

# **Conectividad funcional asociada con procesamiento contextual en distintas poblaciones: desde trastornos motores a atletas profesionales**

Pablo Aleixandre Díaz Brage

---

Tesis doctoral UDC / 2018

Directora: Noa Fogelson

Tutor: Miguel Ángel Fernández del Olmo

Departamento de Educación Física y Deportiva

Programa de doctorado en ciencias del deporte, educación física  
y actividad física saludable



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



D<sup>a</sup> NOA FOGELSON, Doctora en Neurociencia e Investigadora Ramón y Cajal de la  
Universidade de A Coruña

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral presentada por Pablo Aleixandre Díaz Brage, titulada  
**Conectividad funcional asociada con procesamiento contextual en distintas  
poblaciones: desde trastornos motores a atletas profesionales**, reúne los  
requisitos formales y científicos para su lectura y defensa públicas.

A Coruña, a 25 de Septiembre de 2018

**FOGELSON  
NOA - DNI  
Y0319598G**

Firmado digitalmente por FOGELSON  
NOA - DNI Y0319598G  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=ES, o=UNIVERSIDAD DE A CORUÑA,  
ou=certificado electrónico de  
empleado público, ou=EDUCACION  
FISICA E DEPORTIVA, ou=56581,  
serialNumber=Y0319598G,  
sn=FOGELSON, givenName=NOA,  
cn=FOGELSON NOA - DNI Y0319598G  
Fecha: 2018.09.25 09:15:41 +02'00'

Fdo. Noa Fogelson

# **AGRADECIMIENTOS**

**A la doctora Noa Fogelson, directora de esta tesis.**

**Al doctor Miguel Ángel Fernández del Olmo, tutor.**

**Al resto de integrantes del Grupo de Aprendizaje y control del movimiento humano.**

**A todas las personas, de dentro y fuera de la Universidad que han hecho posible tanto la realización de los experimentos como el correcto desarrollo y posterior revisión de este trabajo.**

# RESUMEN

El procesamiento contextual es una habilidad cognitiva asociada con el manejo de información relevante para guiar la ejecución de una tarea determinada.

Para estudiar el procesamiento contextual se ha empleado un paradigma experimental en el cual los sujetos visualizaron una serie de estímulos y respondieron a los objetivos marcados. Determinado orden de aparición de los estímulos predijo la ocurrencia del estímulo objetivo, aunque éste pudo aparecer también de manera aleatoria.

Este paradigma fue empleado para investigar cómo distintos grupos de sujetos reconocen la secuencia predictiva y cómo la utilizan para facilitar la detección de los objetivos. Durante el test, aparte de evaluar parámetros de comportamiento tales como los tiempos de reacción y la precisión se ha registrado el electroencefalograma (EEG) empleando 64 electrodos para estudiar los procesos cognitivos relacionados con el procesamiento contextual.

En ambos estudios se ha analizado la conectividad funcional entre cada pareja de electrodos empleando el algoritmo "synchronization likelihood". Se ha utilizado la teoría de grafos para caracterizar los parámetros de conectividad y éstos fueron comparados entre los grupos.

El primer estudio ha examinado un grupo de pacientes de Parkinson (PD), habiendo tomado su medicación habitual y un grupo de sujetos de control sanos. Ambos grupos realizaron dos sesiones experimentales, en primer lugar una sesión implícita en la cual los sujetos no fueron informados acerca de la secuencia predictiva; mientras que en la segunda sesión se les mostró explícitamente la secuencia y fueron instruidos para detectarla. La conectividad funcional fue comparada a través de las dos sesiones (implícita y explícita) entre pacientes y controles.

En ambas sesiones se utilizó una serie de estímulos abstractos consistente en 4 triángulos equiláteros con diferente orientación. Un triángulo con una arista horizontal y un vértice apuntando hacia abajo fue utilizado como objetivo. La secuencia predictiva ha consistido en tres triángulos apuntando hacia la izquierda, arriba y derecha.

Ambos grupos (PD y controles) obtuvieron tiempos de reacción más rápidos para los estímulos predichos, comparados con los aleatorios, tanto en la sesión implícita como en la explícita, a pesar de que la diferencia entre objetivos predichos y aleatorios fue mayor en la sesión explícita en ambos grupos. El análisis de la conectividad funcional ha revelado que durante la visualización del último, más informativo, estímulo de la secuencia predictiva, los pacientes de PD mostraron una red funcional con mayor aglutinamiento, comparados con los controles, en la banda theta. Este hallazgo se ha asociado con conexiones de largo alcance más débiles entre las regiones frontal, central y parietal en ambas sesiones. Los resultados sugieren alteraciones de la conectividad funcional durante el procesamiento contextual tanto implícito como explícito, en las redes frontales asociadas con el procesamiento "top – down".

El segundo estudio ha examinado tres grupos: un grupo de jugadores profesionales de baloncesto, un grupo de jugadores de videojuegos y otro grupo de deportistas profesionales que practican deportes individuales, a fin de investigar los efectos de la actividad física y la toma dinámica de decisiones. Los jugadores de baloncesto manifiestan los efectos de la combinación de la práctica de ejercicio físico y de la toma constante de decisiones, mientras que los dos grupos restantes exhiben estas características de manera aislada.

En este experimento los sujetos realizaron dos sesiones del paradigma previamente descrito: una utilizando triángulos abstractos y la otra con estímulos consistentes en 4 imágenes de un jugador de baloncesto realizando un tiro a canasta.

Los tres grupos obtuvieron tiempos de reacción más rápidos para los objetivos predichos comparados con los aleatorios en ambas sesiones. El análisis de la conectividad funcional mostró un mayor aglutinamiento de la red funcional en los jugadores de baloncesto comparados con los jugadores de videojuegos durante la detección de objetivos aleatorios en la sesión abstracta. Los

jugadores de baloncesto también mostraron un mayor coeficiente de aglutinamiento en comparación con los jugadores de deportes individuales durante el procesamiento del segundo estímulo de la secuencia predictiva, en la sesión en la cual se han mostrado las imágenes del jugador de baloncesto. Estos hallazgos fueron asociados con conexiones fronto - parietales más fuertes en los jugadores de baloncesto, sugiriendo una mayor asignación de la atención hacia los estímulos relevantes de la tarea.

Además, los jugadores de videojuegos comparados con los jugadores de deportes individuales mostraron un mayor coeficiente de aglutinamiento y un camino mínimo más largo durante el procesamiento del último, más informativo estímulo de la secuencia predictiva, cuando se mostraron las imágenes de la sesión del jugador de baloncesto. Este descubrimiento se ha asociado con conexiones fronto - parietales más fuertes en los jugadores de videojuegos comparados con los jugadores de deportes individuales, lo que puede ser debido a una mayor asignación de recursos de atención durante el procesamiento de este estímulo predictivo.

Los hallazgos de este estudio podrían sentar las bases para el diseño de terapias no farmacológicas enfocadas al tratamiento de los déficits de atención.

# RESUMO

O procesamento contextual é unha habilidade cognitiva asociada có manexo de información relevante para guiar a execución dunha tarefa determinada.

Para estudar o procesamento contextual empregouse un paradigma experimental no cal os suxeitos visualizaron unha serie de estímulos e respostaron ós obxectivos marcados. Determinada orde de aparición dos estímulos predixo a ocorrencia do estímulo obxectivo, aínda que este puido aparecer tamén de xeito aleatorio.

Este paradigma foi empregado para investigar cómo distintos grupos de suxeitos recoñecen a secuencia predictiva e cómo a empregan para facilitar a detección dos obxectivos. Durante o test, aparte de avaliar parámetros de comportamento tales como os tempos de reacción e precisión, rexistrouse o electroencefalograma (EEG) empregando 64 electrodos para estudar os procesos cognitivos relacionados có procesamento contextual.

En ambos estudos analizouse a conectividade funcional entre cada parella de electrodos empregando o algoritmo "synchronization likelihood". Empregouse a teoría de grafos para caracterizar os parámetros de conectividade e estes foron comparados entre os grupos.

O primeiro estudo examinou un grupo de pacientes de Parkinson (PD), tendo tomado a súa medicación e mais un grupo de suxeitos de control sans. Ambos grupos realizaron dúas sesións experimentais, en primeiro lugar unha sesión implícita na cal os suxeitos non foron informados acerca da secuencia predictiva; mentres que na segunda sesión amosouselles explícitamente a secuencia e foron instruídos para detectala. A conectividade funcional foi comparada a través de dúas sesións (implícita e explícita) entre pacientes e controis.

En ambas sesións utilizouse unha serie de estímulos abstractos consistente en 4 triángulos equiláteros con diferente orientación. Un triángulo cunha aresta horizontal e un vértice apuntando cara abaixo foi utilizado como obxectivo. A secuencia predictiva consistiu en tres triángulos apuntando cara a esquerda, arriba e dereita.

Ambos grupos (PD e controis) obtiveron tempos de reacción máis rápidos para os estímulos preditos, comparados cós aleatorios, tanto na sesión implícita coma na explícita, a pesar de que a diferenza entre obxectivos preditos e aleatorios foi maior na sesión explícita en ambos grupos. A análise da conectividade funcional revelou que durante a visualización do derradeiro, máis informativo, estímulo da secuencia predictiva, os pacientes de PD amosaron unha rede funcional con maior aglutinamento, comparados cós controis, na banda theta. Este achado asociouse con conexións de longo alcance máis febles entre as rexións frontal, central e parietal en ambas sesións. Os resultados suxiren alteracións da conectividade funcional durante o procesamento contextual tanto implícito coma explícito, nas redes frontais asociadas có procesamento "top – down".

O segundo estudo examinou tres grupos: un grupo de xogadores profesionais de baloncesto, un grupo de xogadores de videoxogos e outro grupo de deportistas profesionais que practican deportes individuais, a fin de investigar os efectos da actividade física e da toma constante de decisións, mentres que os dous grupos restantes exhiben estas características de xeito illado.

Neste experimento os suxeitos realizaron dúas sesións do paradigma previamente descrito: unha utilizando triángulos abstractos e a outra con estímulos consistentes en 4 imaxes da vida real sobre un xogador de baloncesto realizando un tiro a canastra.

Os tres grupos obtiveron tempos de reacción máis rápidos para os obxectivos preditos comparados cós aleatorios en ambas sesións. A análise da conectividade funcional amosou un maior aglutinamento da rede funcional nos xogadores de baloncesto comparados cós xogadores de videoxogos durante a detección de obxectivos aleatorios na sesión abstracta. Os xogadores de baloncesto tamén amosaron un maior coeficiente de aglutinamento en comparación cós deportistas individuais durante o procesamento do segundo estímulo da secuencia predictiva, na sesión na cal se amosaron as imaxes do xogador de baloncesto. Estes achados foron asociados con conexións fronto -

parietais máis fortes nos xogadores de baloncesto suxerindo unha maior asignación da atención cara ós estímulos relevantes da tarefa.

Ademáis, os xogadores de videoxogos comaprados cós deportistas individuais amosaron un maior coeficiente de aglutinamento e un camiño mínimo máis longo durante o procesamento do derradeiro, máis informativo estímulo da secuencia predictiva, cando se amosaron as imaxes da sesión do xogador de baloncesto. Este descubrimento asociouse con conexións fronto - parietais máis fortes nos xogadores de videoxogos comparados cós deportistas individuais, o que pode ser debido a unha maior asignación de recursos atencionais durante o procesamento deste estímulo predictivo.

Os achados deste estudo poderían sentar as bases para o deseño de terapias non farmacolóxicas orientadas ó tratamento dos déficits de atención.



# ABSTRACT

Contextual processing is a cognitive ability associated with the management of relevant information in order to guide the execution of a certain task.

In order to study contextual processing an experimental paradigm was used, in which subjects were presented with a series of visual stimuli and responded to target stimuli was used. A specific order of stimuli predicted the occurrence of the target stimulus, while other targets appeared in a random way.

This paradigm was used to investigate how different groups of subjects recognize the predictive sequence and how they use it to facilitate target detection. During the test, apart from evaluating behavioral parameters such as reaction times and accuracy, electroencephalogram (EEG) was recorded using 64 electrodes to study the cognitive processes related to processing context.

In both studies, functional connectivity between each pair of electrodes has been analyzed using the "synchronization likelihood" algorithm. Graph theory was used to characterize connectivity parameters and these were compared between the groups.

The first study has examined a group of patients with Parkinson disease (PD), having taken their usual medication and a control group of healthy subjects. Both groups performed two experimental sessions, the first an implicit session where subjects were not made aware of the predictive sequence; while in the second session subjects were explicitly shown and instructed to detect the predictive sequence. Functional connectivity was compared across the two sessions (implicit and explicit) across PD patients and controls.

In both sessions, a series of abstract stimuli consisting of 4 equilateral triangles with different orientation was used. A triangle with a horizontal edge and a vertex facing downwards was used as the target. The predictive sequence consisted of three triangles facing left, up and right.

Both (PD and control subjects) showed faster reaction times for the predicted targets, compared with random targets, in both the implicit and explicit sessions, although the difference between predicted and random targets was greater in the explicit session in both groups. Functional connectivity analysis revealed that during the visualization of the last, most informative, stimulus of the predictive sequence, PD patients showed a functional network with greater clustering, compared with controls, in the theta band. This finding was associated with weaker long – range connections between frontal, central and parietal regions in both sessions. These results suggest functional connectivity alterations during both implicit and explicit contextual processing in PD patients, within frontal top-down networks.

The second study examined three groups: a professional basketball players group, a video game players group and another group of professional athletes who practice individual sport, in order to investigate the effects of physical exercise and dynamic decision making. Basketball players characterize the effects of the combined practice of physical exercise and constant fast decision making, while the two remaining groups exhibit these characteristics in isolation.

In this experiment subjects performed two sessions of the paradigm previously described explicitly: one using abstract triangles and the other with stimuli of 4 real life images of a basketball player performing a basket shot.

The three groups showed faster reaction times for predicted compared with random targets in both sessions. The functional connectivity analysis showed greater network clustering in basketball players compared with video-gamers, during the detection of random targets in the abstract session. Basketball players also showed greater clustering coefficients compared to individual athletes during the processing of the second stimulus of the predictive sequence, when basketball images were displayed. These findings were associated with stronger fronto – parietal connections in basketball players, suggesting increased allocation of attention towards task – relevant stimuli.

In addition, video game players, compared to individual athletes, showed greater network clustering and increased average minimum path, during the processing of the last, most informative stimulus of the predictive sequence, when basketball images were displayed. This finding was associated with stronger fronto – parietal connections in video-gamers compared with individual athletes, which may be due to greater attention allocation during the processing of this predictive stimulus.

The findings of this study may provide insight into potential non – pharmacological therapies for attention deficits.

# PRÓLOGO

El presente trabajo, titulado *conectividad funcional asociada con procesamiento contextual en distintas poblaciones: desde trastornos motores a atletas profesionales* sigue las últimas tendencias en análisis de EEG, utilizando la teoría de grafos para caracterizar las diferencias en la intercomunicación de las regiones de la corteza cerebral en distintos grupos durante una tarea de procesamiento contextual y relacionarlas con el desempeño en la misma. Se han planteado por lo tanto dos experimentos originales:

En el primer experimento se ha comparado un grupo que padece la enfermedad de Parkinson con otro grupo de sujetos sanos en una sesión contextual implícita y otra explícita; con la doble hipótesis de hallar diferencias similares entre grupos en ambas sesiones consistentes en una alteración de conexiones fronto parietales, relacionadas con el procesamiento contextual.

En el segundo, dos grupos de deportistas fueron comparados con un grupo de jugadores de videojuegos, los cuales están inmersos en entornos dinámicos. Uno de los grupos activos practicaba un deporte en el que el procesamiento contextual juega un papel clave (baloncesto). El otro ha consistido en jugadores de deportes individuales en los que esta habilidad tiene menor importancia. Ha interesado conocer los efectos que la actividad física puede tener en el procesamiento contextual, con la hipótesis de que ésta provoca cambios en las conexiones fronto parietales, especialmente relacionados con la atención.

Los experimentos han dado lugar a la publicación de dos artículos. El primero de ellos en la revista *Neuropsychologia* y el segundo en *Neuroscience letters*.

