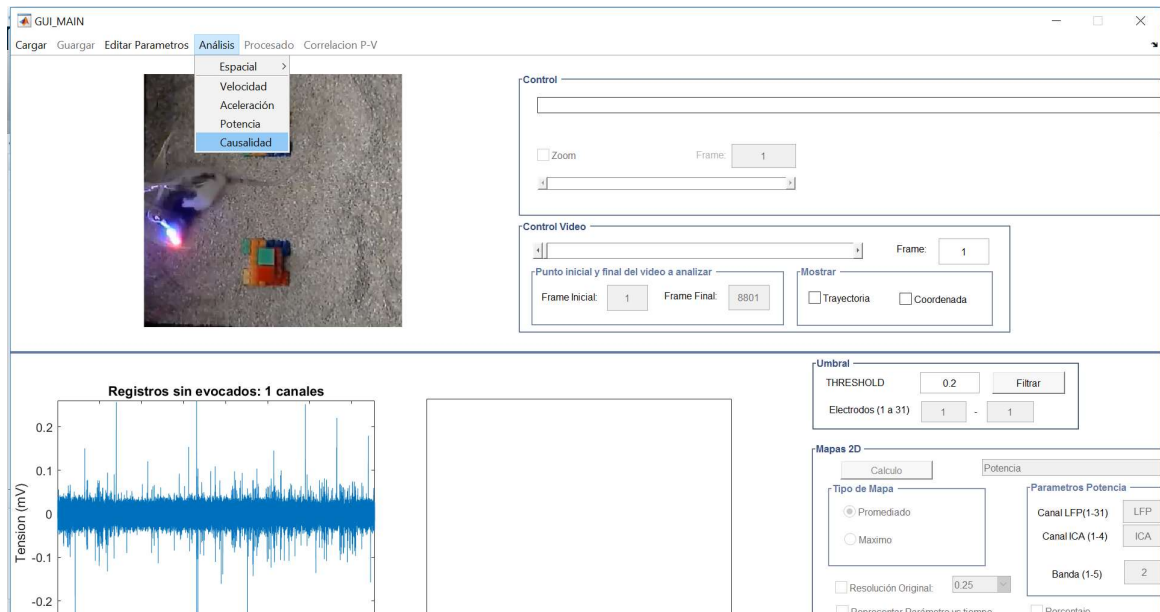


Figura 16. Interfaz del módulo principal

Para proceder a la estimación de la causalidad el usuario deberá indicar si desea realizar el cálculo de la causalidad de Granger, la coherencia directa o la coherencia directa parcial. Asimismo, deberá especificarse el tamaño de las ventanas sobre las cuales se realizarán los cálculos y el solape entre estas. Los tamaños de ventana empleados en este trabajo han oscilado entre 0.5 segundos y 5 segundos, ya que las tareas de exploración de nuestros sujetos tienen una duración máxima de unos pocos segundos y con ventanas mayores estaríamos capturando múltiples conductas en una única medida, impidiendo diferenciarlas.

Cabe mencionar que la elección de ambos (tamaño de venta y solape) está estrechamente ligada. El solape deberá corresponderse, al menos, con el 60% del tamaño de ventana. De lo contrario, la resolución de nuestros cálculos se verá muy reducida y será insuficiente para obtener resultados de calidad.

El orden del modelo podrá ser también elegido por el usuario, o bien calculado, para lo cual nuestra herramienta seguirá el criterio de información Akaike (AIC) comentado anteriormente. Por supuesto, en este cálculo se tendrá en cuenta el tamaño de ventana seleccionado. En este trabajo se ha empleado un rango de valores que oscila desde 10 hasta 30 en función del tamaño de ventana (orden mayor en ventanas más grandes).

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Por otro lado, el usuario deberá indicar el número de subrogadas que se desea calcular para dotar de significación estadística a los resultados. Este número se corresponde con el número de permutaciones que se realizarán para el cálculo de valores de causalidad debida al azar.

Por último, el usuario tendrá la opción de incluir el factor de diezmo de la señal en caso de que lo desee.

Todos los parámetros se seleccionan desde una misma ventana (figura 13).

The image shows a software interface for calculating ICA channel causality. The title is "Cálculo de la causalidad en los canales ICA". At the top, there is a dropdown menu "Selecciona un método de cálculo:". Below it, there are five input fields: "Tamaño ventanas (segundos)", "Solape entre ventanas (segundos)", "Nº subrogadas", "Factor de diezmo (opcional)", and "Orden del modelo". To the right of the "Factor de diezmo" field is a button "Calcular orden óptimo". In the center, there is a large button "CALCULAR CAUSALIDAD". At the bottom, there is a button "REPRESENTAR".

Figura 17. Interfaz del módulo de causalidad

5.1.2. Visualización de resultados

Los resultados se presentarán en forma de gráficos puesto que de esta manera su interpretación es mucho más visual e intuitiva. Se representarán dos gráficas por cada pareja de canales seleccionada (indicando origen y destino) y, en caso de tratarse de medidas espectrales (DC o PDC) también deberá especificarse la frecuencia que se desea representar. Principalmente se trabajará con frecuencias de 8, 30, 50, 80 y 120 Hz.

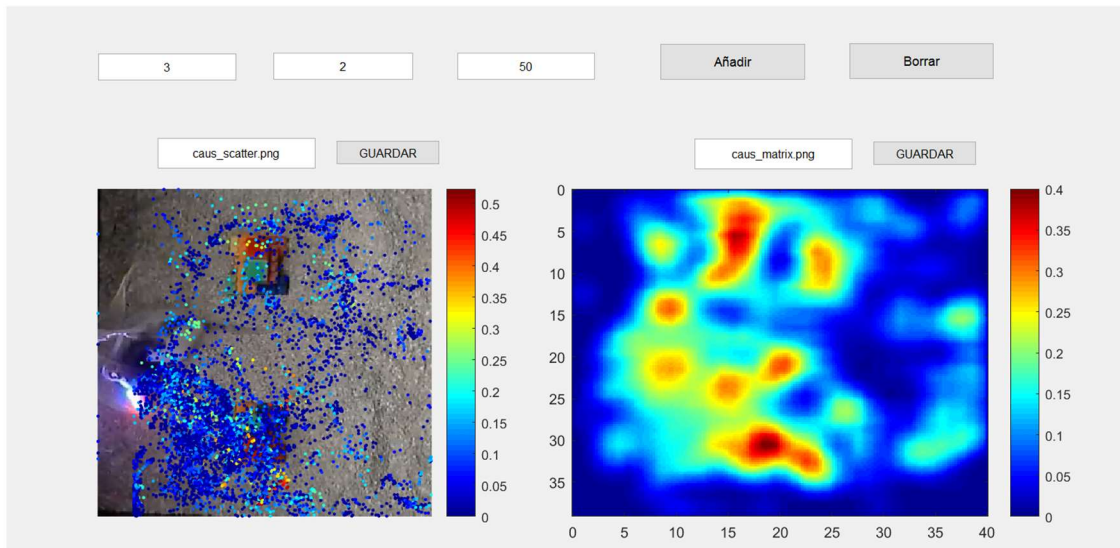


Figura 18. Ejemplo de visualización de resultados para un par de canales concretos (desde 3 hacia 2) y a una frecuencia de 50 Hz.