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
RESUMO	7
ABSTRACT	9
PRÓLOGO	11
ÍNDICE GENERAL	12
ÍNDICE DE TABLAS	19
LISTADO DE ABREVIATURAS	20
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1.1 LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	25
1.1.1 La corteza prefrontal	25
1.1.2 Definición de funciones ejecutivas y control cognitivo	28
1.1.3 La atención y su control	30
1.1.4 Memoria de trabajo	31
1.1.5 Comportamientos orientados a un objetivo y toma de decisiones	33
1.1.6 Aprendizaje implícito	34
1.1.7 Procesamiento contextual	36
1.2 ELECTROENCEFALOGRAFÍA	39
1.2.1 Descripción de la técnica	39
1.2.2 Señal, ruido y conducción volumétrica	43
1.2.3 Análisis frecuencial. Ritmos cerebrales	45
1.3 ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD	48
1.3.1 Conectividad funcional y efectiva	48
1.3.2 Identificación de las conexiones. Algoritmos de conectividad	49
1.3.3 Caracterización de la red. Teoría de grafos	53
1.4 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN PACIENTES DE PARKINSON	58
1.5 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN DEPORTISTAS PROFESIONALES	61
1.6 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN JUGADORES DE VIDEOJUEGOS	64
1.7 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES	66
1.7.1 Hipótesis	66
1.7.2 Objetivos	68

<b>CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>70</b>
2.1 TAREA EXPERIMENTAL	72
2.1.1 Paradigma base	72
2.1.2 Serie abstracta	73
2.1.3 Serie de imágenes reales	73
2.1.4 Elaboración de la tarea experimental	74
2.2 REGISTRO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA	75
2.2.1 Equipo de electroencefalografía	75
2.2.2 Procedimiento de adquisición de datos	81
2.3 PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA	83
2.3.1 Herramientas empleadas	83
2.3.2 Importación de los datos y elección del electrodo de referencia	85
2.3.3 Filtro y segmentación preliminares	87
2.3.4 Limpieza de artefactos	87
2.3.5 Selección de épocas y filtrado en las bandas objeto de estudio	91
2.3.6 Atenuación de la conducción volumétrica	92
2.3.7 Selección de las ventanas temporales a analizar	92
2.3.8 Cálculo de la conectividad funcional	93
2.3.9 Método de estudio de la topología. Teoría de grafos	94
2.4 DESCRIPCIÓN DE LOS ALGORITMOS UTILIZADOS	96
2.4.1 Filtros digitales	96
2.4.2 “Current source density”	99
2.4.3 “Independent component analysis”	100
2.4.4 “Synchronization likelihood”	101
2.5 ANÁLISIS Y ESTADÍSTICA	104
2.5.1 Análisis de varianza	104
2.5.2 Test T	105
2.5.3 Comparación entre grafos de conectividad	106
2.5.4 “Network based statistics”	107

<b>CAPÍTULO 3. EXPERIMENTO N° 1 “Processing of implicit versus explicit predictive contextual information in Parkinson disease”</b>	<b>110</b>
3.1 INTRODUCCIÓN EXPERIMENTO N° 1	112
3.2 MÉTODOS EXPERIMENTO N° 1	114
3.2.1 Sujetos participantes	114
3.2.2 Tareas experimentales	116
3.2.3 Análisis de los datos	117
3.2.4 Cálculo de los parámetros de teoría de grafos	118
3.2.5 Análisis estadístico	118
3.3 RESULTADOS EXPERIMENTO N° 1	119
3.3.1 Parámetros de comportamiento	119
3.3.2 Conectividad funcional	120
3.4 DISCUSIÓN DEL EXPERIMENTO N° 1	126
3.4.1 Hallazgos generales	126
3.4.2 Mejora de tiempos de reacción en las sesiones implícita y explícita	127
3.4.3 Conectividad funcional durante el procesamiento contextual implícito y explícito	127
<b>CAPÍTULO 4. EXPERIMENTO N° 2 “Athletes versus video game players: a predictive processing study”</b>	<b>131</b>
4.1 INTRODUCCIÓN EXPERIMENTO N° 2	133
4.2 MÉTODOS EXPERIMENTO N° 2	135
4.2.1 Sujetos participantes	135
4.2.2 Tareas experimentales	135
4.2.3 Análisis de los datos	136
4.2.4 Cálculo de los parámetros de teoría de grafos	137
4.2.5 Análisis estadístico	137
4.3 RESULTADOS EXPERIMENTO N° 2	138
4.3.1 Parámetros de comportamiento	138
4.3.2 Conectividad funcional	140
4.4 DISCUSIÓN DEL EXPERIMENTO N°2	149
4.4.1 Hallazgos generales	149
4.4.2 Diferencias entre los grupos 100-300 ms post estímulo. Procesos de atención	149
4.4.3 Diferencias entre los grupos 300-600 ms post estímulo. Procesos de identificación e integración	150
4.4.4 Efecto combinado del ejercicio y la toma dinámica de decisiones	151

<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN GENERAL</b>	<b>154</b>
5.1 CONCLUSIONES	<b>156</b>
5.2 LIMITACIONES	<b>161</b>
5.3 ASPECTOS A CONSIDERAR EN TRABAJOS FUTUROS	<b>162</b>
5.3.1 Metodología del análisis	<b>162</b>
5.3.2 Parte experimental	<b>165</b>
<b>CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>167</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Sistema nervioso central. Adaptado de Kandel, Schwartz, Jessel, Siegelbaum, Hudspeth 2009	<b>25</b>
<b>Figura 2.</b> Lóbulos corticales. Adaptado de Kandel, Schwartz, Jessel, Siegelbaum, Hudspeth 2009	<b>26</b>
<b>Figura 3.</b> Detalle del lóbulo frontal. Adaptado de Crossman y Neary, 2007	<b>27</b>
<b>Figura 4.</b> Partes de la corteza prefrontal. Adaptado de Szczepanski y Knight, 2014	<b>28</b>
<b>Figura 5.</b> Distribución de los electrodos de EEG utilizados. Proporcionado por Biosemi instrumentation	<b>40</b>
<b>Figura 6.</b> Conducción volumétrica. Adaptado de Niedermeyer, 2005	<b>44</b>
<b>Figura 7.</b> Ilustración de los 4 tipos de grafo explicados	<b>53</b>
<b>Figura 8.</b> Serie abstracta	<b>73</b>
<b>Figura 9.</b> Serie de imágenes reales de jugadores de baloncesto	<b>74</b>
<b>Figura 10.</b> Interfaz del programa E-Prime	<b>74</b>
<b>Figura 11</b> Equipo Biosemi <i>ActiveTwo</i> . Proporcionado por el fabricante	<b>75</b>
<b>Figura 12</b> Electrodo Biosemi Active Two. Proporcionado por el fabricante	<b>76</b>
<b>Figura 13</b> Gorros de EEG de Biosemi Active Two. Proporcionado por el fabricante	<b>77</b>
<b>Figura 14</b> Convertidor A/D Biosemi ActiveTwo. Proporcionado por el fabricante	<b>78</b>
<b>Figura 15</b> Fuentes de ruido en Biosemi <i>ActiveTwo</i> . Proporcionado por el fabricante	<b>79</b>
<b>Figura 16</b> Receptor Biosemi. Proporcionado por el fabricante	<b>79</b>
<b>Figura 17</b> Interfaz Biosemi ActiView	<b>80</b>
<b>Figura 18</b> Equipo de procesamiento de datos. Workstation HP Z640	<b>83</b>
<b>Figura 19</b> Interfaz gráfica de Matlab	<b>84</b>
<b>Figura 20</b> Ventana y características de EEGLab	<b>85</b>
<b>Figura 21</b> Esquema de referencia Biosemi. Proporcionado por el fabricante	<b>86</b>
<b>Figura 22</b> Artefactos presentes en el EEG. Ejemplos extraídos del análisis de los datos	<b>88</b>
<b>Figura 23</b> Componentes del ICA. Ejemplos extraídos del análisis de los datos	<b>91</b>
<b>Figura 24</b> Grafo de conectividad funcional. Adaptado de Rubinov, 2009	<b>94</b>
<b>Figura 25</b> Parámetros principales de un filtro en el dominio de la frecuencia. Adaptado de Oppenheim y Schafer, 2009	<b>96</b>
<b>Figura 26</b> Transformación CSD. Adaptado del tutorial de Kayser, 2009	<b>100</b>
<b>Figura 27</b> Ejemplo de separación de fuentes independientes. Adaptado de Delorme, 2017	<b>101</b>



<b>Figura 28</b> “ <i>Delay embedding</i> ”	<b>102</b>
<b>Figura 29</b> Proceso de búsqueda de recurrencias en SL. Adaptado de Montez et al., 2006	<b>103</b>
<b>Figura 30</b> Cálculo del SL a partir de dos señales embebidas	<b>104</b>
<b>Figura 31</b> Esquema resumen del procedimiento de análisis topológico	<b>106</b>
<b>Figura 32</b> Grafo con 9 nodos, 8 conexiones y dos componentes conexos	<b>107</b>
<b>Figura 33</b> Comparación diferencia de tiempos de reacción promedio entre objetivos predichos y aleatorios para cada grupo y sesión. Experimento 1	<b>120</b>
<b>Figura 34</b> Evolución del valor y promedio para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1	<b>121</b>
<b>Figura 35</b> Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta según NBS. Sesión implícita. Experimento N°1	<b>122</b>
<b>Figura 36</b> Evolución del valor y promedio para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los estímulos estándar (S) en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1	<b>123</b>
<b>Figura 37</b> Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los estímulos estándar (S) según NBS en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1	<b>124</b>
<b>Figura 38</b> Evolución del valor y promedio para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta. Sesión explícita. Experimento N°1	<b>125</b>
<b>Figura 39</b> Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) según NBS en la banda theta. Sesión explícita. Experimento N°1	<b>126</b>
<b>Figura 40</b> Comparación tiempos de reacción entre los grupos de los estímulos objetivo predichos y aleatorios en ambas sesiones. Experimento N°2	<b>139</b>
<b>Figura 41</b> Evolución del valor del mcc para jugadores de baloncesto y jugadores de videojuegos a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los estímulos objetivo aleatorios (R) en la banda theta. Sesión de estímulos abstractos. Ventana 100 – 300 ms. Experimento N°2	<b>141</b>
<b>Figura 42</b> Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de baloncesto que en los jugadores de videojuegos asociadas con el procesamiento de los estímulos objetivo aleatorios (R) según NBS en la banda theta. Sesión de estímulos abstractos. Ventana 100 – 300 ms. Experimento N°2	<b>142</b>
<b>Figura 43</b> Evolución del valor del mcc para jugadores de baloncesto y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los segundos estímulos de la secuencia predictiva (n-2) en la banda alpha. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2	<b>143</b>
<b>Figura 44</b> Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de baloncesto que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los segundos estímulos de la secuencia predictiva (n-2) según NBS en la banda alpha. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2	<b>144</b>
<b>Figura 45</b> Evolución del valor del mcc para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos	<b>145</b>

estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda alpha. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2

**Figura 46** Evolución del valor del mcc para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda beta. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2 **146**

**Figura 47** Evolución del valor del mpl para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda beta. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2 **147**

**Figura 48** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de videojuegos que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva según NBS en la banda alpha. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2 **148**

**Figura 49** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de videojuegos que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva según NBS en la banda beta. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2 **148**

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen de algunas medidas de conectividad. Adaptado de Niso et al., 2013	<b>52</b>
<b>Tabla 2.</b> Principales medidas topológicas basadas en la teoría de grafos	<b>55</b>
<b>Tabla 3.</b> Medidas topológicas relativas a redes aleatorias equivalentes	<b>58</b>
<b>Tabla 4.</b> Detalles técnicos equipo de EEG Biosemi ActiveTwo. Proporcionado por el fabricante	<b>81</b>
<b>Tabla 5.</b> Comparativa de filtros digitales. Adaptado de Oppenheim, 2005	<b>97</b>
<b>Tabla 6.</b> Interpolación del potencial en el cráneo	<b>99</b>
<b>Tabla 7.</b> Detalles clínicos de los pacientes de Parkinson participantes en el primer estudio	<b>115</b>

# LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análisis de varianza
<b>BP</b>	Jugadores de baloncesto
<b>EEG</b>	Electroencefalografía
<b>fMRI</b>	Resonancia magnética funcional
<b>IA</b>	Jugadores de deportes individuales
<b>K</b>	Grado de un grafo
<b>mcc</b>	Coefficiente de aglutinamiento promedio de un grafo
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografía
<b>mpl</b>	Camino mínimo promedio de un grafo
<b>NBS</b>	“Network based statistics”
<b>PD</b>	Enfermedad de Párkinson (Parkinson disease), pacientes con dicha enfermedad
<b>RT</b>	Tiempos de reacción
<b>SL</b>	“Synchronization likelihood”
<b>UPRDS</b>	Unified Parkinson disease scale
<b>VG</b>	Jugadores de videojuegos
<b><math>\gamma</math></b>	Coefficiente de aglutinamiento promedio relativo a un grafo aleatorio equivalente
<b><math>\lambda</math></b>	Camino mínimo promedio relativo a un grafo aleatorio equivalente

# LISTA DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN ESTA TESIS

## EXPERIMENTO N°1

*L., Li, Diaz-Brage, P., Fernandez-Lago, H., Fogelson, N., 2018. Processing of implicit versus explicit predictive contextual information in Parkinson's disease. Neuropsychologia, 109, 39–51.*

## EXPERIMENTO N°2

*Diaz-Brage, P., Fernandez-del-Olmo, M., Ling, L., Rio-Rodriguez, D., Fogelson, N., 2018. Athletes versus video game players: a predictive contextual processing study. Neuroscience letters, 684, 156–163.*



# **CAPÍTULO 1**

## *INTRODUCCIÓN*





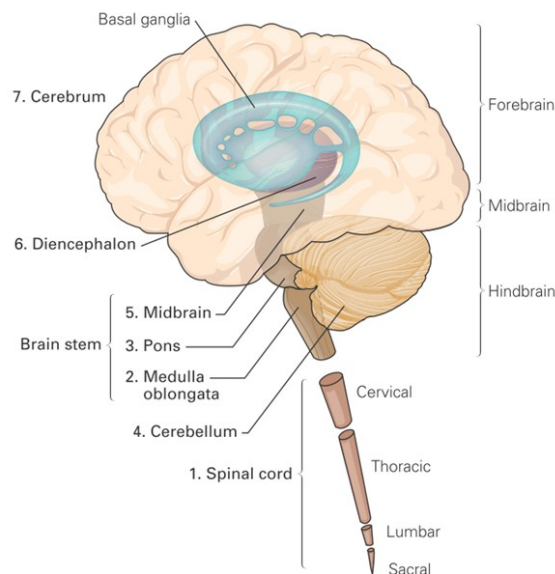
## 1.1 LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Funciones ejecutivas se emplea como término genérico que agrupa a una familia de procesos encargados de planificar, ejecutar y revisar conductas complejas en las que existe una finalidad sostenida durante un tiempo determinado. En definitiva, las funciones ejecutivas se encargan de organizar comportamientos orientados a un objetivo.

En primer lugar se realiza un breve repaso anatómico en el que se ilustran las estructuras cerebrales encargadas de llevar a cabo estas funciones. Posteriormente se desarrolla la definición de las mismas estudiando los conceptos de atención, memoria y aprendizaje implícito introduciendo finalmente el procesamiento contextual, habilidad objeto de estudio de este trabajo.

### 1.1.1 La corteza prefrontal

El sistema nervioso central se divide en dos partes: la médula espinal y el encéfalo. Éste último, situado en la cavidad craneana puede dividirse en las siguientes estructuras ordenadas de más a menos caudal: bulbo raquídeo, protuberancia, cerebelo, cerebro medio, diencefalo y cerebro (García-Porrero y Hurlé, 2005; Kandel et al., 1981; Redolar, 2013; Squire et al., 2008; Tortora, 1975; Vila, 1996). En la siguiente figura se puede apreciar esta división:



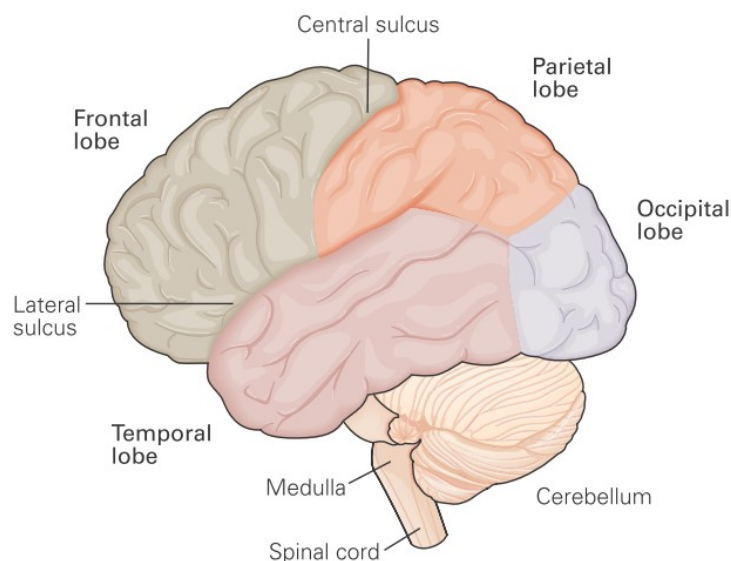
**Figura 1.** Sistema nervioso central. Adaptado de Kandel, Schwartz, Jessel, Siegelbaum, Hudspeth 2009.

El cerebro es la parte más voluminosa del encéfalo. Su parte exterior se denomina corteza y contiene la mayor parte de la masa neuronal, siendo la estructura que más diferencia al ser humano de otras especies (Rakic, 1988). Ésta presenta un espesor de entre 2 o 3 milímetros y se encuentra fuertemente compactada mediante circunvoluciones formando giros y surcos. De esta manera se puede alojar mayor cantidad de tejido cortical para un volumen determinado en comparación con una distribución estirada (Shipp, 2007).

La corteza está formada por la denominada materia gris, constituida principalmente por neuronas cuyos axones no abandonan ésta constituyendo centros de procesamiento de información en contraposición con la materia blanca, la cual se encuentra en partes interiores del cerebro y está constituida de forma mayoritaria por axones envueltos en mielina; un recubrimiento que entre otras funciones favorece la rápida transmisión del impulso nervioso.

Estos axones transmiten información entre núcleos corticales y desde la corteza a otras áreas subcorticales (Tortora, 1975). Las neuronas de la corteza se disponen ordenadas en capas superpuestas, posiblemente para optimizar la relación entre conexiones posibles y espacio disponible (Mead, 1990). Cada capa contiene determinados tipos de neuronas y conexiones con las demás capas y otras estructuras (García-Porrero y Hurlé, 2005; Kandel et al., 1981; Redolar, 2013; Squire et al., 2008; Tortora, 1975; Vila, 1996).

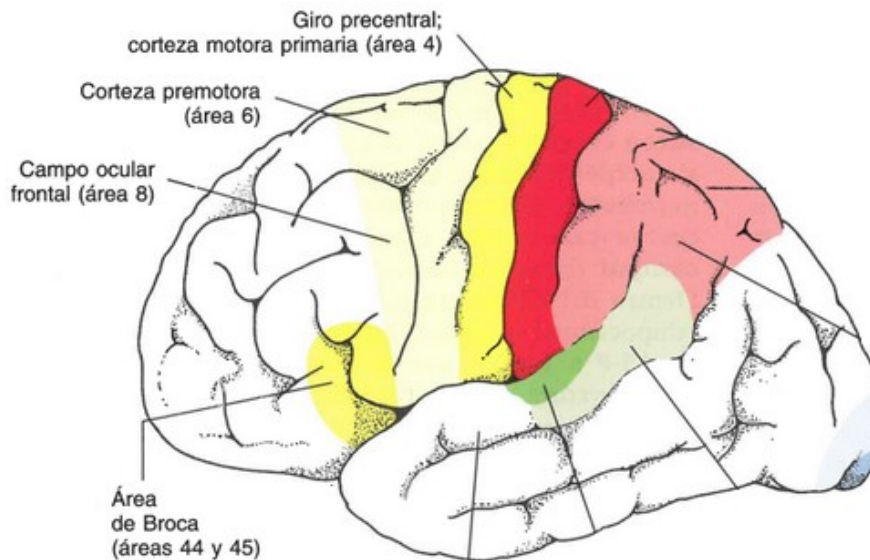
Para su estudio, la corteza puede ser dividida en dos hemisferios: derecho e izquierdo separados por la cisura inter hemisférica y unidos mediante el cuerpo calloso. En cada hemisferio se distinguen cuatro lóbulos: frontal, temporal, parietal y occipital, coincidiendo el nombre de cada lóbulo con el del hueso que lo cubre. Además, en el interior de cada hemisferio se encuentra una región conocida como lóbulo límbico. (García-Porrero y Hurlé, 2005; Kandel et al., 1981; Redolar, 2013; Squire et al., 2008; Tortora, 1975; Vila, 1996). En la siguiente figura se puede observar la estructura lobular del hemisferio izquierdo de la corteza cerebral.



**Figura 2.** Lóbulos corticales. Adaptado de Kandel, Schwartz, Jessel, Siegelbaum, Hudspeth 2009.

La organización funcional de la corteza se encuentra altamente especializada y jerarquizada, existiendo áreas relacionadas con la percepción sensorial, el control motor o áreas de asociación. De manera general, las zonas sensitivas y motoras de una mitad del cuerpo están controladas por regiones contra laterales de la corteza, aunque existen casos en los que esto no se cumple como por ejemplo en el procesamiento de olfato y gusto. (Vila, 1996). Existe también determinada lateralidad para algunas funciones como por ejemplo el lenguaje; hecho que ha conducido a la definición de hemisferio dominante, siendo éste el izquierdo en la mayoría de la población.

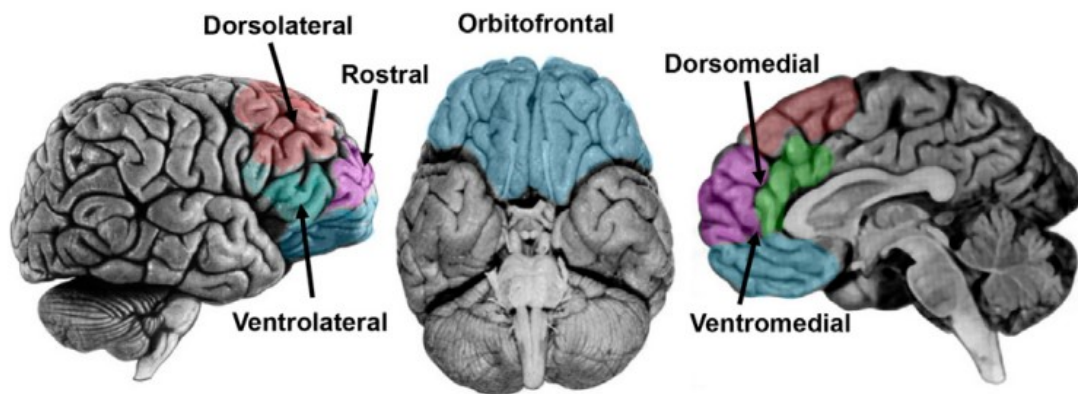
El lóbulo frontal está separado del parietal mediante el surco central y del temporal por el surco lateral. Se trata del lóbulo de mayor tamaño, ocupando un tercio de la corteza cerebral. Se puede dividir en áreas motoras, campos oculares frontales, área de Broca y corteza prefrontal. Las áreas motoras se dividen en dos: corteza motora primaria y área premotora (Greenstein y Greenstein, 2000). La siguiente figura ilustra la citada división.



**Figura 3.** Detalle del lóbulo frontal. Adaptado de Crossman y Neary, 2007

La corteza premotora recibe información de la corteza parietal y el cerebelo, ambas áreas relacionadas con funciones visuomotoras (Gazzaniga et al., 2009) y se ha relacionado con el control de los miembros superiores además de con las fases iniciales de la preparación de movimientos para lograr un objetivo (Alexander y DeLong, 1992; Moll y Kuypers, 1977). El área motora suplementaria ayuda en la elaboración y construcción interna de movimientos complejos (Jenkins et al., 2000; Roland et al., 1980). Los campos oculares frontales se emplean para el movimiento voluntario de los ojos y el área de Broca se encarga del procesamiento del lenguaje.

La corteza prefrontal no tiene una función motora o sensitiva específica (Teuber, 1964) estando altamente interconectada con otras áreas corticales encargadas del procesamiento sensorial, corteza motora y pre motora (Fuster et al., 1997). Posee también conexiones con el sistema límbico y estructuras del mesencéfalo relacionadas con la memoria, afecto y recompensa (Miller y Cohen, 2001). Esta corteza se divide principalmente en cinco regiones: dorsolateral, orbitofrontal, ventrolateral, ventromedial y rostral. Cada una de ellas se ha asociado en la literatura con distintas funciones, algunas de ellas desarrolladas en los subapartados siguientes (Miller y Cohen, 2001; Tekin y Cummings, 2002). En la siguiente figura se ilustran los límites de estas regiones.



**Figura 4.** Partes de la corteza prefrontal. Adaptado de Szczepanski y Knight, 2014.

Está considerada como la parte más reciente de la corteza desde un punto de vista evolutivo y, desde el punto de vista del desarrollo se trata de una estructura de maduración tardía (Fuster, 2002). En general su tarea consiste en controlar las funciones del resto del cerebro, adaptando la conducta al medio tal y como se explica en el sub apartado siguiente (Funahashi, 2001; Maestú et al., 2015).

### 1.1.2 Definición de funciones ejecutivas y control cognitivo

Las funciones ejecutivas se entienden como un conjunto de procesos que, controlando distintas funciones cerebrales están destinados a establecer una meta provechosa y ejecutar distintas acciones de control de manera flexible a lo largo del tiempo requerido para lograrla (Perner y Lang, 1999) . Estas funciones conllevan un esfuerzo voluntario orientado a optimizar el uso de una serie de recursos limitados.

En ausencia de este control, las acciones del individuo se guiarían por los estímulos inmediatos y se ejecutarían respuestas reflejas o automáticas. Las funciones ejecutivas se encargan por tanto del control cognitivo (Blair, 2017; Hommel et al., 2002). El término cognitivo hace referencia a la facultad de un ser vivo para conocer, esto es para generar conocimiento a partir de la percepción y la

experiencia permitiendo el aprendizaje, el razonamiento y la resolución de problemas.

Las habilidades fundamentales del control cognitivo que se consideran en la literatura científica son el control de la atención, el manejo de varias tareas, la realización de planes y la monitorización de los mismos (Diamond, 2013; Goldman-Rakic, 1996; Pineda et al., 1998). Un modelo de las funciones ejecutivas vigente desde hace años (Norman y Shallice, 1980) propone que el individuo posee una base de datos de comportamientos aprendidos que le indica cuál de ellos debe iniciar ante la presencia de determinadas condiciones o estímulos. Éstos pueden estar formados por una simple acción o por un complejo algoritmo para localizar y resolver problemas determinados.

En el caso de que el sujeto no disponga de unas pautas de conducta aprendidas para una situación determinada y, siguiendo esta teoría entra en juego un componente ejecutivo denominado sistema de supervisión de la atención (SAS) encargado de elaborar y seleccionar posibles nuevos planes. Las nuevas respuestas que se van creando se guardan junto con las anteriores, cuanto más se realiza una acción más automático se vuelve su inicio y su control. Se estima que este proceso puede tardar entre 8 ó 10 segundos en elaborar una respuesta. Si no se logra iniciar una conducta el sujeto puede bloquearse y no responder durante un tiempo pudiendo iniciar después una acción aleatoria (Cheung et al., 2007).

La corteza prefrontal reúne las características necesarias para estar involucrada en procesos cognitivos superiores y en el gobierno de las funciones ejecutivas (Smith y Jonides, 1999; Ward, 2010). A mediados del siglo XIX, un trabajador del ferrocarril sufrió en Estados Unidos una herida penetrante causada por una barra de hierro que le afectó al lóbulo frontal izquierdo (Harlow, 1848). A pesar de conservar muchas funciones cognitivas y motoras este sujeto no volvió a comportarse de la misma manera. Sus hábitos organizativos se perdieron, pasando por ejemplo de una conducta laboral ejemplar a otra irresponsable y desordenada.

El daño en la corteza prefrontal no afecta a la ejecución de movimientos o acciones concretas; sin embargo, si se observa el comportamiento del individuo a lo largo del tiempo, éste llevará a cabo acciones carentes de finalidad, realizadas de manera impulsiva y perderá la coordinación de las funciones ejecutivas para llevar a cabo comportamientos orientados a un objetivo (Squire et al. 2008). En varios estudios de la literatura científica, grupos de pacientes con lesiones prefrontales han presentado un rendimiento deficiente en tareas complejas de inteligencia fluida en las que se debe efectuar una respuesta manejando la atención y la memoria. (Duncan et al. 1995). Existen estudios que apuntan a que la corteza prefrontal dorsolateral se activa tanto en procesos de atención selectiva como de conmutación entre varias tareas, ejerciendo por tanto funciones de control (MacDonald et al., 2000; Petrides, 2005; Smith y Jonides, 1999).

### 1.1.3 La atención y su control

La atención es un mecanismo encargado de filtrar los estímulos externos o internos, permitiendo que el individuo procese únicamente aquéllos que son más ventajosos con respecto a un plan de conducta, concentrándose en ellos e inhibiendo las distracciones (Hommel et al., 2002). Las personas poseen una capacidad limitada para procesar estímulos de manera simultánea. La atención permite salvar esta limitación al procesar grupos reducidos de estímulos de manera secuencial eligiendo en cada momento los más favorables (Palmer, 1990).

La activación de la atención o alerta presenta dos etapas. Cuando el sujeto se manifiesta vigilante puede explorar el entorno, adaptarse y aprender de él. Se encuentra en un estado receptivo o de excitación ("*arousal*") para atender a los posibles estímulos relevantes que puedan aparecer. Esto se denomina alerta tónica y predispone el inicio de tareas ejecutivas más complejas (Sturm et al., 1999). En cambio cuando la alerta surge mediante señales de aviso se denomina alerta fásica (Husain y Rorden, 2003; RobeRTon et al., 1998). Cuando el sujeto detecta un estímulo infrecuente que puede anticipar un evento relevante se prepara para dar una respuesta rápida.

En cuanto al control de la atención existen dos variedades diferentes: top - down y bottom - up (Barch et al., 1997; Wolfe, 1994a). El control guiado por estímulos o "de abajo arriba", "bottom-up" se da en situaciones en las que la novedad o las características llamativas de los estímulos captan la atención del sujeto. Se emplean los datos sensoriales para construir el percepto.

El control endógeno o "de arriba abajo" ("top-down") orienta la atención hacia determinados estímulos basándose en conocimientos y experiencias previas. Busca estímulos que concuerden con algo que ya es conocido (Hopfinger et al., 2000). Un ejemplo sería una imagen en la que aparecen figuras geométricas seccionadas por espacios en blanco, en la que los elementos individuales resultantes no poseen significado concreto. Sin embargo mediante este mecanismo "top - down" el sujeto puede reconstruir las figuras mediante el conocimiento previo sobre las mismas, en otras palabras es consciente de lo que está buscando.

Una de las tareas que se ha usado en la literatura para cuantificar esta capacidad de ignorar los estímulos distractorios ha sido el test de flancos (A. Eriksen y W. Eriksen, 1974). Este consiste en presentar un estímulo visual objetivo remarcado y pedir al sujeto que identifique una característica del mismo. Por ejemplo si se emplean flechas se le puede pedir al sujeto que indique el sentido en el que apuntan estas.

Estos estímulos objetivos aparecen flanqueados o acompañados por otros que pueden ser contrarios en propiedad (sentido de la flecha), iguales o neutros. Midiendo los tiempos de reacción en los tres casos se puede comparar la diferencia en tiempo de reacción entre la situación congruente e incongruente. Esto da una idea de los costes de inhibición para los estímulos distractorios.

Otro test usado para determinar la capacidad de inhibición de estímulos distractorios es el test de Stroop (Stroop, 1935), consistente en mostrar nombres de colores usando una fuente de letra de un color que puede ser diferente al color que se nombra. Se le pide al sujeto que responda a uno de los dos estímulos, el color de letra o el nombre y se puede estudiar cómo un tipo de percepción influye o distrae en la otra. El sujeto debe, según lo que se le pida abstraerse o bien del color de la fuente o del nombre, respondiendo a la característica contraria.

La flexibilidad cognitiva, es decir la capacidad de conmutación entre varias tareas de manera eficiente puede formar parte importante de la conducta orientada a un objetivo. Para medir experimentalmente esta capacidad se pueden emplear pruebas en las que se alterna entre 2 o más tareas en tres configuraciones: bloques homogéneos de la misma tarea, bloques homogéneos de tareas alternantes y un bloque heterogéneo en el cual se intercalan las dos modalidades anteriores (Kray y Lindenberger, 2000).

La diferencia de rendimiento o tiempos de reacción dentro del bloque combinado entre un período de tareas iguales y otro de tareas alternantes de se ha dado en llamar coste local de la conmutación de tareas, el cual refleja capacidad de pausar el desarrollo de una tarea y empezar la realización de otra. Otro aspecto de la conmutación de tareas son los costes globales, definidos como la diferencia de rendimiento entre los bloques combinados y los homogéneos. Estos costes globales reflejan la eficacia del mantenimiento de la multitarea en memoria (Hillman et al., 2005; Kray y Lindenberger, 2000). La corteza prefrontal ventrolateral se ha relacionado con la capacidad de conmutar entre varias tareas (Badre y Wagner, 2007).

#### 1.1.4 Memoria de trabajo

La memoria, en el contexto neurológico es la capacidad para registrar y recuperar estados pasados de la mente. Dependiendo del tiempo transcurrido entre el almacenamiento y la recuperación de la información se clasifica en a corto y a largo plazo.

La memoria a corto plazo se encarga de retener información durante un breve instante, del orden de segundos. Este sistema posee una capacidad limitada; se han desarrollado métodos para cuantificarla como la tarea n – back (Wilhelm et al., 2013) consistente en presentar una serie de elementos y evaluar cuántos de ellos se pueden verbalizar pasado un tiempo desde su presentación. La memoria a largo plazo se refiere al almacenamiento de información a lo largo de un tiempo indefinido, información que inicialmente se registra en la memoria a corto plazo y que se guarda a largo plazo de manera selectiva. (Ward, 2010). Se divide en dos componentes independientes: declarativa y no declarativa (Cohen y Squire, 1980; Graf y Schacter, 1985; Tulving et al., 1982).

La declarativa memoriza hechos que el sujeto puede describir. Se divide en semántica para recordar conceptos y episódica para experiencias personales. La no

declarativa o implícita permite almacenar y recuperar información sin que el sujeto sea consciente de ello. Por ejemplo la información relacionada con procedimientos motores como la conducción de vehículos se almacena de esta manera. Uno de los fenómenos más estudiados es el “priming” o primado, consistente en la tendencia inconsciente a recordar cierta información relacionada con eventos a los que se ha estado expuesto, como por ejemplo recordar palabras de un determinado campo semántico relacionado con una actividad o lectura previas.

Desde que el conocido paciente H.M. fue sometido a una intervención en la que se eliminaron sus dos lóbulos temporales mediales (hipocampo y estructuras próximas) con el propósito de reducir episodios epilépticos (Scoville y Milner, 1957) se piensa que esta región juega un papel importante en la formación de recuerdos declarativos a largo plazo, además de determinadas áreas de la corteza prefrontal (Eichenbaum et al., 2007; Squire et al., 1992). Dicho sujeto presentó, como consecuencia de la cirugía una amnesia permanente para la información declarativa, manteniendo un rendimiento normal en tareas de memoria no declarativa (Cohen y Squire, 1980; Scoville y Milner, 1957).

El concepto de memoria de trabajo se refiere a la conjunción indivisible del almacenamiento y manipulación consciente de información a corto plazo (Baddeley, 1986; Smith y Jonides, 1999). En este sentido determinados pacientes neurológicos son capaces de retener información a corto plazo y obtener resultados equiparables a sujetos sanos en pruebas de memorización inmediata pero son incapaces de manipularla para realizar operaciones con ella, ordenarla o encontrar patrones lógicos (Jonides, 1999; Owen et al., 1990).