La figura 15 muestra un ejemplo de ambas gráficas. En la representación de la izquierda, cada punto se corresponde con la causalidad de cada uno de los fragmentos de señal y cuyo tamaño coincide con la longitud de ventana escogida. Su localización dentro del gráfico muestra la posición aproximada de la rata en ese instante. Para que fuera aún más visual se introduce la imagen de un *frame* del vídeo estudiado como fondo del gráfico. El color de cada punto representa su valor de causalidad, siendo azules los valores de causalidad baja o nula y rojos los de mayor causalidad. Por otro lado, en la representación de la derecha se muestran los valores de causalidad para cada coordenada en que ha sido registrada la señal. En este caso se ha realizado un suavizado de la imagen. Igual que en el caso anterior, los colores azules representan valores bajos o nulos de causalidad y rojos los valores mayores. A pesar de que ambas imágenes muestran la misma información de forma similar, se ha decidido emplear ambas representaciones puesto que su visualización conjunta facilita la interpretación de los resultados.

Por último, la herramienta ofrece la posibilidad de guardar cada gráfica por separado en formato png. La imagen quedará almacenada en el directorio abierto en Matlab en el instante del guardado.

5.2. Estudio de las variaciones de conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos

Los resultados de este primer estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos en murinos se han centrado en el nodo 3, el cual conecta la segunda capa de la corteza entorrinal con el giro dentado y CA3 dentro de la formación hipocampal. El objetivo es ver qué interacciones existen en este nodo en general: comprobar la influencia que éste tiene sobre el resto de nodos cuando hay exploración y si recibe información de alguna otra estructura como es la corteza entorrinal.

Nuestro interés en el este nodo reside en la suposición de que, de algún modo, el nodo 3 posee información sobre si un objeto es nuevo o no antes de llegar al hipocampo, lugar en el que se lleva a cabo la separación y el rellenado de patrones.

La separación de patrones se ha asociado al giro dentado y consiste en la codificación de señales de entrada similares con objetivo de disminuir su semejanza y evitar interferencia entre ambas durante la recuperación de recuerdos. De otro modo, 2 episodios similares serían codificados como uno solo y sería imposible recordarlos en un futuro. Una de las razones que han llevado a asignar esta función al giro dentado ha sido su estructura anatómica, ya que tiene de cinco a diez veces más neuronas que su principal entrada de información, la corteza entorrinal, lo que le dota de cierta similitud con los algoritmos de *machine learning* a través de los cuales la información es proyectada a espacios de dimensión mayor para facilitar su discriminación (Yassa & Stark, 2011).

Por otro lado, el rellenado de patrones es atribuido a CA3. Esto consiste en la capacidad de recuperar recuerdos enteros a partir de indicios parciales de los mismos. Se cree que la estructura de CA3 es la de una red asociativa a través de la cual, las señales de memoria activan conjuntos de neuronas que a su vez activan a los conjuntos de neuronas que contienen los recuerdos almacenados (Yassa & Stark, 2011).

Se han realizado estudios en los que se ha observado que cambios pequeños en el ambiente alteran los patrones de actividad de las células del giro dentado (separación de patrones) mientras que cambios mayores provocan el reclutamiento de nuevos grupos celulares en CA3 pero no en el giro dentado (Leutgeb et al., 2007).

En este estudio se han empleado 5 sujetos. De los sujetos 1, 3 y 4 se disponía de registros tanto de entrenamiento como de test mientras que de los sujetos 2 y 5 únicamente disponía de los registros de test. Para el cálculo de la causalidad a partir de dichos registros se ha empleado un rango de tamaño de ventana desde 1 hasta 4 y con un solape de entre el 60% y el 85%. El número de subogadas en todos los casos ha sido de 100 y el factor de diezmo de 10. El orden del modelo ha oscilado entre 12 (para ventanas pequeñas) y 30 (en ventanas más grandes).

Las tablas 1, 2 y 3 muestran los resultados obtenidos empleando causalidad de Granger, DC y PDC respectivamente. Puesto que la herramienta desarrollada permite identificar la exploración de objetos desde una perspectiva espacial, hemos considerado como resultados relevantes aquellos en los que se aprecia un mayor índice de causalidad en las inmediaciones de los objetos. Cada uno de estos casos ha sido catalogado con un número y una letra. El número

corresponde al valor máximo de causalidad en la zona de interés (el lugar en que se encuentran ambos objetos en el caso de *train* y el lugar del objeto desplazado en el caso de *test*). La letra representa de forma aproximada la distribución de la causalidad sobre el área, siendo una A cuando existe un foco claro de valores elevados de causalidad sobre el objeto de interés, B cuando no existe únicamente causalidad no nula en los alrededores del objeto, sino que hay valores positivos en otras áreas y una C cuando existe mayor dispersión de la causalidad. La figura 15 muestra un ejemplo de resultado clasificado como A. En ésta se observa cómo los valores más elevados de causalidad se concentran alrededor de ambos objetos, alcanzando su máximo en los alrededores del objeto que ha sido desplazado.

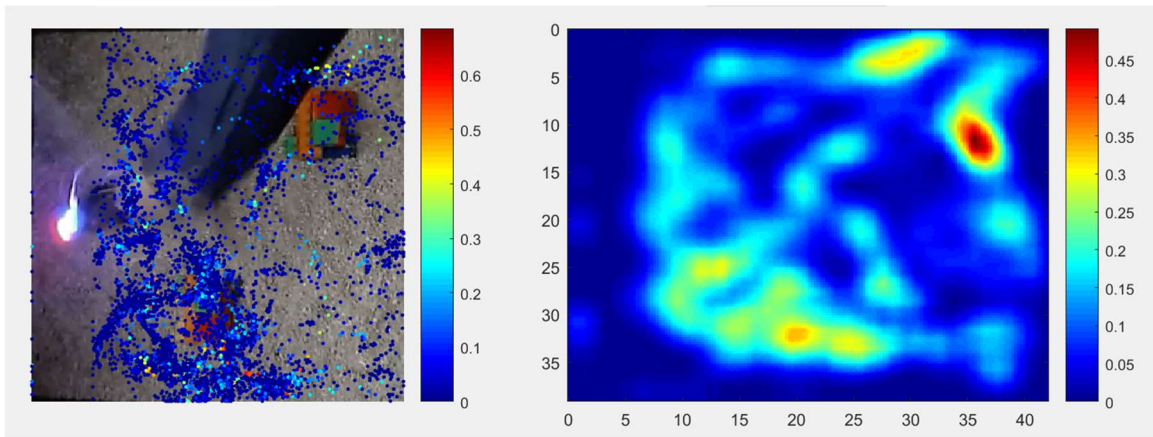


Figura 19. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 1 clasificados como A.