Hace décadas se diseñó un modelo proponiendo que la memoria de trabajo está compuesta por varios subsistemas (Baddeley et al., 1974): el ejecutivo central, el bucle fonológico y el bloc de apuntes visuales (Ward, 2010). Lo que su autor dio en llamar ejecutivo central u originalmente “*central executive*” juega el papel de seleccionar la información sensitiva o interna que se va a manipular en la memoria de trabajo y de realizar las operaciones oportunas. El bucle fonológico almacena la información auditiva del lenguaje y la refresca durante un tiempo para, por ejemplo recordar un nuevo número de teléfono durante el tiempo necesario para apuntarlo. Se cree que la corteza parietal posterior y el área de Broca implementan este sistema. El bloc de apuntes visuales se encarga de recordar, a corto plazo formas, colores, texturas o situaciones relativas de objetos. Posteriormente se añadió el buffer episódico (Baddeley, 2000), con la función de almacenar representaciones integrando información fonológica, visual y espacial además de información no cubierta por los otros dos subsistemas.

En la literatura científica se ha sugerido que existen recursos separados para la información visual y fonológica (Shah et al., 1996), por lo que desde este enfoque las capacidades para cada subcomponente serían independientes. No obstante ha habido otros estudios apuntando lo contrario, que la capacidad de la memoria de trabajo es única y se comparte entre los subsistemas, sugiriendo que los individuos con una relativamente alta capacidad para recordar información a corto plazo presentan una capacidad reducida para la manipulación de dicha información y viceversa (Conway et al., 1996). Una tarea empleada para cuantificar



esta capacidad ha sido la tarea n-back (Owen et al., 2005), consistente en la presentación de una serie de estímulos en la que se le pide al sujeto que recuerde estímulos pasados, con n indicando el número de estímulos que se interponen entre el actual y el que se pide memorizar durante la serie.

Inicialmente, y después de descubrirse que determinadas neuronas de la corteza prefrontal se mantienen activas durante un período de tiempo posterior a la captación de un estímulo relevante se pensó que allí se almacenaba la información a corto plazo (Funahashi et al., 1989). Actualmente se piensa que esta corteza no se encarga de almacenar la información sensorial per se, si no que implementa el componente ejecutivo que manipula la información de otras áreas (Postle et al., 2006). Regiones del lóbulo parietal y frontal, como el área de Broca o la corteza prefrontal (Goldman-Rakic, 1996; Smith y Jonides, 1999) se han relacionado con procesos de la memoria de trabajo (Barch et al., 1997). La región dorsolateral se ha relacionado sobre todo con aquéllos relacionados con la monitorización y manipulación de la información (Barbey et al., 2013; Owen et al., 1996).

### 1.1.5 Comportamientos orientados a un objetivo y toma de decisiones

Los comportamientos orientados a un objetivo pueden definirse, en contraposición a los comportamientos habituales como un conjunto de acciones y sub acciones llevadas a cabo para alcanzar un objetivo determinado de interés para el individuo (de Wit y Dickinson, 2009). Son el resultado de la operación de las funciones ejecutivas. Pueden ser tan mundanos como encender el ordenador para jugar a un videojuego o tan complejos como asistir a clase, tomar apuntes y estudiarlos posteriormente con el objetivo de aprender y obtener una certificación académica (Ward, 2010). Para llevar a cabo un comportamiento complejo orientado a un objetivo (Redolar, 2013) se definen los siguientes pasos:

- Realizar previsiones y estimaciones del futuro tanto del bienestar que puede aportar la meta como en las posibles consecuencias negativas que puede acarrear. Valorar si las acciones son factibles desde el punto de vista económico, social o moral.
- Planificar y subdividir el objetivo final en una serie de objetivos parciales o intermedios, sabiendo calibrar el número óptimo de ellos y valorando su importancia relativa. Saber medir los tiempos e intercalar períodos de descanso.
- Almacenar en memoria el plan mientras se ejecuta y monitorizarlo. Solucionar los posibles problemas que puedan surgir e improvisar para minimizar sus consecuencias. Tener flexibilidad al adoptar modificaciones e incluso variar ligeramente el objetivo final.

Se piensa que la corteza prefrontal orbitofrontal juega un papel importante en los comportamientos orientados a objetivos, valorando las posibles consecuencias y valores emocionales de las alternativas (Padoa-Schioppa y

Conen, 2017). Durante estos comportamientos es posible que el sujeto tenga que decidir qué acciones tomar, valorando distintas opciones en tiempo real. Una de las acciones más comunes que el ser humano lleva a cabo de manera cotidiana es la toma de decisiones. En ocasiones, la elección entre diferentes opciones puede ser una tarea relativamente sencilla como por ejemplo elegir la ropa un día laborable. Otras veces este proceso alcanza cotas muy elevadas de complejidad y puede generar angustia. Para la toma de decisiones es necesario evaluar la situación y las posibles opciones, revisar la experiencia previa, predecir los posibles estados futuros de cada una de ellas y ajustarse al tiempo del que se dispone (Redolar, 2013; Kennerley y Walton, 2011; Wilson y Keil, 1999).

Una tarea usada en la literatura para estudiar la toma de decisiones ha sido la tarea *gambling* (Bechara et al., 1997), consistente en descubrir cartas de varios montones posibles. Existen cartas que aumentan la puntuación de la prueba y cartas que la disminuyen. De esos montones hay alguno que tiende a disminuir y algún otro que tiende a aumentar la puntuación a lo largo del tiempo. En esta tarea, al igual que en muchos procesos de toma de decisiones de la vida cotidiana no es posible estimar la relación de coste frente a beneficio y las decisiones deben basarse en aproximaciones y en la capacidad del sujeto para memorizar resultados anteriores y asumir riesgos.

Un sujeto en condiciones normales, y después de haber descubierto 40 ó 50 cartas de todos los montones suele darse cuenta de cuales son los más ventajosos. El proceso de toma de decisiones se va afinando hasta que el sujeto tiende a descubrir cartas de unos montones determinados y no de otros (Bechara et al., 1994). En este sentido se ha demostrado que los pacientes con lesiones prefrontales (Bechara et al., 1997), especialmente de la corteza prefrontal ventromedial se manifiestan poco capaces para tomar decisiones que tengan un beneficio a medio o largo plazo, en vez de esto actúan de manera impulsiva (Bechara et al., 2000).

En numerosos estudios se considera que la toma de decisiones tiene un componente emocional (Bechara et al., 2000; Simon V., 1997). Se valoran los estados de ánimo que generaría cada una de las alternativas, basados en experiencias previas similares. Si la toma de decisiones se guiase únicamente por procesos únicamente ejecutivos se incurriría en una duración muy larga y no se podría decidir en un tiempo competitivo.

### 1.1.6 Aprendizaje implícito

Un proceso consciente requiere esfuerzo cognitivo por parte del sujeto siendo éste capaz de describirlo mientras que otro inconsciente o automático realiza procesos que no emergen en el plano consciente (Schneider y Shiffrin, 1977; Seger, 1994). El aprendizaje implícito es un proceso mediante el cual se adquiere experiencia de manera inconsciente mediante la realización de tareas (Rostami y al., 2009; Seger, 1994). Su significado funcional es elevar el procesamiento de información a cotas superiores con respecto a las que se

alcanzarían únicamente mediante procesos conscientes (Chun y Jiang, 1998; Lewicki et al., 1988).

Tradicionalmente el aprendizaje implícito se ha separado de la memoria implícita (largo plazo, no declarativa). Se ha establecido que los efectos del aprendizaje implícito ocurren con información fuera o dentro del foco de atención, mientras que la memoria implícita se refiere a la activación de mecanismos de memoria a largo plazo fuera del foco de atención (Frensh y Miner, 1994). Aún así es posible que conceptos tan cercanos posean muchos elementos comunes aunque todavía no han sido claramente identificados (Berry y Dienes, 1991). Así mismo se piensa que la capacidad de aprendizaje implícito está relacionada con la de memoria de trabajo (Bo et al., 2011; Frensch y Miner, 1994) por tanto y, como se acaba de apuntar con un cierto grado de atención (Jiménez y Vázquez, 2011). Dentro del aprendizaje implícito destaca el aprendizaje de secuencias motoras (Seger, 1994), en las que se observa un incremento de rendimiento debido a un efecto derivado de la práctica del cual el sujeto no es consciente.

Otra aplicación en la que interviene el aprendizaje implícito es el reconocimiento de secuencias, habilidad medida mediante la tarea de tiempos de reacción en serie o SRT (Nissen y Bullemer, 1987). En esta tarea los sujetos deben responder a la posición de una serie de distintos estímulos mostrados como una secuencia. En ocasiones se presentan en orden aleatorio y en otras se presentan siguiendo una secuencia determinada. Mediante el aprendizaje implícito se mejora la detección de los estímulos cuando están embebidos en la secuencia con respecto a los aleatorios, no siendo los sujetos conscientes de tal evento. La tarea SISL, "serial interception sequence learning" (Sanchez et al., 2010) consiste también en mostrar estímulos visuales que responden en ocasiones a una secuencia pero añadiendo movimiento a los estímulos y pidiendo que se detecten en una zona concreta de la pantalla.

El fenómeno conocido como "contextual cueing" (Chun y Jiang, 1998) consiste en la mejora de rendimiento en una tarea de búsqueda visual en la que los estímulos manifiestan determinado sesgo en su área de aparición. Mediante mecanismos inconscientes el sujeto aprende a dirigir la atención hacia esos lugares. Se ha comprobado que sujetos con daños en el lóbulo temporal medial, región utilizada como se ha apuntado en la memoria declarativa a largo plazo tienen problemas con este tipo de tareas, no aprovechando la información de la secuencia (Darsaud et al., 2011). También se ha apuntado que las dos manifestaciones anteriores del aprendizaje implícito son independientes y no interfieren entre sí (Jiménez y Vázquez, 2011).

Otro procedimiento utilizado en la literatura científica para estudiar el aprendizaje implícito conocido como prueba de gramáticas artificiales consiste en sumergir a los sujetos en un paradigma en el cual ocurren eventos con determinada probabilidad o relación compleja entre ellos inspirados en las relaciones gramaticales de un lenguaje humano, no detectables de modo consciente y realizar posteriormente una prueba midiendo el conocimiento que han adquirido sobre el sistema (Reber, 1967). En experimentos en los que se indicó a algunos participantes la existencia de una estructura en la prueba sin explicitar de qué

naturaleza; éstos emplearon mecanismos conscientes para intentar descifrar las reglas en la fase de entrenamiento. Este esfuerzo impidió el funcionamiento de los mecanismos de aprendizaje implícito y estos sujetos obtuvieron peor puntuación que los que no estaban instruidos, ya que debido a la complejidad de las reglas estos último no lograron entenderlas pero sí evitar adquirirlas mediante mecanismos intuitivos (Reber, 1989).

Se piensa que el aprendizaje implícito utiliza áreas tales como la corteza prefrontal dorsolateral, la parietal, el lóbulo temporal medial o los ganglios basales (Chun y Phelps, 1999; Pascual-Leone et al., 1996; van Asselen et al., 2009; Yi y Chun, 2005). Todavía no se conoce si el aprendizaje implícito y el explícito se basan en procesos comunes (Bo et al., 2011; King et al., 2012; Turk-Browne, 2006) o utilizan diferentes circuitos (Baldwin et al., 1997; Coull y Nobre, 2008; Ferdinand et al., 2017). Se ha descubierto también que algunas tareas de aprendizaje implícito, como son las de aprendizaje motor implícito o las de “contextual cueing” activan partes de la corteza prefrontal dorsolateral. No obstante todavía no se puede concluir que sean los mismos mecanismos de control ejecutivo gobernados por dicha corteza en tareas conscientes los que gobiernen el aprendizaje implícito (Badgaiyan, 2000).

### 1.1.7 Procesamiento contextual

El procesamiento contextual consiste en la extracción de información relevante del entorno para facilitar la ejecución de una tarea (Fogelson et al., 2009). Etimológicamente, la palabra contexto se refiere a entretelar o juntar varias partes, por ejemplo de un discurso o narración. Más concretamente puede referirse a aquéllas partes de la misma que preceden a un pasaje concreto y que, una vez cohesionadas dan lugar a un significado sinérgico y original (Hemsley, 2005).

Cuando, por ejemplo se desea ejecutar la acción “salir de la habitación actual”, haber memorizado previamente la posición de la puerta sin duda ayudará a salir con mayor rapidez. Al cruzar una intersección compleja regulada por varios semáforos es útil, tras varios ciclos observar y analizar la secuencia de apertura de los mismos para poder anticipar de ese modo el momento en el que uno de ellos efectúa su apertura. Otro ejemplo, en el ámbito deportivo de un juego como el baloncesto podría ser el estudio detallado de la posición de los rivales y compañeros en el terreno de juego antes de efectuar un pase, un tiro o anticipar hacia dónde va a rebotar el balón habiendo observado muchas veces su comportamiento en distintas situaciones.

Cuando existe un tiempo de retraso entre la aparición de un estímulo relevante para desarrollar una tarea y el objetivo de la misma, esta información contextual se mantiene a lo largo del tiempo en el bloc de notas de la memoria de trabajo (corteza parietal) (Gazzaley y Nobre, 2012; Posner, 1980) y es transformado posteriormente por el centro ejecutivo de la misma (corteza prefrontal dorsolateral) (Baddeley, 2000) en pistas útiles para facilitar la consecución del objetivo (Cohen y Servan-Schreiber, 1992; Hemsley, 2005). Este planteamiento concuerda con la

propuesta de que la memoria de trabajo tiene una función de retención de información y otra de anticipación de acciones futuras (Fuster y Bressler, 2012). Se ha dado en llamar representación interna del contexto (Cohen y Servan-Schreiber, 1992), abarcando la actualización y mantenimiento de información relevante para la tarea de una manera que sea útil para generar respuestas útiles.

La identificación del contexto requiere un proceso endógeno o “top - down” ya que, para que información aislada adquiera utilidad predictiva es necesario encontrar un sentido para ésta basado en conocimientos previos. Por lo tanto el procesamiento contextual está considerado como un subsistema de la memoria de trabajo (Barch et al. 2001; Cohen y Servan-Schreiber, 1992). El procesamiento contextual ha sido relacionado con la actividad de la corteza pre frontal dorsolateral (Mac Donald et al. 2005), habiéndose demostrado que los sujetos con lesiones prefrontales muestran menor habilidad en tareas que necesitan el procesamiento contextual, lo cual ha reforzado dicha hipótesis (Fogelson et al. 2009). Es esencial para el desarrollo de las funciones cognitivas y por lo tanto de comportamientos orientados a objetivos. Dos paradigmas empleados en la literatura para estudiar el procesamiento contextual han sido la tarea de actuación continua (CPT) y la tarea de Stroop conmutada (Barch et al., 1997, Cohen et al., 1992). En la primera los sujetos deben responder a un estímulo objetivo sólo si previamente se presenta otro con connotaciones predictivas. La tarea Stroop conmutada es una tarea Stroop en la que se introducen pistas que indican si los sujetos deben responder al color del texto o al color escrito en el texto.

En el presente trabajo se ha empleado una adaptación del paradigma “*oddball*” (Squires et al., 1976), en el cual se presentan estímulos objetivos específicos ante los cuales el sujeto debe reaccionar y otros estándares que debe ignorar. Se ha implementado de manera visual, consistiendo en la presentación de 4 tipos de estímulos. Tres de ellos forman una secuencia predictiva que siempre precede a un objetivo. Los objetivos también pueden ocurrir de manera aleatoria después de cualquier número y secuencia de estímulos. Esta proximidad de la secuencia predictiva con el estímulo objetivo caracteriza la información contextual como local (Fogelson, 2015). Es posible entenderlo como una ampliación del paradigma CPT en el cual la pista en lugar de ser un estímulo determinado consiste en el orden de aparición de determinados estímulos, requiriendo la manipulación en memoria de trabajo de los mismos para identificar ésta (Fogelson y Fernández del Olmo, 2013).

La modificación consiste en añadir una determinada secuencia de estímulos que siempre predice el objetivo, a pesar de que también aparecen objetivos no precedidos de la secuencia. De esta manera y comparando el resultado de la tarea entre los objetivos predichos y aleatorios se puede estudiar la mejora de reacción lograda mediante el mecanismo del procesamiento contextual. Además comparando los estímulos de la secuencia predictiva entre sí y con los estímulos aleatorios es posible estudiar cómo se analiza y procesa el contexto a lo largo de la tarea. En el capítulo siguiente se explicará con todo detalle el paradigma experimental utilizado.

Se han realizado varias pruebas Bajo la hipótesis de la existencia de un mecanismo común “top – down” independiente del tipo sensorial y del significado concreto de los estímulos para utilizar el contexto. En primer lugar se han comparado una serie predictiva visual frente a una auditiva (Fogelson et al., 2009), encontrándose resultados similares tanto en tiempos de reacción como en el EEG. Lo mismo se ha hecho comparando una serie visual de estímulos abstractos (triángulos) con estímulos de la vida real (deportistas) encontrando de la misma manera una respuesta similar y hallazgos parecidos en el EEG (Fogelson et al., 2012).

Analizando en detalle la detección de estos estímulos se pueden distinguir dos fases, las cuales pueden estudiarse por separado. Alrededor de los 200 milisegundos después de la presentación de los estímulos los sujetos identifican los estímulos y los procesan en la corteza visual (Folstein y Van Petten, 2008). Este fenómeno se puede identificar promediando varios registros de canales frontales y parietales situados en la línea media del cráneo del EEG, obteniendo el conocido como potencial n-2 (Ritter et al., 1979; Suwazono et al., 2000). Alrededor de los 300 milisegundos después de que el estímulo es presentado los sujetos identifican de qué estímulo se trata. Distinguen si se trata de un objetivo o un estímulo estándar y, basándose en la memoria a corto plazo sobre los estímulos anteriores pueden identificar si pertenece o no a la secuencia predictiva y qué lugar ocupa en ésta, por lo tanto cuánto falta para que se presente el estímulo objetivo. El potencial P3b del EEG, obtenido al promediar electrodos frontales, centrales o parietales de la línea media del cráneo permite monitorizar este proceso. Éste ha sido asociado, además de de con la identificación de un objetivo en general, ha sido relacionado con los procesos de memoria de trabajo y procesamiento contextual (Donchin y Coles, 1988; Fogelson, 2015; Polich y Criado, 2006; Poulsen et al., 2005; Squires et al., 1976).

Empleando este paradigma experimental en estudios pasados se ha encontrado que la capacidad de aprovechar el contexto para generar información predictiva se encuentra alterada en personas mayores (Fogelson et al., 2010), en los pacientes de Parkinson (Fogelson et al., 2011; Fogelson et al., 2013a), en los pacientes con depresión (Fogelson et al., 2014) y en los de esquizofrenia (Fogelson et al., 2013b). También se ha variado la velocidad de aparición de los estímulos del paradigma predictivo concluyendo que cuanto más rápida es la serie más se emplea la secuencia predictiva para detectar el objetivo ya que esto facilita su detección, algo notorio cuando la velocidad incrementa la dificultad de la prueba (Fogelson y Fernández del Olmo, 2010). Con respecto al modo de identificación de la secuencia predictiva se ha demostrado que los sujetos, si no se les indica previamente también pueden identificar la secuencia predictiva mediante mecanismos de aprendizaje implícito y utilizarla sin ser conscientes de su existencia, (Fogelson y Fernández del Olmo, 2013). Se ha sugerido que las conexiones fronto parietales cambian cuando la secuencia se detecta explícita o implícitamente (Darsaud et al., 2011).

En un experimento anterior (Fogelson y Fernández del Olmo, 2013) los sujetos realizaron la prueba, en primer lugar sin conocer la secuencia (sesión implícita) y en segundo lugar habiendo sido entrenados previamente en su

detección (sesión explícita). Después de la sesión implícita, ningún participante afirmó haber detectado secuencia predictiva alguna. Los sujetos reaccionaron antes a los objetivos predichos que a los aleatorios y, mediante medidas electrofisiológicas se comprobó que prestaban atención a la secuencia predictiva en ambas sesiones. El efecto de mejora de los objetivos predichos fue más acusado en la sesión explícita. Se ha concluido que la información contextual local se procesa tanto implícita como explícitamente, y que las redes de atención endógena o “top - down” son las encargadas de modular en qué medida se utiliza dicha información.

## 1.2 *ELECTROENCEFALOGRAFÍA*

**La electroencefalografía (EEG) es una técnica diseñada para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral mediante la colocación de electrodos. Fue descubierta en 1920 por Hans Berger; a pesar de que otros sentaron las bases con anterioridad, él fue el primero en emplear la técnica para registrar información de seres humanos, Su economía de uso, su portabilidad y el desarrollo de nuevas posibilidades para interpretar las señales hace que en la actualidad la EEG se emplee ampliamente en investigación.**

**Este apartado resume las capacidades de dicha técnica, el origen de las señales que recoge e incluye un análisis de las mismas en el dominio de la frecuencia.**

### 1.2.1 Descripción de la técnica

Esta técnica se basa en la colocación de una serie de electrodos bien sobre el cuero cabelludo o bien de manera intracraneal para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral. La variante no invasiva está ampliamente extendida y es la que se ha utilizado en los experimentos de esta tesis. Es una técnica de relativo bajo coste y fácil de transportar (Libenson, 2010; Rowan y Schomer et al., 2011; Tolunsky, 2004).

Habitualmente se emplea un gorro elástico en el que se fijan los electrodos, los cuales en su versión básica son terminaciones de un metal conductor no propenso a la producción de reacciones alérgicas. Existen electrodos que incorporan además una etapa de pre amplificación en la propia cápsula donde van alojados. Los gorros generalmente poseen una distribución de electrodos estándar denominada 10 – 20 (Klem et al., 1999). Ésta consiste en determinar la distancia de





sentido. Este montaje es más adecuado para registrar toda la actividad de un electrodo pero es más sensible a que señales de otras localizaciones falseen la señal. Este fenómeno conocido como conducción volumétrica se explicará en detalle en el apartado 1.2.2.

El montaje bipolar registra las diferencias entre dos electrodos de registro de modo que salen a relucir las diferencias de actividad ignorando la señal común. Esto puede ser interesante si se va a buscar una actividad específica que se supone que emerge sólo en una localización con respecto a otra, obteniendo un registro diferencial sin distorsión e ignorando la conducción volumétrica y el ruido de fondo. Existen varias fuentes de actividad eléctrica que pueden contribuir al registro de EEG a nivel neuronal como son la despolarización, los potenciales de acción y los potenciales post-sinápticos.

Las neuronas son las células fundamentales del sistema nervioso. Están constituidas por un soma o cuerpo celular, ramificaciones cortas denominadas dendritas que generalmente son usadas para recibir señales desde otras neuronas y una terminación de mayor longitud ramificada en su extremo libre denominada axón y generalmente empleada para enviar señales a otras células, aunque es posible encontrar a cualquiera de estas tres regiones de la neurona en el papel de emisión o recepción de información y ésta puede darse en cualquier lugar de las mismas (Kandel et al., 1981; Redolar, 2013; Squire et al., 2008; Tortora, 1975; Vila, 1996). En reposo, las neuronas presentan una diferencia de potencial de  $-90$  mV con respecto al medio extracelular. Este valor es principalmente debido a la difusión pasiva de los iones potasio ( $K^+$ ), en menor medida a la de los iones sodio ( $Na^+$ ) y una pequeña parte también debida al funcionamiento de la bomba de  $Na^+-K^+$ . La disminución de esta negatividad, debida por ejemplo a la comunicación con otra célula se denomina despolarización. Se piensa que este fenómeno puede contribuir a la señal que se registra en la EEG (Rowan y Tolunsky, 2004; Schomer et al., 2011).

Los potenciales de acción son cambios rápidos del potencial de membrana de las células nerviosas que se extienden rápidamente a lo largo de la misma. Cuando la despolarización de la célula alcanza un umbral determinado, típicamente cercano a  $-50$  mV se inicia el potencial de acción caracterizado por tener una amplitud constante en tensión que se propaga por toda la membrana regenerándose a lo largo de la longitud del axón (Hodgkin y Huxley, 1952). Siempre se produce el mismo potencial de acción independientemente de la tensión de despolarización previa siempre que ésta supere el umbral. La existencia y propagación de los potenciales de acción dura un tiempo y existe un pequeño período refractario durante el cual no es posible inducir otro potencial en la célula, este tiempo es característico de cada tipo de célula. Los potenciales de acción inducen una breve corriente local en el axón y tienen un potencial de campo muy limitado por lo que es poco probable que este fenómeno contribuya significativamente a los registros. En cuanto a las células de la glía, a pesar de ser mucho más abundantes que las neuronas y despolarizarse también como consecuencia de la actividad de éstas produciendo potenciales de acción, su distribución geométrica en todos los planos del espacio no permite que su actividad se pueda registrar (Cardinali, 2007).

Se denomina sinapsis a la comunicación entre las neuronas. Ésta se produce generalmente y para las neuronas corticales entre una rama del axón de una de las neuronas (pre sináptica) y la dendrita o el soma de la otra (post sináptica). Los potenciales de acción o impulsos nerviosos pueden quedar bloqueados en su transmisión, convertirse en una cadena repetitiva o integrarse con los impulsos de otras células para originar patrones combinados. En este sentido existen sinapsis excitadoras y sinapsis inhibitoras. Las primeras facilitan la aparición de un potencial de acción en la neurona post sináptica incrementando su permeabilidad iónica de manera selectiva y las segundas lo evitan aumentando la permeabilidad al cloro y potasio.

Desde el punto de vista del mecanismo sináptico existen dos tipos: eléctricas y químicas. En las sinapsis eléctricas, las neuronas presentan pequeñas uniones entre sus citoplasmas por las cuales pasa la corriente eléctrica para que el potencial de acción de la neurona pre sináptica desencadene o inhiba otro en la neurona post sináptica, se trata del tipo de sinapsis más rápida de las dos. En las sinapsis químicas las neuronas se encuentran separadas por un pequeño espacio y la neurona pre sináptica libera una sustancia neurotransmisora en las inmediaciones de la post sináptica que modifica el potencial de acción en esta última. Es el tipo de sinapsis con mayor prevalencia en el sistema nervioso central.

Los neurotransmisores empleados varían en cada tipo de neurona y tipo de conexión predominando alguno en una parte específica del sistema nervioso. Entre los mejor conocidos figuran los siguientes: acetilcolina, adrenalina, serotonina, glutamato, histamina o ácido y amino butírico. Una característica importante de las sinapsis químicas es que siempre conducen señales en un solo sentido mientras que las eléctricas pueden ser bidireccionales (Kandel et al., 1981; Redolar, 2013; Squire et al., 2008; Tortora, 1975; Vila, 1996).

Los potenciales que se originan en las dendritas o soma de la neurona post sináptica después de una sinapsis (eléctrica o química) son más prolongados en el tiempo y tienen un campo eléctrico asociado mucho mayor que los potenciales de acción que recorren el axón por lo que constituyen probablemente los principales generadores de la señal de EEG. Estos movimientos de iones y electrones libres producen un campo magnético y otro eléctrico relacionados. El campo eléctrico se puede medir mediante la técnica de EEG empleada en los presentes estudios mientras que el magnético se podrá medir e interpretar con la técnica de la magnetoencefalografía (MEG) utilizando equipos mucho más costosos.

Para que el campo eléctrico resultante sea mensurable una vez atravesadas las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo éste debe ser debido a la suma de los efectos de varias neuronas trabajando en una orientación similar y localizada cerca del cráneo (Fabiani et al., 2000; Nunez y Srinivasan, 1981; Rowan y Tolunsky, 2004; Schomer et al., 2011). Las neuronas piramidales de la corteza cerebral cumplen dichos requisitos. Se encuentran alineadas en capas, en disposición abierta y se encuentran en prácticamente todas las capas de la corteza cerebral (Schomer y Lopes da Silva, 2011; Spehlman, 1981a). Los campos eléctricos asociados a ellas se potencian mutuamente. De manera contraria, las neuronas del cerebelo tienen una orientación muy dispar y además de encontrarse situadas a

mayor distancia del exterior del cráneo. Debido a esto no resulta fácil registrar su campo eléctrico en el exterior. Es importante recordar que la magnitud del campo eléctrico desciende con el cuadrado de la distancia.

Otro factor que influye en la señal es la orientación de las neuronas. Como casos extremos se pueden plantear la orientación radial y la tangencial con respecto a la superficie craneal. Las neuronas con orientación radial producen campos eléctricos que se propagan perpendicularmente a la superficie y se miden muy bien con EEG; es el caso de las neuronas de los giros corticales. Las neuronas con orientación tangencial, predominante en los surcos son más difíciles de detectar. Existe además evidencia de que las sinapsis excitadoras de estas neuronas producen un aumento de campo eléctrico registrado como un valor positivo en el EEG monopolar y las inhibitoras un valor negativo (Creutzfeld et al. 1966).

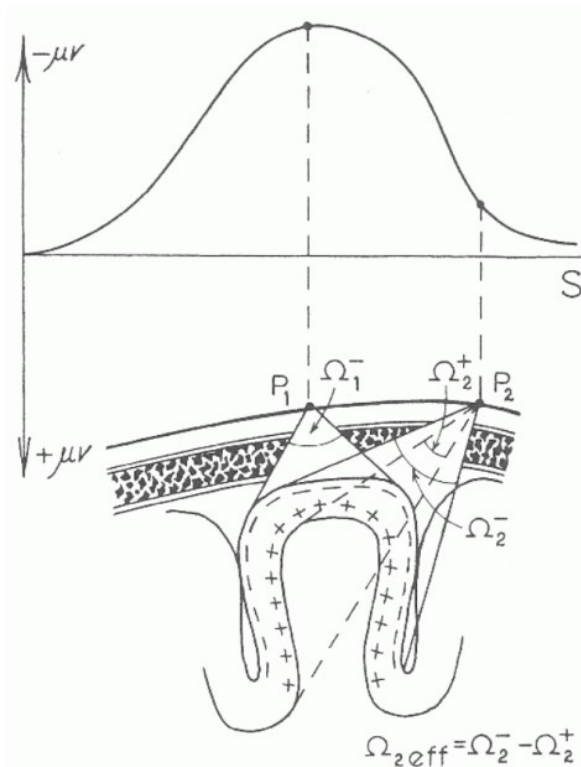
### 1.2.2 Señal, ruido y conducción volumétrica

La EEG es una técnica con buena resolución temporal ya que la relativa sencillez del procedimiento de registro permite emplear altas frecuencias de muestreo. Esto no es así con respecto a la resolución espacial ya que la localización exacta de la región o grupo neuronal que produce cada señal no es un problema sencillo de resolver en EEG.

La señal que registra un sensor determinado es la suma de la actividad de muchas neuronas, pero además como los campos eléctricos se conducen por caminos exteriores a las propias neuronas como el líquido cefalorraquídeo y los tejidos: las meninges, los huesos del cráneo y la piel; es posible que en un electrodo situado en una localización determinada se esté registrando la actividad de otra zona o, en general una combinación lineal de la actividad de varias zonas que resulte predominantemente conducida hacia la ubicación en la que se mide. (Baillet et al., 2001; Fabiani et al., 2000; Nunez y Srinivasan, 2006; Rowan y Tolunsky, 2004; Schomer et al., 2011).

Para los estudios de conectividad esto constituye un problema porque se podrían presentar valores altos de sincronía artificiales debidos a éste fenómeno conocido como conducción volumétrica (Christodoulakis et al., 2015). Ésto, además de ser debido a mezclas de las señales a nivel interno también puede surgir por acoplamiento entre los conductores de los electrodos o en el interior del amplificador aunque los diseños de los equipos tratan de evitarlo.

Una característica de este fenómeno es que la mezcla se produce casi instantáneamente, sin prácticamente retardo de fase. Este hecho permite que determinadas medidas de conectividad que utilicen la fase de las señales puedan diferenciar entre conectividad y conducción volumétrica y ser por tanto más robustas frente al fenómeno. En la siguiente figura se puede observar un detalle de cómo se superponen los campos eléctricos de distintas regiones de la corteza, además de mostrarse su estructura formada por giros y surcos.



**Figura 6.** Conducción volumétrica. Adaptado de Niedermeyer, 2005

Una forma de evitar este fenómeno, además de evitar la contaminación por referencia común es mediante la estimación de la densidad de corriente que entra y sale del cráneo aproximando el laplaciano del potencial en un modelo esférico del mismo. (Kayser, 2009; Kayser y Tenke, 2006; Perrin et al., 1989). Trabajando con esta aproximación de la densidad de corriente radial en cada punto se evitan los efectos de la corriente que se desplaza de forma paralela al cráneo de un electrodo a otro. Esta aproximación al problema se ha empleado en los estudios de esta tesis y será explicada en el apartado correspondiente de la sección de material y métodos.

A pesar de que los amplificadores están preparados para rechazar señales comunes a sus dos entradas y sólo dejar pasar la diferencia entre electrodos o electrodo y diferencia, evitando así posibles ruidos que se induzcan a la vez en los dos conductores existen otras fuentes de ruido que pueden entrar únicamente en uno de los dos hilos y otras procedentes y registradas desde el propio sujeto. Como ejemplo de las primeras son las señales procedentes de teléfonos móviles o de lámparas fluorescentes, o de alguna otra instalación insuficientemente aislada. Éste tipo de artefactos se puede evitar con buenas conexiones de los equipos a tierra o, en un caso más extremo mediante el aislamiento de la zona de registro mediante una jaula de Faraday.

Los propios sujetos presentan señales fisiológicas que interfieren en los registros. Las activaciones de músculos próximos a la cabeza, como los maseteros o los músculos del cuello producen señales características muy potentes de alta frecuencia que se mezclan con la señal del EEG, dejándola inservible (Fabiani et al., 2000; Nunez y Srinivasan, 1981; Rowan y Tolunsky, 2004; Schomer et al., 2011). En algunos sistemas el movimiento de los propios cables de los electrodos

provoca la inducción de corrientes que también desfiguran mucho la señal. Como se ha apuntado con anterioridad el uso de electrodos activos, con una primera etapa de amplificación en el propio electrodo ya disminuye bastante este problema porque la señal que viaja por los cables es ya de un orden de magnitud significativamente superior al posible ruido engendrado.

El corazón trabaja con fuertes corrientes para poder polarizar el miocardio y efectuar la acción de bombeo. Dichas corrientes son detectables en algunas zonas occipitales o temporales y se acoplan también a la señal de EEG. El movimiento pulsátil de las arterias también provoca artefactos eléctricos que también perjudican la señal, sobre todo en la zona temporal. El movimiento ocular es otra fuente muy importante de artefactos en la señal de EEG. El movimiento de los globos oculares se produce mediante la acción de 6 músculos que les permiten efectuar rotaciones. La proximidad y relativa potencia de estos músculos a los electrodos de registro hace que tengan un efecto devastador en los registros.