La figura 16 muestra un ejemplo de resultado clasificado como B. En ésta se observa una situación parecida a la de la figura 15 en la que los valores positivos de causalidad se concentran preferentemente en los alrededores de los objetos. Sin embargo, estos valores son algo mayores sobre el objeto no desplazado del registro de test que en el caso de la figura anterior. Además existen valores positivos de causalidad por otras zonas del área estudiada.

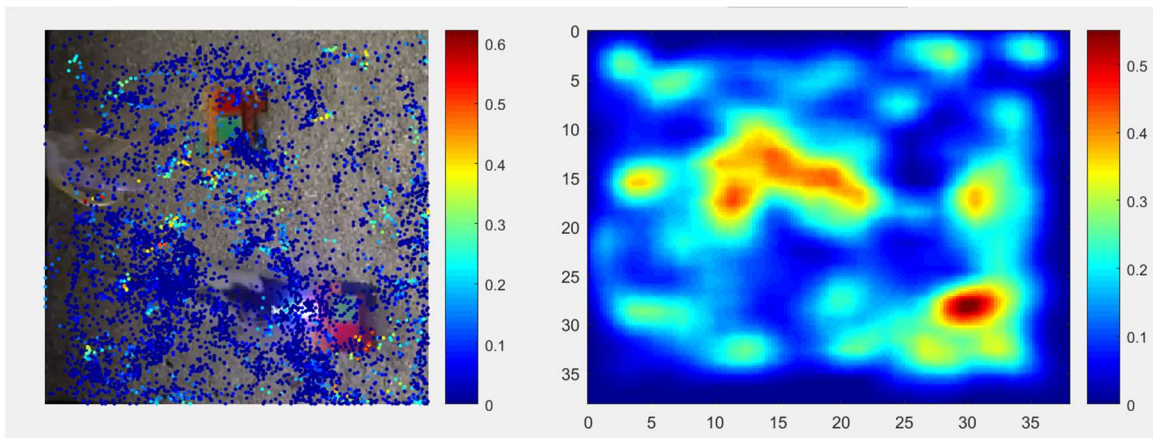


Figura 20. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 2 clasificados como B.

Por último, la figura 17 muestra también los valores máximos de causalidad sobre el objeto desplazado del registro de test pero existe una gran superficie sobre el área estudiada que presenta valores positivos.

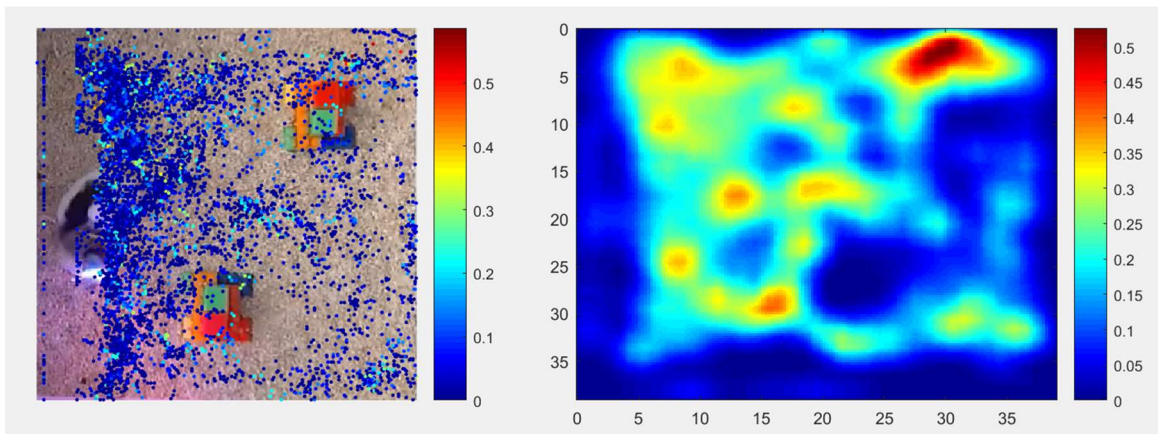


Figura 21. Resultados PDC sobre los registros de test del sujeto 3 clasificados como C.

From	To	Sujeto 1		Sujeto 2		Sujeto 3		Sujeto 4		Sujeto 5	
		Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test
3	1			-				0.13A		-	
	2			-						-	0.04B
	4			-						-	
1				-	0.16A					-	
2	3			-	0.18B					-	
4				-						-	

Tabla 1. Resultados obtenidos mediante el cálculo de causalidad de Granger

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Frec	From	To	Sujeto 1		Sujeto 2		Sujeto 3		Sujeto 4		Sujeto 5	
			Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test
8	3	1	0.55B	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	0.5B	-	-	-	-	-
		4	0.45C	0.65C	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	0.45B	-	-	-	-	-	0.45A
		4	-	-	-	0.33C	-	-	-	-	-	-
30	3	1	-	-	-	-	-	0.2B	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	0.27B	-	-	0.25C	-	-	-	-	-	-
50	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	0.25C	-	-	-	-	-	-	-	-	0.18A
		4	-	-	-	0.4B	-	-	0.42A	-	-	-
	1	1	-	-	-	-	-	-	0.4A	-	-	-
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	0.13C	-	-	-	-
		4	-	-	-	0.45B	-	-	0.2B	-	-	0.3A
	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	0.2B	-	-	0.27B	-	-	-	-	-	-
120	3	1	-	-	-	-	-	-	0.27B	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-	-	0.25A	-	-	-
	1	1	-	-	-	0.25B	-	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-	0.15C	-	-	-	-
4	1	-	-	-	-	-	-	-	0.16A	-	-	
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tabla 2. Resultados obtenidos mediante el cálculo de DC

Frec	From	To	Sujeto 1		Sujeto 2		Sujeto 3		Sujeto 4		Sujeto 5	
			Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test	Train	Test
8	3	1	0.2A	-	0.08A							-
		2			-	0.3A						-
		4			-							-
	1				-							-
	2	3	0.3B		-	0.66B						-
	4				-							-
30	3	1	0.13A		-							-
		2				-						0.5B
		4	0.35C		-							-
	1				-			0.18A		-	0.35A	
	2	3				-	0.25C					-
	4		0.35A		-	0.4C						-
50	3	1	0.2A		-	0.11A						-
		2	0.6C		-							-
		4				-						-
	1			0.3A		-	0.55B		0.4A		-	0.56C
	2	3	0.25B	0.45B		-		0.5C				-
	4		0.18C		-							-
80	3	1	0.1A		-			0.17C				-
		2				-						-
		4					-					0.33A
	1			0.5B		-		0.4B				-
	2	3	0.18B			-	0.39B					-
	4					-						-
120	3	1				-						-
		2	0.35B		-							-
		4		0.3B		-						-
	1			0.2C		-			0.23C			-
	2	3					-	0.23B				-
	4		0.4B		-							-

Tabla 3. Resultados obtenidos mediante el cálculo de PDC.

Si comparamos las tablas 2 y 3 podemos observar que se ha obtenido mayor número de resultados significativos empleando la medida de coherencia directa parcializada. Como ya se ha explicado, esta medida permite diferenciar los efectos causales directos de los indirectos, discriminando mejor las relaciones entre señales mientras que DC es incapaz de discernir si un camino es directo o no. En la figura 18 se muestra el mismo caso calculado con DC y PDC respectivamente. En la imagen puede observarse cómo empleando DC se obtienen valores positivos de causalidad dispersados por casi toda el área mientras que estos valores se concentran sobre los objetos de interés en el caso de PDC.

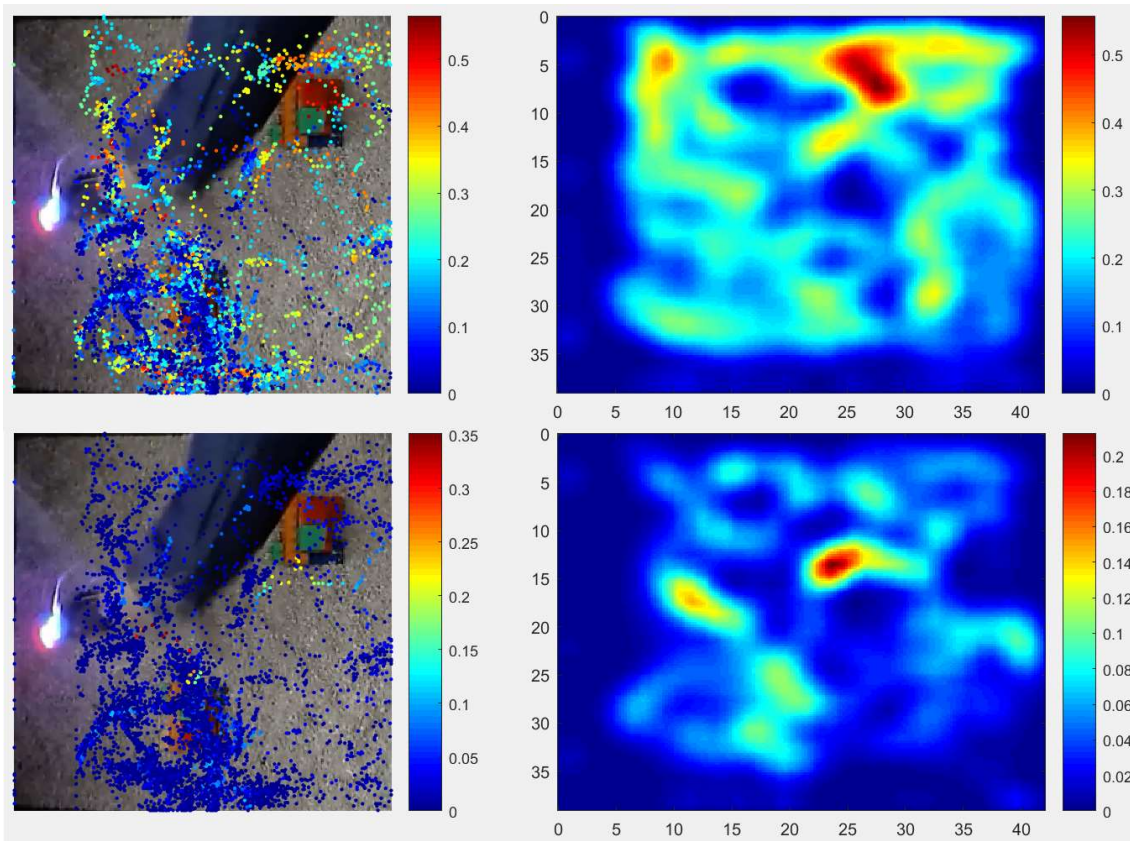


Figura 22. Ejemplo del mismo caso calculado con DC (arriba) y con PDC (abajo).

Los resultados obtenidos mediante la causalidad de Granger son menos significativos que aquellos con medidas espectrales. Si bien ambas técnicas deberían generar resultados similares, la GC no permite discriminar la causalidad por frecuencias, siendo su resultado una aproximación de todo el espectro que encontraríamos con DC o PDC. Si la causalidad está centrada en una banda de frecuencias concreta, el promedio de la GC restaría importancia a estas bandas, teniendo mediciones más ruidosas.

Asimismo, se observa que los registros de test presentan un mayor número de casos relevantes respecto a las sesiones *train*. Si bien los tiempos de exploración tienden a ser menores tras la primera prueba, es posible que, debido a la habituación del entorno adquirida a lo largo del experimento, destaquen más los eventos de exploración del objeto desplazado. En la figura 19 se muestra el mismo caso para un sujeto durante la sesión de entrenamiento (arriba) y la de test (abajo). Mientras que en la de test los valores máximos de causalidad se focalizan sobre el objeto desplazado, la sesión de entrenamiento no muestra resultados relevantes.