También ocurre lo mismo con los parpadeos. La acción de los músculos orbicular y elevador del párpado tiene influencia en el ruido que se acopla al EEG, pero quizás el efecto principal sea el conocido como fenómeno de Bell, consistente en que cuando se realiza un parpadeo también se mueve verticalmente el ojo, ésto se conoce como fenómeno de Bell.

La córnea posee carga eléctrica, por lo que su movimiento rápido al parpadear induce en el EEG un artefacto muy característico consistente en una onda en forma de campana de gran amplitud que acompaña el movimiento vertical ascendente y descendente de los globos oculares durante el parpadeo. Existen otro tipo de artefactos. Por ejemplo los originados por la pérdida de contacto de uno o varios electrodos debido al sudor o tracciones mecánicas. Esto se manifiesta como pulsos de gran amplitud u oscilaciones muy distintas de las de origen neural. Tal y como se ha apuntado anteriormente, los parpadeos son un artefacto muy característico y por lo tanto muy sencillo de identificar. Son muy frecuentes pero existen métodos efectivos para poder eliminarlos de manera eficaz y dejar la señal lo más intacta posible (Delorme et al., 2001).

### 1.2.3 Análisis frecuencial. Ritmos cerebrales

El cerebro presenta una actividad constante, inclusive durante el sueño o ausencia de estimulación externa, se trata de actividad espontánea. Es una manera de mantener los circuitos neuronales activos y preparados para procesar información (Maestú et al., 2015). Las tareas complejas de las que se encarga la corteza cerebral se pueden descomponer en una sucesión alternativa de sinapsis excitadoras e inhibitoras con determinada velocidad, intensidad y localización, por lo tanto periódicas en su naturaleza.

El rango de frecuencias observables con la técnica de EEG superficial, no invasivo está acotado superiormente en los 40 Hz, pudiéndose obtener mayores frecuencias de hasta 100 Hz en los registros intracraneales (Niedermeyer, 2005).

Esto es debido al efecto de filtro paso bajo que generan los tejidos interpuestos. Como límite inferior para la frecuencia principal de las oscilaciones con origen neurológico se ha establecido 1 ciclo / s. El rango de amplitudes de campo eléctrico que se pueden registrar en el exterior de la corteza varía entre 1 y 100 micro voltios (Niedermeyer, 2005).

Con los primeros sistemas de EEG, en ausencia de complejos métodos para estudiar las características de la señal a penas se podían identificar eventos sobresalientes y aislados. La frecuencia principal de la señal se podía obtener aproximadamente contando los “picos” más destacados de la señal durante un tiempo determinado y dividiendo entre dicha duración. Con el advenimiento de las técnicas de procesado digital de señales se pudieron emplear algoritmos de filtrado rápidos capaces de obtener la descomposición espectral de las señales electrofisiológicas en las bandas deseadas. En el sub apartado 4.1 del segundo capítulo se realiza una breve introducción a los mismos.

Esta característica frecuencial pronto fue explotada y se trató de asociar una frecuencia predominante a diversos eventos, conduciendo a la definición de determinados “ritmos u ondas cerebrales” cada una de ellas con distribución espacial y características propias. Basándose en la “normalidad” de estos ritmos fue posible asociar su variación a determinadas patologías y utilizar estas desviaciones de la normalidad en el diagnóstico clínico. En este sub apartado se hace un repaso de las principales ondas que se conocen y se describen sus correlatos más importantes; no obstante existe mucho conocimiento específico sobre el tema y un mismo ritmo registrado en regiones y condiciones experimentales distintas puede tener distintos significados.

Las ondas lentas u ondas delta, con una frecuencia principal de menos de 4 Hz se suelen observar durante las fases III y IV del sueño en el adulto (Amizca y Steriade, 1998). Su alteración durante el sueño podría ser indicativa de algún trastorno del mismo. Así mismo, su presencia focalizada en otros contextos podrían indicar algún tipo de patología cerebral aunque en algunas circunstancias se pueden observar como por ejemplo en adolescentes, en regiones occipitales o en personas mayores en regiones temporales.

La actividad theta consiste en ondulaciones de pequeña amplitud y una frecuencia principal entre los 4 y los 7 Hz. Esta actividad se ha asociado con el hipocampo, por lo tanto con la consolidación de la memoria a largo plazo (Steriade et al. 1990; Vertes, 2005). También se puede encontrar en la actividad cortical, donde puede asociarse a procesos de meditación o aletargamiento. En el adulto despierto se encuentra de manera más evidente en las derivaciones de la línea media y temporales. También suele ser simétrica y su focalidad puede indicar alguna anomalía. Específicamente el ritmo theta se ha asociado a la organización de eventos en la memoria de trabajo (Raghavachari et al., 2001).

En estado de reposo con los ojos cerrados o en ausencia de atención visual, los registros exhiben un comportamiento periódico con una frecuencia predominante de entre 8 y 12 Hz localizado sobre todo en la región occipital. Este fue el primer ritmo clasificado por su frecuencia principal y se denominó como ritmo alpha, característico en principio del sistema visual en reposo aunque se ha llegado

a considerar como el ritmo de fondo principal del EEG normal del adulto en vigilia. (Rowan y Tolunsky, 2004), con un máximo de amplitud en la región occipital (corteza visual) pudiéndose registrar también en regiones centrales y temporales. Se ha hallado que este ritmo podría tener origen en la interacción entre el tálamo y la corteza (Lopes da Silva 1991; Steriade et al. 1990). El ritmo alpha suele ser más o menos simétrico pero a veces se registra una amplitud mayor en el hemisferio no dominante, ya que se supone que éste al tener una menor cantidad de tareas que ejecutar presenta mayor ritmo de fondo. Una pequeña diferencia puede ser un hallazgo normal pero una gran asimetría podría revelar alguna patología. También se han detectado señales con frecuencia alpha en registros de la corteza pre frontal durante la realización de tareas como la atención y la memoria de trabajo (Jensen et al., 2002).

El ritmo beta se caracteriza por oscilaciones de pequeña amplitud y frecuencia principal alrededor de 20 ciclos /s. Entre 14 y 20 el ritmo beta inferior y entre 20 y 30 el ritmo superior. Esta onda es menos intensa durante los movimientos y aumenta cuando cesan. También se ha registrado de fondo en algunas localizaciones. La máxima amplitud se suele observar en las regiones fronto centrales. Al contrario que el ritmo alpha, no responde a la apertura de los párpados. La actividad beta aumenta tras la administración de diferentes fármacos como barbitúricos o benzodiacepinas. La potencia de la banda beta en el EEG se ha relacionado también con la atención o actividad mental intensa (Diego et al., 2004; Fuster, 2009; Mesulam, 2012).

El conocido como ritmo mu, de características similares al ritmo alfa se encuentra en las derivaciones centrales y se atenúa antes de iniciar un movimiento (Buzsáki, 2006; Niedermeyer, 2005), estando por tanto más relacionado con procesos motores.

El ritmo  $\gamma$  se sitúa alrededor de los 32 Hz y se considera generalmente un inductor de actividad en respuesta a un estímulo sensitivo (Singer, 1993). En los seres humanos, la actividad  $\gamma$  ha sido registrada en la corteza motora (Mima et al., 2000b), visual (Tallon-Baudry y Bertrand, 1999) y auditiva (Pantev et al., 1991). Se considera que esta actividad tiene un papel en la percepción sensorial en diversas modalidades y ha sido asociada a la atención (Herrman et al., 2004). Se piensa también que tiene un papel en la codificación temporal del control motor, facilitando la sincronización cortico muscular (Brown et al., 1998; Mima et al., 2000b). Además se piensa que la actividad  $\gamma$  está relacionada con los procesos cognitivos, tal y como se ha observado tanto en estado de alerta como de sueño en humanos (Llinás y Ribary, 1993). En general se piensa que las oscilaciones de frecuencias bajas responden a la sincronización de neuronas en amplias regiones mientras que cuanto más alta es la frecuencia más responde a fenómenos locales (Buzsáki y Draguhn., 2004).

A pesar de que el análisis frecuencial ha permitido un desarrollo importante de la neurociencia, hoy en día resulta muy interesante emplear otros métodos (Amizca y Steriade, 1998), por ejemplo estudiar la conectividad entre las distintas regiones de la corteza cerebral empleando el EEG. En el siguiente apartado se explica en qué consiste y qué técnicas se utilizan para ello.

## 1.3 ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD

Al reflexionar sobre el concepto de conectividad, es natural pensar en dos o más entidades que comparten o han compartido alguna característica. Conectividad puede interpretarse, en el contexto de un sistema constituido por elementos discretos que se relacionan entre sí como el estudio de la naturaleza y distribución de dichas relaciones o conexiones.

Un ejemplo cotidiano podría surgir del estudio de la red de amistades de un determinado grupo humano, en la cual se podría caracterizar el tipo e intensidad de las relaciones y la topología o manera en la que estas se distribuyen en el grupo de personas.

En la siguiente sección se explican los tipos de conectividad que se estudian en neurociencia y se introducen los métodos de medida más habituales.

### 1.3.1 Conectividad funcional y efectiva

Si se estudia el sistema nervioso en la escala más pequeña que la biología permite, aparecen distintas células de entre las cuales las neuronas tienen un papel importante en el transporte de información. Éstas, tal y como se ha apuntado en el segundo apartado de este capítulo se encuentran conectadas unas a las otras y la información se transporta a lo largo de todo el sistema nervioso.

La conectividad anatómica se encarga de localizar las conexiones entre neuronas o tractos de materia blanca. La tractografía (Mori y van Zijl, 2002) emplea diversas técnicas para encontrar estas fibras o tractos, constituidas principalmente por los ya mentados axones recubiertos de mielina, los cuales transmiten el potencial de acción y lo propagan a las dendritas de otras neuronas mediante las sinapsis tal y como se ha explicado anteriormente.

Tradicionalmente se pensaba que el cerebro poseía áreas específicamente dedicadas a resolver distintas tareas cognitivas de manera independiente. Los trabajos de Ramón y Cajal (Cajal, 1888) ponen de manifiesto que en verdad las tareas se distribuyen en una compleja maraña de distintas localizaciones anatómicas que funcionan de manera coordinada.

La conectividad funcional (Friston et al., 1993; Maestú et al., 2015; Niso et al., 2013; Pereda et al., 2005; Thatcher et al., 2004) busca la existencia de relaciones entre la actividad de las diferentes áreas, registradas mediante técnicas como la electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG) o resonancia magnética funcional (fMRI). A diferencia de la conectividad anatómica, la funcional



puede variar a lo largo del tiempo ya que para cada actividad pueden establecerse distintas comunicaciones entre las poblaciones neuronales.

Cada área registrada con una de estas técnicas incluye millones de neuronas y recoge su actividad conjunta, tal y como se ha apuntado en el apartado anterior para la EEG. Por lo tanto se puede estudiar si las actividades conjuntas de dos o más regiones tienen alguna relación, la cual podría indicar cierto grado de colaboración entre las poblaciones neuronales de esas regiones cerebrales a pesar de no estar directamente conectadas. La conectividad efectiva (Friston et al., 1993; Granger, 1969; Niso et al., 2013) intenta ir más allá y trata de indagar sobre el sentido en el que viaja la información, en el contexto de “causa y efecto”. Qué población de neuronas está enviando información hacia qué otra y por tanto modulando su actividad. En esencia: estas estrategias permiten averiguar qué componentes del sistema nervioso se coordinan en la realización de una tarea concreta, obteniendo información acerca de sus funciones básicas.

La conectividad se puede calcular entre una pareja o conjunto de señales en su totalidad, o bien se pueden dividir éstas en ventanas relacionadas con algún evento relevante de un experimento concreto y promediarlos para obtener la conectividad funcional o efectiva relativa a eventos. Esta ha sido la aproximación aquí utilizada para calcular la conectividad funcional (Fogelson et al., 2013; Li et al., 2011; Wang et al., 2015). También se pueden dividir las señales a estudiar en ventanas que respondan a distintas fases de un proceso y así estudiar la evolución de la conectividad a lo largo de las mismas (Del Percio, 2010).

### 1.3.2 Identificación de las conexiones. Algoritmos de conectividad

Para construir métodos de medida de la conectividad de un sistema de EEG, es necesario pensar qué características pueden presentar dichas señales y, una vez identificadas éstas buscar las distintas maneras en las que pueden relacionarse. Se hace por tanto necesario en esta reflexión repasar la naturaleza de estas señales. Como se ha apuntado con anterioridad, cada canal del EEG registra la suma de la actividad eléctrica, principalmente post sináptica de una serie de neuronas de la corteza cerebral. Lo que se mide es el potencial de campo eléctrico en una localización del cuero cabelludo con respecto a otro electrodo o a un punto más o menos neutro en carga, por lo tanto una tensión eléctrica que será proporcional a las cargas que manejan las neuronas corticales. Para cada instante de tiempo en el que se registra se obtiene una tensión diferente. La señal de cada electrodo consiste en una tensión en función del tiempo.

Quizás uno de los casos más extremos de conectividad entre dos o más señales sea que todas repitan valor por valor en todo su transcurso temporal. Ésta sería una conectividad total en el dominio temporal, las señales estarían totalmente sincronizadas. Si las señales repiten los mismos valores a lo largo del tiempo pero proporcionales a una cantidad constante y quizás con una diferencia también constante entre ellos se podría hablar de conectividad lineal en el dominio temporal. Una relación lineal siempre se puede conocer en su totalidad conociendo un par

valores de la misma. Los efectos son proporcionales a las causas. Toda relación que no siga esta descripción rectilínea entre sus factores se denomina no lineal. La no linealidad ocupa un espectro muy amplio: una relación exponencial, armónica, relaciones con memoria de estados anteriores u otras.

Debido a la naturaleza oscilatoria de los procesos neuronales (generación y transmisión periódicas de los potenciales de acción) puesta en relieve en el subapartado 2.3 de este capítulo es posible definir medidas de conectividad en el dominio de la frecuencia. Si se transforma la señal a este dominio también allí se pueden buscar relaciones entre las amplitudes o fases de cada una de las frecuencias de las señales o de una determinada banda. Para estudiar la conectividad efectiva es necesario buscar relaciones que presenten un retardo temporal o de fase que justifique la causalidad relativa de una señal sobre la otra.

A día de hoy existen en la literatura científica numerosos algoritmos para detectar conectividad a partir de los registros electrofisiológicos, cada uno centrado en buscar un tipo de relación particular. (Lithari et al., 2011; Niso et al., 2013; Pereda et al., 2005). A continuación se repasan brevemente los más importantes.

Una medida clásica de conectividad funcional lineal en el dominio del tiempo es el coeficiente de correlación de Pearson. Éste se define como el cociente entre el producto de varianzas y la covarianza de las dos señales. Esta medida calcula lo cerca que está un sistema de que sus varianzas y covarianzas sean iguales. Esa condición da lugar al máximo coeficiente, 1 e indica un hecho lineal, de ahí la clasificación de la medida, ya que si dicha condición se da los valores altos de primer sistema corresponden a valores altos del segundo en una proporción idéntica que los valores bajos del primero corresponden a bajos del segundo. Esta medida también puede llegar a valer -1 indicando una correlación lineal inversa. Si vale 0 significa que la medida no detecta ninguna correlación lineal tal y como se ha definido entre las señales. Se trata de una medida muy básica, habiendo sido mucho más empleada la correlación cruzada, la cual incorpora un parámetro en el que se elige el desfase temporal en el cual se quiere probar la correlación.

En el dominio de la frecuencia, una medida de conectividad lineal es la coherencia (Fries, 2005; Nunez, 1997). En primer lugar es necesario obtener las características frecuenciales de la señal. La transformada de Fourier ofrece una descomposición de la misma en una serie de frecuencias fundamentales, cada una con su amplitud y su fase. Si se desea realizar esta descomposición en una señal no estacionaria a lo largo del tiempo, la alternativa es emplear la teoría de ondículas.

La coherencia se define, para una frecuencia fundamental dada como la función de densidad espectral de potencia cruzada de las señales a analizar evaluada en dicha frecuencia dividida entre la raíz del producto de las densidades individuales, también evaluadas en dicha frecuencia. La densidad espectral de potencia de una señal es un conjunto de valores que representa la amplitud al cuadrado correspondiente a cada frecuencia fundamental en la que se puede descomponer. La densidad de potencia espectral cruzada de dos señales se obtiene al multiplicar para cada frecuencia las amplitudes de la descomposición de las mismas.

Se trata por lo tanto de estimar si existe o no relación lineal entre las amplitudes o potencias de la frecuencia que se evalúa en las señales estudiadas. Está también acotada entre -1 y 1, teniendo los extremos idéntico significado que en la correlación anterior. Es notorio que la definición es muy similar al coeficiente de correlación pero empleando potencias asociadas a una frecuencia fundamental en lugar de las varianzas. Si se deseara estimar la coherencia en un rango de frecuencias se podría estimar la coherencia de las frecuencias disponibles en ese intervalo y hacer una media simple o ponderada de alguna manera.

Es posible que las amplitudes no estén relacionadas para una frecuencia o banda dadas pero exista en cambio alguna relación entre las fases. En la literatura ha interesado más buscar relaciones de fase instantánea y basadas en cómo se distribuyen éstas. La primera restricción hace que se tenga que acudir a la transformada de ondículas para transformar la señal al dominio de la frecuencia o recurrir a la conocida como señal analítica (Stam et al., 2007) para extraer las fases y la segunda lleva a definir medidas no lineales.