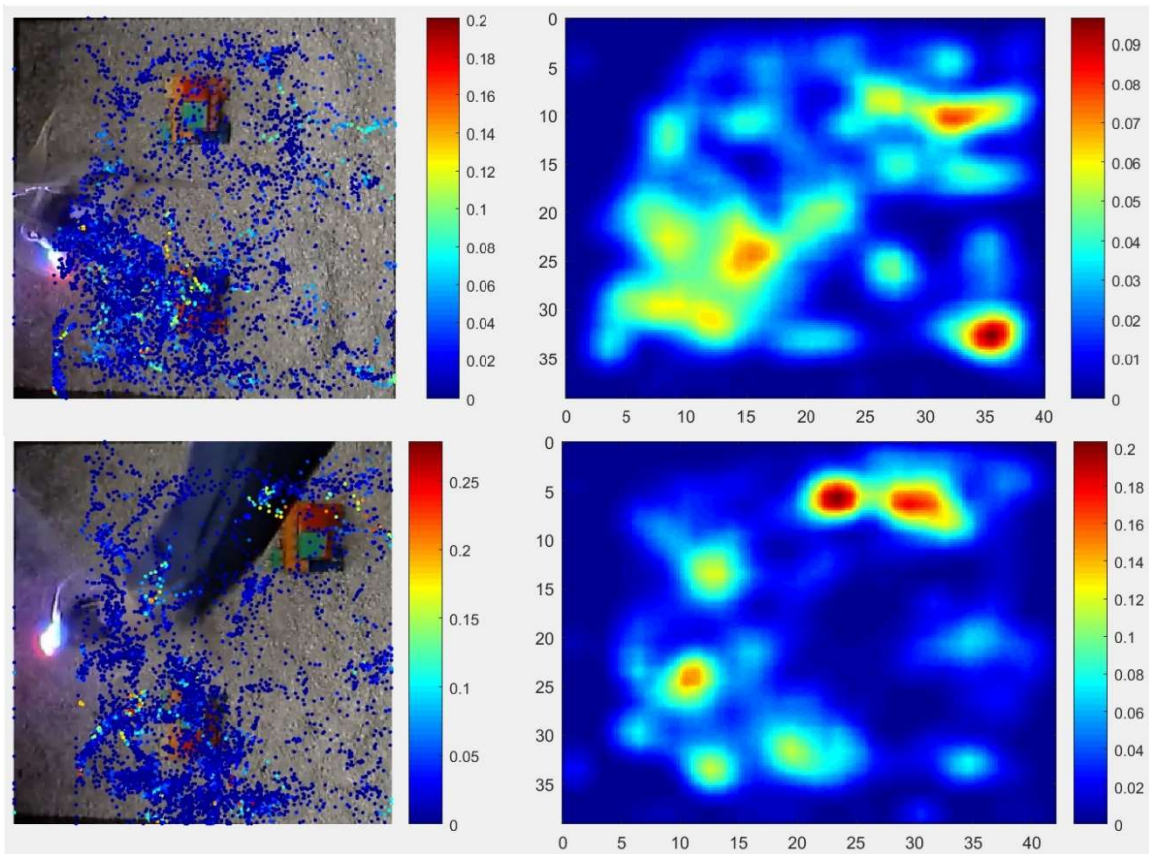


Figura 23. Ejemplo de un mismo caso sobre un sujeto para train (arriba) y test (abajo).

Por último, remarcar el hecho de que en las bandas de frecuencias inferiores a 30 Hz (delta, theta, alpha y beta) se han registrado más resultados del tipo A que en las bandas de frecuencias mayores. Esto induce a pensar que la mayor parte de la información referente a la localización de objetos nuevos se concentra a frecuencias bajas. No obstante, en lo que respecta a la dirección de esta información (desde el nodo 3 hacia el resto o viceversa), no se ha encontrado ningún patrón predominante, sugiriendo que la comunicación es mayoritariamente bidireccional. En la figura 19 se muestra un ejemplo de la misma pareja de señales a dos frecuencias diferentes. La causalidad obtenida para la frecuencia menor (8 Hz) concentra los valores máximos de causalidad sobre el objeto desplazado en la sesión de test, mientras que para una frecuencia mayor (80 Hz) aparece otro foco de valores elevados fuera de la región de interés.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

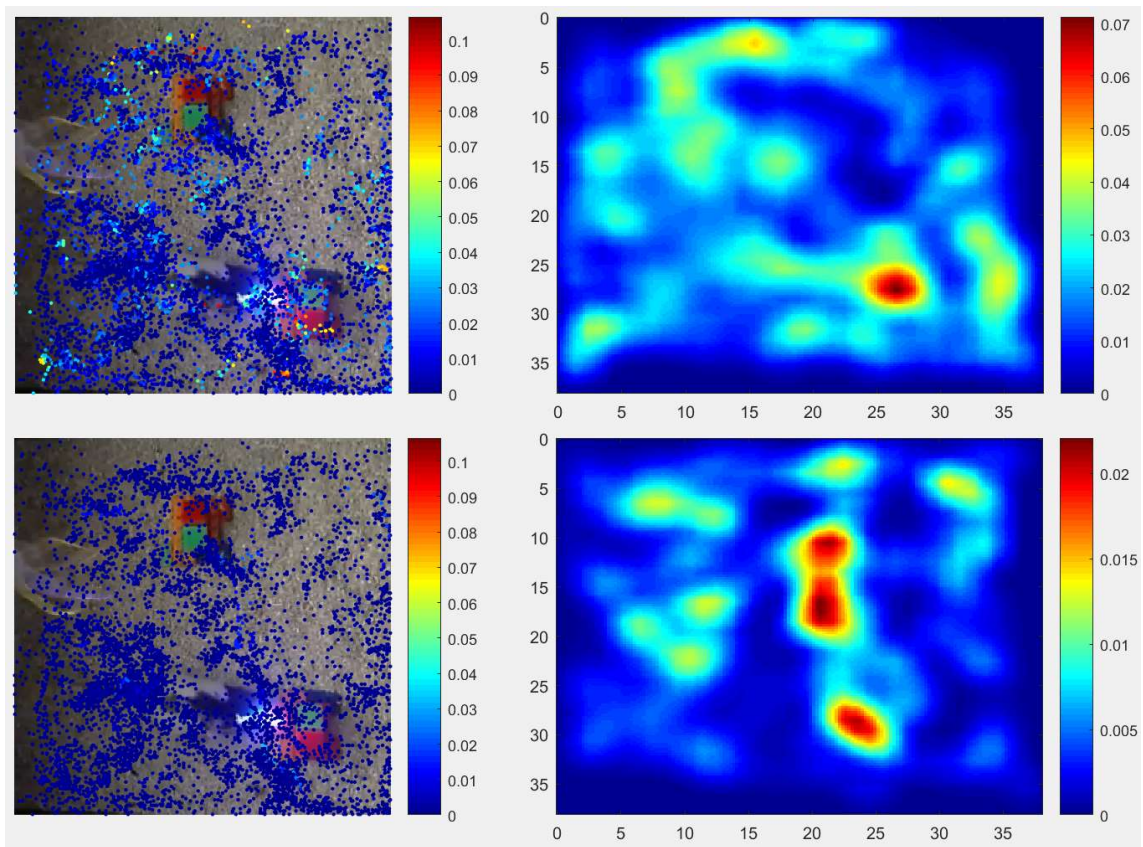


Figura 24. Ejemplo de misma pareja de canales representado a 8 Hz (arriba) y a 80 Hz (abajo) empleando PDC.