La determinación de las fases de la señal tiene una incertidumbre de un período, por lo tanto lo realmente interesante es la diferencia de fases. Se introducen a continuación un par de medidas de conectividad centradas en determinadas relaciones de fase. El acoplamiento de fase o “phase locking value” consiste en promediar a lo largo de toda la señal los valores de la diferencia de fase. Si éstos tienen una distribución uniforme sobre todos los posibles valores, a saber entre 0 y  $2\pi$  si se habla de un ciclo en radianes la fórmula de la PLV dará lugar a un valor bajo. Si por el contrario la diferencia de fase a lo largo de la evolución de la señal se mantiene estable en pocos valores presentando una varianza relativamente pequeña, el índice PLV será más alto. Se encuentra acotado entre 0 y 1 aunque el valor 1 correspondería a una diferencia de fase constante a lo largo de toda la señal (una relación lineal aunque la medida no lo es en su aplicación). Como se puede observar, se tiene en cuenta la diferencia de fase en un sentido probabilístico y no estricto de que se mantenga constante. (Lachaux et al., 1999)

El índice de retardo de fase o “phase lag index” es otra medida no lineal de conectividad basada en la diferencia de fases. A diferencia de la anterior esta medida descarta los efectos de las diferencias de fase centradas en un ciclo o ciclo y medio, estando éstas supuestamente asociadas a problemas de conducción volumétrica. Tiene la desventaja de que pequeñas perturbaciones pueden anular la medida. Está igualmente acotada entre 0 y 1. (Stam et al., 2007).

Existen también medidas de conectividad más complejas como son las basadas en la teoría de la información y las medidas de sincronización generalizada. La teoría de la información define y mide el mensaje que transmite una señal en función de probabilidad y entropía, estudiando sus relaciones conjuntas en el caso de dos o más señales. La entropía en este contexto se define como la cantidad mínima de información que, dado un determinado código se puede emplear para codificar un mensaje. (Cover y Thomas, 2006).

Los métodos contruidos bajo esta teoría son métodos muy potentes capaces de encontrar relaciones lineales, no lineales, en el tiempo, en fase o en

amplitud. La razón de por qué su uso no está tan extendido como a priori pudiese pensarse es que el cálculo de las entropías necesita de la estimación de la densidad de probabilidades de las señales, algo complejo. Como ejemplos de este tipo de medidas cabe citar la información mutua (Kantz y Schreiber, 1997) y la entropía de transferencia, estando esta última preparada para detectar conectividad efectiva (Marrelec et al., 2006; Schreiber 2000).

La conectividad en un sentido generalizado se ha definido durante el estudio de la sincronización de sistemas caóticos (Kaplan y Glass, 1995; Lillekjendle et al., 1994; Strogatz, 1994) como la existencia de una relación funcional determinada entre sus espacios de fase (Abarbanel et al., 1996; Hramov y Koronovskii; Kantz y Schreiber, 1997; Pikovsky et al., 2001; Schiff et al., 1996; 2005). Este tipo de señales y su manera de interactuar han demostrado constituir un modelo útil para estudiar la actividad neuronal (Elson et al, 1988).

El índice “synchronization likelihood” ha demostrado en varios estudios ser una herramienta válida para detectar relaciones tanto lineales como no lineales en el EEG (Dumont et al., 2004; Li et al., 2011; Micheloyannis et al., 2006; Montez, 2006; Mumtaz et al., 2017; Niso et al., 2013; Pijnenburg, 2004; Posthuma et al., 2005; Rosales et al., 2014; Rubinov et al., 2009; Stam et al., 2003; Stam et al., 2006; Stam et al., 2007; Stam y de Bruin, 2004). Ha sido por tanto el candidato escogido para utilizar en los estudios de esta tesis, se explicará con detalle en el sub apartado 4.4 del segundo capítulo. Los análisis parciales y multivariados tienen la ventaja de controlar los fenómenos de conducción volumétrica aunque, como ya se ha apuntado éstos se reducen si se emplean algoritmos específicos como el usado en esta tesis. En la siguiente tabla se muestra un resumen de las principales medidas de conectividad funcional utilizadas en la literatura científica.

**Tabla 1.** Resumen de algunas medidas de conectividad. Adaptado de Niso et al., 2013

Medida	Dominio / familia	Tipo de relación	Efectiva	Normalizada	Detección de enlaces indirectos
Correlación	Tiempo	Lineal	No	Sí	No
Coherencia	Frecuencia	Lineal	No	Sí	No
Acoplamiento de fase	Frecuencia	No lineal	No	No	No
Índice de retardo de fase	Frecuencia	No lineal	No	No	No
Información mutua	Teoría de la información	No lineal	No	No	No
Entropía de transferencia	Teoría de la información	No lineal	Sí	No	No
“Synchronization likelihood”	Sincronización generalizada	No lineal	No	Sí	No
Causalidad de Granger	Tiempo	Lineal	Sí	No	No
Coherencia parcial directa	Frecuencia	Lineal	Sí	No	Sí

Para concluir esta sección es interesante resaltar que las posibilidades de análisis de las señales tanto de EEG como de MEG son muy amplias debido a su alta resolución temporal. El número de medidas de conectividad tanto funcional como efectiva para M/EEG no ha hecho más que aumentar en los últimos años.

### 1.3.3 Caracterización de la red. Teoría de grafos

Se entiende por grafo una colección de elementos o nodos conectados o relacionados entre sí mediante aristas que representan una determinada intensidad y sentido de esa relación. A partir de las bases sentadas por Euler en el siglo XVIII se inició el estudio sistemático de las redes o grafos. Este enfoque se ha aplicado con anterioridad en otras disciplinas, como por ejemplo para el estudio de redes sociales y recientemente se ha empezado a aplicar al estudio de la conectividad funcional y efectiva (Stam y Reijneveld, 2007; Stam y van Straaten, 2012; Watts y Strogatz, 1998). Se ha utilizado con señales procedentes de MEG (magnetoencefalografía), fMRI (resonancia magnética funcional) y EEG (Bullmore y Sporns, 2009; Fogelson et al., 2013; He y Evans, 2010; Stam et al., 2007; Stam y Reijneveld, 2007; Stam y van Straaten, 2012; Tan et al., 2013).

En la escala en la que registra un EEG convencional, una vez aplicado un algoritmo de conectividad como los citados anteriormente se puede estudiar la conectividad funcional o efectiva como un grafo en el cual los nodos serían los distintos grupos neuronales registrados por cada electrodo y las aristas describirían el nivel conectividad (Rubinov y Sporns, 2010). Según el tipo de conexiones utilizadas, los grafos se pueden definir de mayor a menor complejidad desde conexiones con pesos y sentidos a conexiones binarias simétricas. En la siguiente figura se puede visualizar un ejemplo de las relaciones propuestas. De izquierda a derecha: grafo con pesos y sentidos, grafo con pesos sin sentidos, grafo sin pesos con sentidos y grafo sin pesos ni sentidos.

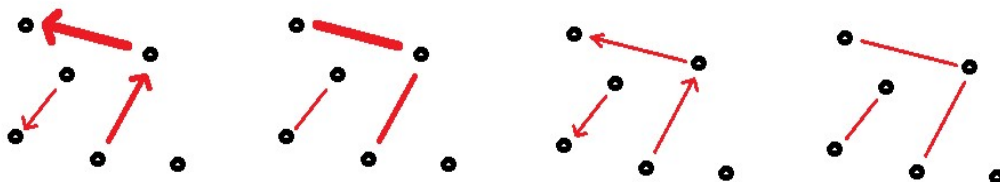


Figura 7. Ilustración de los 4 tipos de grafo explicados

Los grafos con pesos y sentidos pueden representar medidas de conectividad efectiva, empleando los sentidos para ilustrar la relación causa efecto y los pesos para la intensidad de la conectividad. La conectividad funcional quedaría por tanto representada por los grafos con pesos sin sentidos definidos.

Los dos últimos casos de grafos sin pesos o binarios no suelen representar directamente medidas de conectividad porque éstas como ya se ha explicado están generalmente diseñadas para devolver un rango de valores representando fracciones de la medida entre el todo y la nada, indicando cuánto se acercan las señales al modelo que propone la medida en cuestión.

Una ventaja de analizar la conectividad bajo el enfoque de la teoría de grafos es que éstos pueden ser caracterizados mediante determinadas medidas que atienden a su topología, es decir a cómo se organizan sus conexiones obteniendo así números representativos que se pueden comparar entre sí. Las redes de conectividad entran dentro de las llamadas redes complejas, ya que estas pueden exhibir patrones típicos de conectividad, regiones de diferente densidad de conexiones, nodos de alta conectividad o “hubs”, una estructura de rutas directas entre nodos distantes u otras medidas, respondiendo todo ello a la función igualmente compleja a la que representan.

Como medidas básicas de un grafo se pueden citar: la conectividad promedio, el aglutinamiento promedio y el camino mínimo promedio (Bullmore y Sporns, 2009; Rubinov y Sporns, 2010; Stam et al., 2007; Stam y van Straaten, 2012). La conectividad promedio o “grado” de un grafo ( $K$ ) se calcula promediando . El coeficiente de aglutinamiento ( $mcc$ ) promedio representa la probabilidad de que los vecinos de un nodo o nodos adyacentes estén a su vez conectados entre sí, formando patrones triangulares de conectividad. Cuanto más se dé ese esquema más alto será este coeficiente. El camino mínimo promedio ( $mpl$ ) es el número de rutas mínimas que pasan por cada nodo promediado para todas las parejas de nodos de la red (origen/destino). Una ruta mínima entre dos nodos es aquella que tiene menor peso acumulado asociado en grafos con pesos o menor número de conexiones en grafos binarios. En este sentido se ha propuesto que la arquitectura funcional del cerebro se rige por dos principios, segregación ( $mpl$ ) e integración ( $mcc$ ) (Zeki y Shipp, 1988), correspondientes a las medidas que se acaban de citar. La integración describe un funcionamiento altamente paralelizado y la segregación propone la existencia de conexiones directas entre núcleos distantes.

Existen además otra serie de medidas que se emplean por ejemplo para detectar nodos principales o “hubs” como aquéllos que participan en un alto número de rutas mínimas, otras enfocadas a detectar motivos o patrones de conexiones determinado, la detección de zonas independientes en la red, u otras. Se han definido variantes de las 3 medidas básicas explicadas anteriormente que, basándose en distintas estructuras buscan medir propiedades similares. Estas medidas pueden definirse para grafos binarios y grafos con pesos. Los grafos binarios tienen su aplicación cuando se quiere reducir la información y considerar únicamente la existencia o no existencia de una conexión, eliminando así una parte importante de ruido.

Para esto se suele considerar un umbral determinado a partir del cual las conexiones se consideran suficientemente fuertes para no ser debidas a ruido o cualquier otro efecto. Algunas opciones que se han propuesto han sido eliminar el 5% de las conexiones más débiles (Rubinov et al. 2009), descartar conexiones de menor a mayor intensidad hasta alcanzar una determinada conectividad promedio

(Kramer et al., 2008) o bien descartarlas hasta que quede algún nodo desconectado (Basset y Bullmore, 2017).

Las medidas topológicas de este tipo de grafos binarios son más sencillas de calcular. Además responden a una topología fija, mientras que al tener en cuenta la intensidad de las conexiones en las aristas la distribución de pesos en la misma topología haría variar estas medidas, habiendo información que no se representa de manera clara. En la siguiente tabla se resumen las medidas topológicas que se acaban de describir.

**Tabla 2.** Principales medidas topológicas basadas en la teoría de grafos.

Medida topológica	Característica que mide	Formulación
Grado promedio	Cantidad de conexiones	$K = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M k_i$
Coefficiente de aglutinamiento promedio	Compactación	$mcc = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)}$
Camino mínimo promedio	Capacidad de transporte a larga distancia	$mpl = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{i,j \in M, i \neq j} d_{ij}$
<b>M</b>	<b>Número de nodos del grafo</b>	
$k_i$	Grado del nodo $i$ o cantidad de conexiones que lo atraviesan	
$E_i$	Número de conexiones entre los vecinos del nodo $i$ . Se consideran vecinos a los nodos que están conectados mediante una única arista (sea del valor que sea)	
$d_{ij}$	Ruta de mínimo valor acumulado entre el nodo $i$ y el nodo $j$	

Una vez se han obtenido las medidas que caracterizan los grafos asociados a la conectividad el siguiente paso es comparar esos números entre los distintos sujetos o distintos grupos de sujetos para poder utilizarlos como marcadores diagnósticos asociados a la técnica de medida que se ha empleado, EEG en el caso de los proyectos de esta tesis. En primer lugar, para comparar los grafos es necesario que las técnicas de imagen y las medidas de conectividad empleadas hayan sido las mismas.

Las medidas topológicas expuestas, coeficiente de aglutinamiento y camino mínimo promedio dependen del número de nodos de la red y de la intensidad de las conexiones, en definitiva del grado de la misma (Van Wijk et al. 2010). Que el número de nodos de las redes que se comparan sea el mismo es un requisito sencillo de salvar utilizando el mismo número de electrodos en las medidas y tratando de que el ruido no enmascare ninguno de ellos en un sujeto particular. La conectividad promedio es algo más complicada de equiparar. Varias soluciones se han propuesto en la literatura. La más inmediata es buscar un umbral en cada red de las que se compara tal que conduzca al mismo número de conexiones promedio, eliminando las que no superen dicho umbral.

Generalmente, en el proceso de aplicación del umbral se pasa a trabajar con redes binarias. Aunque, como se acaba de apuntar la binarización de las redes ha demostrado ser beneficiosa para eliminar ruido y poder definir medidas topológicas más sencillas, al proceder de esta manera se corre el riesgo de estar eliminando también información importante (VanWick et al., 2010) en alguna red con el único pretexto de comparar sus medidas con las de otra logrando una determinada conectividad promedio.

Por lo tanto esta solución tiene el inconveniente de no controlar muy bien la información que se está perdiendo en cada red. En los trabajos de esta tesis se ha utilizado una modificación de esta aproximación que pretende reducir la incertidumbre de la misma. Se explicará en la sección de material y métodos. Recientemente también se ha propuesto trabajar directamente con redes con pesos bajo determinadas transformaciones (Colon-Pérez et al., 2016).

Otro método que se ha usado para solventar este problema es el uso del conocido como árbol de expansión mínima (Tewarie et al., 2014). Esto consiste en generar a partir de cada red una subred que conecte al mayor número de nodos posible sin formar ningún bucle y formando un único componente conexo. Sobre dicho árbol se pueden definir una serie de medidas como son el diámetro del árbol o la fracción de hojas que miden características similares a las que ya se han explicado.

También se han intentado estandarizar las medidas comparándolas con las de otras redes generadas aleatoriamente. Esto lleva a la descripción de los distintos tipos de grafos que se han estudiado en la literatura científica y la formulación de modelos que los generan. En primer lugar se presentan las redes regulares como aquéllas que presentan conexiones ordenadas, teniendo por tanto un alto coeficiente de aglutinamiento promedio y un camino mínimo promedio alta. Por lo tanto es sencillo transportar información entre nodos vecinos pero por el contrario la comunicación entre nodos distantes resulta complicada.

Un ejemplo de este tipo de grafo se puede visualizar como un conjunto de nodos dispuestos en forma de anillo en el cual cada nodo está conectado directamente con los vecinos más próximos en la circunferencia, 2 en un sentido y 2 en el otro. Está claro que definiendo una red de esa manera las conexiones que excedan la distancia circunferencial de  $2n$  nodos deben hacer “escala”  $n$  veces en nodos intermedios.

Si a partir de la red regular se varía aleatoriamente cada conexión con una cierta probabilidad, si ésta vale 1 se generarán redes aleatorias que en general tendrán un bajo coeficiente de aglutinamiento promedio y un camino mínimo promedio también bajo. Será por tanto una red poco cohesionada en la cual es relativamente sencillo compartir información entre nodos distantes. Se han propuesto también otros algoritmos más generales para la generación de redes aleatorias (Erdos y Renyi, 1959).

Para valores intermedios de probabilidad, el procedimiento anteriormente explicado da lugar a las redes denominadas de pequeño mundo o “small world networks”. Poseen un coeficiente de aglutinamiento relativamente alto, por lo que



existe información compartida a escalas locales y un camino mínimo promedio relativamente baja, haciendo que no sea complicado que la información viaje entre nodos muy distantes en pocos movimientos, por lo que son altamente eficientes en términos de procesamiento de información. (Bullmore y Sporns, 2009; Stam et al., 2007; Stam y van Straaten, 2012; Watts y Strogatz, 1998).

Este tipo de redes se han encontrado por ejemplo en la estructura de las relaciones inter personales, estando dos personas desconocidas relacionadas mediante pocos intermediarios (camino mínimo promedio bajo) y formando cada uno grupos relativamente grandes de conocidos de primer grado (coeficiente de aglutinamiento promedio alto) (Milgram, 1967).

Son además resistentes a problemas aleatorios que puedan ocurrir en la red ya que existen varias rutas alternativas para moverse entre regiones lejanas, aunque son sensibles al ataque de determinados nodos de manera selectiva (Bullmore y Sporns, 2009; Stam et al., 2007; Stam y van Straaten, 2012; Watts y Strogatz, 1998). Estas características fueron halladas en la red de distribución eléctrica del oeste los Estados Unidos y, en su aplicación neurológica se ha encontrado en la conectividad anatómica del sistema nervioso de un gusano, el nematodo *Caenorhabditis elegans* (Achacoso, 1992).