6. Conclusiones y líneas futuras

En el presente Trabajo Fin de Grado se ha desarrollado un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva que permite:

- Cálculo de causalidad de Granger temporal.
- Cálculo de coherencia directa.
- Cálculo de coherencia directa parcial.
- Variación de los parámetros en cada uno de los métodos y el cálculo del valor óptimo para el orden del modelo en caso de desconocerlo.
- Test de subrogadas para dotar de significación estadística a los métodos anteriores.
- Representación a lo largo del tiempo de los diferentes métodos y sus opciones en dos tipos de gráficas diferentes, destacando el recorrido del sujeto o la distribución de causalidad.

Tras la validación del módulo implementado, se ha realizado un primer estudio de variaciones de la conectividad cerebral durante la exploración de nuevos objetos, permitiendo una demostración de la capacidad de la herramienta. A raíz de este análisis, hemos extraído las siguientes conclusiones:

- Las medidas obtenidas empleando PDC proporcionan mejores resultados que en el caso de DC o causalidad de Granger.
- La mayor parte de la información se concentra en las bandas de frecuencia inferiores.
- Las experiencias basadas en la exploración de la ubicación nueva de un objeto conocido resultan en distribuciones de causalidad más concretas y con focos localizados en el objeto que ha sido desplazado mientras que las experiencias centradas en la exploración de objetos nuevos proporcionan resultados más ambiguos.

A pesar de no haber obtenido conclusiones sólidas a raíz de la realización del estudio, la herramienta ha demostrado ser potente y podría ser empleada para realizar estudios más detallados y con mayor rigor científico que no se ha podido lograr en el presente TFG debido a el tiempo limitado del que se disponía.

Además del desarrollo de este nuevo módulo, se han realizado mejoras y correcciones de la herramienta original que permitiesen su implantación. Estas mejoras son el aumento de los tipos de registro empleados para la inclusión de las señales ICA obtenidas mediante el análisis de componentes independientes y permitir la carga de registros que no incluyan *triggers*.

En lo que respecta a posibles mejoras de la herramienta actual cabe señalar que, durante la realización del estudio de conectividad cerebral se han debido de introducir manualmente las combinaciones de parámetros y visualizar las representaciones para cada pareja de canales, lo cual ha resultado ser una tarea lenta y en ocasiones tediosa. La automatización del proceso podría ser una buena forma de optimizar y aligerar la obtención de resultados. El usuario podría seleccionar la zona de interés en que se espera que se concentren los valores máximos de causalidad dentro del área registrada (en nuestro caso la zona en la que se encontraban los objetos), de modo que la clasificación de los resultados no recayera sobre el investigador.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Asimismo, podrían incluirse otro tipo de registros aparte de los ICA para la realización de estudios de conectividad más amplios.

7. Bibliografía

- Aldana Ramirez, C. A., & Buitrago Bolivar, E. (2013). Actualidad en la investigación de electroencefalograma - resonancia magnética funcional simultáneos en el estudio de epilepsia y dolor . Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 23(1).
- 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>
- Barroso J, Nieto A. Asimetría cerebral: hemisferio derecho y lenguaje. Psicol Conduct. 1996;4(3):285-305.
- Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory. (s.f.). Learning and memory tests. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://med.stanford.edu/sbfnl/services/bm/lm/bml-object.html>
- BioEnciclopedia. (14 de Julio de 2015). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://www.bioenciclopedia.com/>
- Bruña Fernández, R. (2014). Herramientas de medida de la sincronización. Centro de tecnología biomédica, (págs. 22-23).
- Carles, E. (2004). Aproximación histórica y conceptual a la Neurociencia Cognitiva. Cognitiva, 16(2).
- Carrión Pérez, P. A., Ródenas García, J., & Rieta Ibáñez, J. J. (2007). *Procesado de señales biomédicas*. Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha.
- David SV, Malaval N, Shamma SA. Decoupling Action Potential Bias from Cortical Local Field Potentials. Computational Intelligence and Neuroscience 2010; 2010(7). 12 p.
- David, S. V., Malaval, N., & Shamma, S. A. (2010). Decoupling Action Potential Bias from Cortical Local Field Potentials. Computational Intelligence and Neuroscience, 1-12.
- Ding, M., Chen, Y., & Bressler, S. L. (2006). Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience, (February).
- DIRECTIVA 2010/63/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos
- elxetodelatorre. (s.f.). El sistema nervioso. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <https://elxetodelatorre.wordpress.com/tema-3-la-funcion-de-relacion-en-los-seres-vivos/>
- eMVAR – Extended Multivariate Autoregressive Modelling Toolbox [Internet]. Università di Trento; Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://www.science.unitn.it/~nollo/research/sigpro/eMVAR.html>

- Faes, L., & Nollo, G. (2011). Multivariate frequency domain analysis of causal interactions in physiological time series. *Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software*, 403–428.
- Fernández-Ruiz, A., & Herreras, O. (2013). Identifying the synaptic origin of ongoing neuronal oscillations through spatial discrimination of electric fields. *Frontiers in Computational Neuroscience*.
- FIBAO, Medicina molecular. (7 de Enero de 2014). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://medmol.es/glosario/hipocampo/>
- 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". Universitat Politècnica de València, 2010.
- Gabaldón López MV. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamoneda. Tesis doctoral: "Estudio de la estructura dinámica de las interacciones en el hipocampo mediante procesado de registros electrofisiológicos" Universitat Politècnica de València, 2012.
- García Marín FJ. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamoneda. Trabajo Fin de Máster: "Desarrollo de una herramienta para el estudio del comportamiento social y la interacción entre individuos mediante el análisis de secuencias de vídeo y registros electrofisiológicos intracerebrales". Universitat Politècnica de València, 2016.
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 11:137-156.
- Granger, C. W. (1969). Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. *Econometrica*, 37:424-438.
- Kosslyn, S. M. (1988). Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. *Science*, 240:1621-1626.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2007). Pattern Separation in the Dentate Gyrus and CA3 of the Hippocampus. *Science*, 315(5814):961-966.
- López H, E.; Parra G, L.; Bravo, J; Tellez G, J. R. & Solís, H. (1997). Cambios en la excitabilidad neuronal y alteraciones en la densidad neuronal del hipocampo inducidos por isquemia focal. *2(2):61-6*.
- López Maradona VJ. Directores: David Moratal Pérez y Santiago Canals Gamoneda. 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". Universitat Politècnica de València, 2014.

- Maestú Unturbe, F., Pereda De Pablo, E., & Del Pozo Guerrero, F. (2015). Métodos para estimar la conectividad efectiva. En F. Maestú Unturbe, E. Pereda De Pablo, & F. Del Pozo Guerrero, *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano* (págs. 44-49). Barcelona: Elsevier.
- Mandal, A. (14 de Enero de 2014). News Medical Life Sciences. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: [http://www.news-medical.net/health/Hippocampus-Functions-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Hippocampus-Functions-(Spanish).aspx)
- McCulloch, W. S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas imminent in nervous activity. *Bulleting of Mathematical Biophysics*, 5, 115-133.
- Ministerio de agricultura y pesca, alimentación y medio ambiente. (s.f.). Obtenido de <http://www.mapama.gob.es/es/ganaderia/temas/produccion-y-mercados-ganaderos/bienestanimal/en-la-investigacion/#para1>
- N. Wiener (1956). The theory of prediction. In: E. F. Beckenbach (Ed) *Modern Mathermatics for Engineers*, Chap 8. McGraw-Hill, New York.
- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon press.
- Olivares Hernández, J. D., Juárez Aguilar, E., & García García, F. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 20-28.
- Portal Educativo. Conectando neuronas. (06 de Abril de 2015). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <https://www.portaleducativo.net>
- Posner, M. I, Petersen, S. E, Fox, P. T, & Raichle, M. E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240:1627-1631.
- Proal, E., de la Iglesia Vaya, M., & Castellanos, F. X. (2013). Actividad espontánea del cerebro: bases de la conectividad funcional. *Neurociencia Cognitiva*, 143–148.
- Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett*. 2000;85(2):461.
- Seisdedos, P. S. (2 de Marzo de 2017). CogniFit. *Salud, Cerebro & Neurociencia*. Obtenido de Sistema nervioso (SN): Funciones, partes y enfermedades: <https://blog.cognifit.com/es/sistema-nervioso-sn/>
- Sejnowski, T. J. (1988). Perspectives on cognitive neuroscience. *Science*, 242:741-745.
- Seth, A. K. (2010). A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 186(2), 262–273.
- Sinapsis. (s.f.). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Nervioso/Sinapsis.htm>
- Sporns O. Brain connectivity. *Scholarpedia*. 2007;2(10):4695.

Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9):418-725.

Tesche CD, Karhu J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *PNAS* 2000; 97(2):9190924.

The MVGC Multivariate Granger Causality Matlab® Toolbox. (s.f.). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: <http://users.sussex.ac.uk/~lionelb/MVGC/html/mvgchelp.html>

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/>

von Neumann, J. (1958). *The computer and the brain*. New Haven, CT: Yale University Press.

Wiener, N. (1948). *Cybernetics*. Nueva York: Wiley.

Wikipedia. (11 de Mayo de 2017). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: https://es.wikipedia.org/wiki/Neurociencia_computacional

Wikipedia. (18 de Marzo de 2017). Recuperado el 27 de Junio de 2017 de: https://es.wikipedia.org/wiki/L%C3%B3bulos_cerebrales

Yassa, M. A., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*, 34(10):515-525.

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

PRESUPUESTO

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. Cuadro de precios de mano de obra.....	4
2. Cuadro de precios de material.....	4
3. Cuadro de presupuestos parciales.....	4
3.1. Planificación y seguimiento del proyecto y adquisición de los conocimientos previos necesarios.....	4
3.2. Actividades de desarrollo de <i>software</i>	5
3.3. Obtención de resultados.....	5
3.4. Redacción y defensa del TFG.....	5
4. Cuadro de precios unitarios.....	6
5. Cuadro de precios descompuestos.....	7
6. Presupuesto de ejecución por contrata.....	9

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

En este apartado se va a calcular el coste total que supone la realización de este trabajo fin de grado, incluyendo el desarrollo de software y el estudio de las variaciones de conectividad efectiva en el hipocampo durante estudios comportamentales.

1. Cuadro de precios de mano de obra

Nº	Código	Denominación	Precio	Horas	Total
1	MO.EIB	Estudiante de ingeniería biomédica	12 €	300	3600 €
2	MO.ISUP	Ingeniero superior que tutoriza el trabajo de MO.EIB	30 €	30	900 €
				Total mano de obra:	4500 €

2. Cuadro de precios de material

Nº	Código	Denominación	Precio	Cantidad	Factor amortiz.	Total
1	ES.PC	Ordenador portátil SONY Vaio	1100 €	1 u	3/48	68,75 €
2	ES.W10	Windows 10 Pro	297 €	1 u	3/48	18,57 €
3	ES.MO16	Microsoft Office 2016	10,50 €/mes	3 u	-	31,50 €
4	ES.ML17	Matlab R2017a	2000 €	1 u	3/24	250 €
5	ES.IMP	Impresión del TFG	0,04	70 u	-	2,80 €
6	ES.ENC	Encuadernación del TFG	1,50 €	1 u	-	1,50 €
				Total mano de obra:		373,12 €

3. Cuadro de presupuestos parciales

CAPÍTULO 1: Planificación y seguimiento del proyecto y adquisición de los conocimientos previos necesarios

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
1.1	h	Revisión de la literatura científica sobre la conectividad efectiva.	18 h	12 €	216 €
1.2	u	Instalación y manejo de los programas necesarios	1 u	428,82 €	428,82 €
1.3	h	Familiarización y aprendizaje de la herramienta de análisis de secuencias de vídeo y registros electrofisiológicos intracerebrales	6 h	12 €	72 €
1.4	h	Reuniones para planificar las actividades a desarrollar	5 h	42 €	210 €

Total presupuesto parcial nº1: 926,82 €

CAPÍTULO 2: Actividades de desarrollo de *software*

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
2.1	u	Desarrollo del módulo de causalidad	1 u	1200 €	1200 €
2.2	u	Aumento del tipo de registros empleados	1 u	180 €	180 €
2.3	u	Carga de archivos sin <i>triggers</i>	1 u	102 €	102 €

Total presupuesto parcial nº2: 1482 €

CAPÍTULO 3: Obtención de resultados

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
3.1	u	Estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos	1 u	420 €	420 €

Total presupuesto parcial nº3: 420 €

CAPÍTULO 4: Redacción y defensa del TFG

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
4.1	h	Redacción del proyecto	130 h	12 €	1560 €
4.2	u	Revisión y corrección de errores	1 u	270 €	270 €
4.3	u	Impresión y encuadernación del TFG	1 u	4,30 €	4,30 €
4.4	u	Preparación de la defensa	1 u	210 €	210 €

Total presupuesto parcial nº4: 2044,30 €

4. Cuadro de precios unitarios

Nº	Código	Descripción	Ud	Importe	
				En cifra (€)	En letra (€)
		1 Planificación y seguimiento del proyecto y adquisición de los conocimientos previos necesarios			
1.1	PS.REV	Revisión de la literatura científica sobre la conectividad efectiva.	h	12	Doce euros
1.2	PS.INST	Instalación y manejo de los programas necesarios	u	429,82	Cuatrocientos veintinueve euros con ochenta y dos céntimos
1.3	PS.HERR	Familiarización y aprendizaje de la herramienta de análisis de secuencias de vídeo y registros electrofisiológicos intracerebrales	h	12	Doce euros
1.4	PS.REU	Reuniones para planificar las actividades a desarrollar	h	42	Cuarenta y dos euros
		2 Actividades de desarrollo de software			
2.1	DS.CAUS	Desarrollo del módulo de causalidad	u	1200	Mil doscientos euros
2.2	DS.REG	Aumento del tipo de registros empleados	u	180	Ciento ochenta euros
2.3	DS.TRIG	Opción de carga de archivos sin <i>triggers</i>	u	102	Ciento dos euros
		3 Obtención de resultados			
3.1	OR.CON	Estudio de las variaciones de la conectividad efectiva en el hipocampo durante la exploración de objetos nuevos	u	420	Cuatrocientos veinte euros
		4 Redacción y defensa del TFG			
4.1	RD.RED	Redacción del proyecto	h	12	Doce euros
4.2	RD.REV	Revisión y corrección de errores	u	270	Doscientos setenta euros
4.3	RD.IMPR	Impresión y encuadernación del TFG	u	4,30	Cuatro euros con treinta céntimos
4.4	RD.DEF	Preparación de la defensa	u	210	Doscientos diez euros

5. Cuadro de precios descompuestos

Código	Ud	Denominación	Rendi- miento	Precio	Importe
1 PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PROYECTO Y ADQUISICIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS PREVIOS					
	h	1.1 Revisión de la literatura científica sobre la conectividad efectiva			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	1	12 €/h	12 €
		Clase: Mano de obra			12 €
		Coste Total por hora			12 €
	u	1.2 Instalación y manejo de los programas necesarios			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	5	12 €/h	60 €
ES.PC	u	Ordenador portátil SONY Vaio	1	68,75 €	68,75 €
ES.W10	u	Windows 10 Pro	1	18,57 €	18,57 €
ES.MO16	u	Microsoft Office 2016	1	31,50 €	31,50 €
ES.ML17	u	Matlab R2017a	1	250 €	250 €
		Clase: Mano de obra			60 €
		Clase: Material			368,82 €
		Coste Total por unidad			428,82 €
	h	1.3 Familiarización y aprendizaje de la herramienta de análisis de secuencias de vídeo y registros electrofisiológicos intracerebrales			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	1	12 €/h	12 €
		Clase: Mano de obra			12 €
		Coste total por hora			12 €
	h	1.4 Reuniones para planificar las actividades a desarrollar			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	1	12 €/h	12 €
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	1	30 €/h	30 €
		Clase: Mano de obra			42 €
		Coste total por hora			42 €
2 DESARROLLO DE SOFTWARE					
DS.CAUS	u	2.1 Desarrollo del módulo de causalidad			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	70	12 €/h	840 €
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	12	30 €/h	360 €
		Clase: Mano de obra			1200 €
		Coste total por unidad			1200 €
DS.REG	u	2.2 Aumento del tipo de registros empleados			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	10	12 €/h	120 €
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	2	30 €/h	60 €
		Clase: Mano de obra			180 €
		Coste total por unidad			180 €
DS.TRIG	u	2.3 Opción de carga de archivos sin triggers			
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	6	12 €/h	72 €
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	1	30 €/h	30 €
		Clase: Mano de obra			102 €

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

					Coste total por unidad	102 €
Código	Ud	Denominación	Rendi- miento	Precio	Importe	
<i>3 OBTENCIÓN DE RESULTADOS</i>						
OR.CON	u	3.1 Estudio de las variaciones de la conectividad efectiva				
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	25	12 €/h	300 €	
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	4	30 €/h	120 €	
					Clase: Mano de obra	420 €
					Coste total por unidad	420 €
<i>4 REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG</i>						
RD.RED	h	4.1 Redacción del proyecto				
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	1	12 €/h	12 €	
					Clase: Mano de obra	12 €
					Coste total por hora	12 €
RD.REV	u	4.2 Revisión y corrección de errores				
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	10	12 €/h	120 €	
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	5	30 €/h	150 €	
					Clase: Mano de obra	270 €
					Coste total por unidad	270 €
RD.IMP	u	4.3 Impresión y encuadernación del TFG				
ES.IMP	u	Impresión del TFG	70	0,04 €	2,80 €	
ES.ENC	u	Encuadernación del TFG	1	1,50 €	1.50 €	
					Clase: Material	4,30 €
					Coste total por unidad	4,30 €
RD.DEF	u	4.4 Preparación de la defensa				
MO.EIB	h	Estudiante de ingeniería biomédica	15	12 €/h	180 €	
MO.ISUP	h	Ingeniero superior	1	30 €/h	30 €	
					Clase: Mano de obra	210 €
					Coste total por unidad	210 €

6. Presupuesto de ejecución por contrata

Capítulo	Importe
CAPÍTULO 1: Planificación y seguimiento del proyecto y adquisición de los conocimientos previos necesarios	926,82 €
CAPÍTULO 2: Actividades de desarrollo de <i>software</i>	1482 €
CAPÍTULO 3: Obtención de resultados	420 €
CAPÍTULO 4: Redacción y defensa del TFG	2044,30 €
Presupuesto de ejecución material	4873,12 €
Gastos generales (13%)	633,51 €
Beneficio industrial (6%)	292,39 €
Suma	5799,02 €
IVA (21%)	1217,80 €
Presupuesto de ejecución por contrata:	7016,82 €

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo

Desarrollo de un módulo de análisis temporal de conectividad efectiva cerebral durante estudios comportamentales mediante vídeo y registros electrofisiológicos in vivo