Existen estudios en la literatura que sugieren que las redes funcionales del cerebro humano poseen propiedades de pequeño mundo, y que éstas se ven alteradas en varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia, depresión y autismo (Barttfeld et al., 2011; Bullmore y Sporns, 2009; Cao y Slobounov, 2010; Fogelson et al., 2013; Leistedt et al., 2009; Liao et al., 2010; Rubinov et al., 2009; Stam et al., 2007).

En la línea de la comparación entre grafos se han propuesto maneras de estandarizar las medidas anteriormente citadas, el coeficiente de aglutinamiento y el camino mínimo promedios de una red dividiéndolas entre las medidas que surgen de generar una red aleatoria con el mismo número de nodos y el mismo grado. (Colon-Pérez et al., 2016; Maslov y Sneppen 2002). De esta manera se han definido el valor  $\gamma$  como el coeficiente de aglutinamiento promedio de la red que se mide dividido entre el de la red aleatoria asociada y el valor  $\lambda$  realizando el mismo procedimiento para el camino mínimo promedio. En la siguiente tabla se ilustran estas medidas.

**Tabla 3.** Medidas topológicas relativas a redes aleatorias equivalentes

Medida topológica	Característica que mide	Formulación
Coficiente de aglutinamiento promedio relativa a una red aleatoria equivalente	Cantidad de conexiones	$\gamma = \frac{C_c}{C_{c_{random}}}$
Camino mínimo promedio relativo a una red aleatoria equivalente		$\lambda = \frac{M_{pl}}{M_{pl_{random}}}$
<b>C<sub>c</sub></b>	<b>Coficiente de aglutinamiento promedio</b>	
<b>C<sub>c<sub>random</sub></sub></b>	Coficiente de aglutinamiento promedio de una red aleatoria con el mismo número de nodos y el mismo grado que la que se mide	
<b>M<sub>pl</sub></b>	Camino mínimo promedio	
<b>M<sub>pl<sub>random</sub></sub></b>	Camino mínimo promedio de la una red aleatoria con el mismo número de nodos y el mismo grado que la que se mide	

A partir del cociente  $swf = \frac{\gamma}{\lambda}$  conocido como coeficiente de pequeño mundo es posible estimar si una red presenta esta característica. Las redes caracterizables como de pequeño mundo tienen un coeficiente de aglutinamiento promedio mayor  $\gamma > 1$  y  $\lambda = 1$  por lo que el swf deberá ser  $> 1$  en una red de pequeño mundo. Esta estandarización de las medidas continúa presentando una dependencia con el número de nodos y con el grado. El problema de la comparación entre grafos no es sencillo y ningún método ha resultado totalmente satisfactorio (Zalesky et al., 2010).

## 1.4 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN PACIENTES DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson, “Parkinson disease” (PD) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en la actualidad después de la enfermedad de Alzheimer y la primera entre las asociadas con trastornos motores (de Lau y Breteler, 2006).

A parte de su característica clínica motora también causa desordenes cognitivos, afectando entre otros aspectos al procesamiento contextual. Inicialmente se trata de alteraciones leves, acentuándose éstas a medida que se desarrolla la enfermedad pudiendo aparecer demencia en estadios avanzados de la misma.

La PD fue descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson (Parkinson, 1817) bajo la definición de “parálisis agitante”. Desde un punto de vista fisiopatológico la PD está caracterizada por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (Halliday et al., 2011), situada en el mesencéfalo (Herrero et al., 2002), la cual proporciona dopamina a los circuitos de los ganglios basales. Éstos son núcleos de materia gris distribuidos entre el mesencéfalo y el diencefalo que juegan un papel importante en el control motor.

El núcleo caudado y el putamen son dos regiones de los ganglios basales que utilizan la dopamina como neurotransmisor inhibitorio; por lo tanto la carencia de la misma que se produce en la PD provocaría un desequilibrio funcional en éstas potenciando la conocida como vía indirecta con respecto a la directa y por lo tanto una alteración de los sistemas de control motor corticales (Guyton y Hall, 2011; Obeso et al., 2000). También aparecen inclusiones intra citoplásmicas conocidas como cuerpos de Lewy, conteniendo fundamentalmente la proteína alfa sinucleína afectando a las neuronas supervivientes, pudiendo también encontrarse estas lesiones en células del tálamo o la corteza cerebral (Gibb y Lees, 1988).

La enfermedad cursa principalmente con disfunción motora incluyendo temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, alteraciones de la marcha y fracaso de los reflejos posturales (Brown et al., 1984; Jankovic, 2008), pudiendo llegar los pacientes a congelarse en pleno movimiento. Esta patología afecta en mayor medida a hombres y la edad promedio de inicio se sitúa alrededor de los 60 años (Wirdefeld et al., 2011) aunque también se han dado casos en la segunda o tercera décadas de la vida.

Con frecuencia los individuos de mayor edad desarrollan demencia en las etapas finales de la enfermedad (Brown y Marsden, 1984; Tison et al., 1995). No obstante, antes de llegar al deterioro severo la enfermedad de Parkinson ha sido asociada con una serie de problemas cognitivos, principalmente de las funciones ejecutivas (Brown y Marsden, 1990; Kulisevsky, 2000; Owen, 2004; Taylor y Saint-Cyr, 1995), teniendo por lo tanto problemas para elaborar comportamientos orientados a un objetivo (Kulisevsky, 2000). La manipulación de información en la memoria de trabajo se ve también afectada (Gabrieli et al., 1996; Lewis et al., 2003a, 2003b, 2005). Las redes que conectan el lóbulo frontal con el núcleo estriado se han relacionado con estos déficits en la memoria de trabajo en los pacientes de PD (Lewis et al., 2003a; Lewis et al., 2003b; Taylor y Saint-Cyr, 1995; Sawamoto et al. 2008).

Los pacientes de PD han demostrado tener también problemas para la utilización del contexto temporal (Harrington et al., 2010; Praamstra y Pope, 2007), teniendo dificultades en la noción del tiempo y en el manejo de información interna (Brown y Marsden, 1988; Dominey et al., 1995), para conmutar entre distintas tareas y para la inhibición de estímulos distractorios. La información interna es la codificación a nivel cortical de eventos sin realización motora, usados para seleccionar la acción que finalmente se ejecuta a través de los ganglios basales y el tálamo además para guiar transiciones entre distintas acciones.

La información contextual, como ya se ha apuntado con anterioridad se considera una forma de memoria de trabajo, por lo tanto esto hace sospechar que la PD puede tener impacto en el procesamiento contextual. Se ha demostrado que estos pacientes tienen dificultades para generar información predictiva a partir del entorno (Taylor y Saint - Cyr, 1995). Estos déficits podrían estar relacionados con un acoplamiento excesivo de los circuitos fronto estriados (Fogelson et al., 2006; Litvak, 2011).

Un estudio anterior (Fogelson et al., 2011) utilizando potenciales de EEG relativos a eventos ha encontrado problemas en el procesamiento contextual de los pacientes de PD. Estos pacientes, realizando el paradigma experimental descrito con anterioridad fueron capaces de identificar una secuencia predictiva dentro de una serie de estímulos presentados de manera secuencial pero no fueron capaces de utilizarla para mejorar el desempeño de la detección del estímulo objetivo. Este estudio ha sido realizado de manera explícita, es decir que los pacientes habían sido entrenados previamente en el reconocimiento de la secuencia

Con respecto al aprendizaje implícito, varios estudios han sugerido que los pacientes de PD tienen problemas con esta habilidad en contextos motores (Gobel et al., 2013; Meier et al., 2013; Schendan et al., 2013; Werheid et al., 2007; Wilkinson et al., 2009), mientras que otros han apuntado lo contrario (Mongeon et al., 2013, Werheid et al., 2003). En contextos no motores existen otros estudios apuntando a que estos pacientes tienen dificultades en la utilización del contexto de manera implícita (van Asselen et al., 2009), una habilidad disminuida para generar estrategias internas de resolución de problemas (van Spaendonck et al., 1995) así como déficits en el uso de pistas implícitas (te Woerd et al., 2017). Además la carencia de dopamina en estos sujetos se ha asociado con problemas para la detección de estímulos próximos en el tiempo (Slagter et al., 2016).

Se ha propuesto que los problemas de los pacientes de PD con el aprendizaje implícito podrían estar relacionadas con anomalías en las redes fronto estriadas (Wilkinson et al., 2011). Sin embargo otros estudios han sugerido que los ganglios basales no tienen influencia en el aprendizaje implícito, teniendo mayor peso la corteza prefrontal (Meehan et al., 2011; Rostami et al., 2009) y no resultando estos pacientes tan afectados. Se trata de un aspecto todavía no resuelto y que se abordará en este trabajo.

Con respecto a la conectividad funcional se han llevado a cabo estudios en reposo o en tareas motoras, hallando en el primer caso una mayor conexión entre regiones corticales y entre la corteza y el núcleo estriado (Litvak et al., 2011; Stam, 2010). Un estudio anterior (Fogelson et al. 2013) del procesamiento contextual en pacientes de Parkinson ha estudiado la conectividad funcional de la corteza mediante el registro del EEG. En general se ha observado que las redes funcionales de los pacientes presentaban mayor aglutinamiento en la distribución de las conexiones corticales que las de los controles durante la observación de objetivos predichos y de la secuencia predictiva (ver apartado 1 del siguiente capítulo). Las mayores diferencias en este sentido se han encontrado en las bandas alpha y theta. Ésta diferencia ha sido principalmente debida a conexiones

de la corteza prefrontal con la parietal relacionadas con la atención endógena o “top-down”.

## 1.5 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN DEPORTISTAS PROFESIONALES

**La práctica deportiva suele ser una actividad muy ligada al desarrollo de numerosas habilidades. Algunos deportes, como por ejemplo el baloncesto se desarrollan en un entorno muy activo y los jugadores necesitan estar constantemente tomando decisiones de manera rápida, empleando intensamente la memoria de trabajo y el procesamiento contextual.**

**Otros en cambio tienen un desarrollo más lineal y requieren mantener la atención en un solo evento durante períodos más largos de tiempo.**

**Muchos deportes se suelen practicar de manera intensa y poniendo a prueba los límites de los participantes, por lo que resulta de interés averiguar si su práctica conlleva una mejora en determinadas habilidades cognitivas, algo interesante para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en el deporte.**

Una de las primeras preguntas al respecto de este tema puede ser si la actividad física realizada de manera habitual tiene alguna influencia permanente en alguna habilidad cognitiva.

Estudios realizados con deportistas profesionales han demostrado beneficios tanto de habilidades y competencias específicas de su deporte como en habilidades cognitivas generales (Chaddock et al., 2011; Furley y Memmert, 2010; Nakata et al., 2010), existiendo por lo tanto una transferencia de habilidad desde su dominio a otras tareas.

Con respecto a los efectos transitorios de la actividad física se ha encontrado una mejora en la capacidad de inhibición de estímulos distractorios mediante una mejora en la memorización de recursos de atención y también en el control de interferencia después de una sesión de tapiz rodante. Esto se ha demostrado mediante la tarea de flancos anteriormente descrita. (O’Leary et al., 2011). El grupo de sujetos de control para esta prueba ha realizado sesiones de videojuegos basados en ejercicio (aquellos que involucran actividad física), no habiéndose obtenido tal mejora. Una explicación puede residir en que el tapiz

rodante, siendo una tarea repetitiva no necesita tantos recursos cognitivos como los videojuegos basados en ejercicio que sí los necesitan; este esfuerzo podría ocultar los beneficios transitorios.

Otro estudio ha evaluado a dos grupos de jugadores de baloncesto, uno de ellos habiendo realizado una sesión de bicicleta estática y otro no. La tarea a evaluar fue diseñada para medir la atención y la capacidad inhibitoria frente a estímulos distractorios. El grupo de jugadores después de la sesión de bicicleta presentó mayor amplitud del potencial P300 del EEG en regiones asociadas con la atención, además de tener mejor desempeño en la parte inhibitoria. (Chang et al., 2015).

Los deportistas han demostrado tener mejores habilidades psicomotoras y una capacidad avanzada para extraer pistas a partir de un entorno cambiante a efectos de tomar decisiones rápidas, al igual que en sus deportes (Aglioti et al., 2008; Di Russo et al., 2006; Hatfield et al., 2004; Iwadate et al., 2005; Nakamoto y Mori, 2008;), específicamente en aquéllos deportes que requieren toma de decisiones rápidas (Nakata et al., 2010).

Para la memoria de trabajo se ha encontrado un aumento significativo en la cantidad de información que pueden almacenar los sujetos activos frente a los sedentarios (Padilla et al., 2005). Los sujetos activos también han demostrado un mejor desempeño en la capacidad de conmutación entre varias tareas (Hillman et al., 2006). Para la capacidad de inhibición de estímulos distractorios, medida mediante la tarea de Stroop se ha obtenido un mejor rendimiento en los individuos que practicaban actividad física a lo largo del tiempo. (Giles et al. 2017).

En un estudio con jugadores de bádminton sobre la habilidad de predecir la trayectoria de una pelota en su contexto deportivo, comparados con no jugadores los primeros obtuvieron mejor desempeño en la tarea de predicción de trayectorias que los controles y además demostraron dedicar mayor esfuerzo cognitivo mediante la evaluación del potencial P300 del EEG. (Jin et al. 2011). Por lo tanto parece que los deportistas de entornos dinámicos pueden llegar a desarrollar habilidades muy específicas relacionadas con su deporte.

No obstante, otro estudio llevado a cabo con jugadores de baloncesto (Furley y Memmert., 2010), envueltos también en un entorno fuertemente dinámico empleando la anteriormente descrita tarea de bloques de Corsi no obtuvo diferencias de rendimiento entre jugadores y no jugadores. Esta tarea no tiene relación con el juego del baloncesto por lo que esto hace pensar, en contraposición con el estudio anteriormente comentado que las exigentes habilidades de memoria visuoespacial necesarias para el correcto desarrollo del baloncesto no se observan en otro contexto ajeno al mismo.

Con respecto a la capacidad de los atletas para utilizar la información del entorno de manera predictiva se ha demostrado que los deportistas profesionales presentan mayor habilidad que los sujetos que no practican deporte de manera habitual (Aglioti et al., 2008; Di Russo et al., 2006; Iwadate et al., 2005; Nakamoto y Mori, 2007;), en especial para aquéllos en cuyos deportes necesitan tomar decisiones rápidas (Nakata et al., 2010). Por ejemplo los jugadores profesionales de

baloncesto han demostrado mayor habilidad para predecir el resultado de un tiro a canasta de otro jugador superando en rendimiento a otros grupos que, como los observadores o los periodistas deportivos están acostumbrados a presenciar la secuencia. Los jugadores detectan información visual muy precisa sobre la biomecánica del tiro que les facilita la predicción de la trayectoria. (Aglioti et al, 2008).

Un estudio anterior (Fogelson et al., 2012) ha investigado el procesamiento contextual en una tarea predictiva con jugadores de baloncesto y jugadores de deportes individuales utilizando por contexto un conjunto de imágenes de un tiro a canasta, otro de un golpeo en beisbol y otro de imágenes abstractas (triángulos) construyendo el mismo paradigma experimental que se ha explicado en el apartado anterior. Los jugadores de baloncesto y los jugadores de deportes individuales tuvieron igual desempeño en todas las series. Los jugadores de baloncesto obtuvieron mejores resultados y el potencial P3b del EEG reveló mayor atención, probablemente debido a que éstos están inmersos en un entorno fuertemente dinámico. También se ha encontrado una conectividad funcional más densa en deportistas profesionales comparados con personas que no practican deporte utilizando fMRI (resonancia magnética funcional) (Raichlen et al., 2016; Tan et al., 2017) y EEG (Wolf et al., 2015).

A la vista de esta revisión bibliográfica las habilidades de conmutación de tareas y el control de la inhibición, necesarias en el procesamiento contextual pueden ser mejoradas de algún modo mediante la práctica de deportes dinámicos. Además, la actividad física en general comparada con los hábitos sedentarios puede mejorar el desempeño de la memoria de trabajo.

Se supone que los jugadores de baloncesto tienen un mejor desempeño que los sujetos sedentarios en tareas de procesamiento contextual, lo cual hace pensar que destinan mayor cantidad de recursos de atención a la detección y uso del contexto, pudiendo estar esto relacionado con la potenciación de las redes frontales de atención endógena o “top-down”.

## 1.6 PROCESAMIENTO CONTEXTUAL EN JUGADORES DE VIDEOJUEGOS

**En la actualidad existe una evidencia creciente sobre los efectos positivos de la práctica habitual de videojuegos de acción en el desempeño de tareas que requieren una atención rápida y constante a estímulos externos permitiendo a los jugadores gestionar de manera flexible su capacidad de selección de estímulos, por lo que el procesamiento contextual parece verse favorecido por esta actividad.**

**Los beneficios cognitivos se han obtenido con mayor intensidad en juegos de disparo en primera persona, ya que necesitan constantemente de la toma rápida de decisiones. Además también se han registrado beneficios después de un período de entrenamiento puntual.**

Hoy en día no dejan de aumentar las evidencias demostrando que los videojuegos tienen un efecto positivo en tareas de atención endógena, mejoran la flexibilidad de la misma y aumentan la capacidad de aprendizaje de nuevas habilidades (Green y Bavelier, 2003; Green y Bavelier, 2012; Mishra et al., 2011). Estas mejoras se han hallado tanto comparando jugadores habituales de videojuegos con sujetos que no jugaban (Connolly et al., 2012; Green y Bavelier, 2003; Mishra et al., 2011; Moysala et al., 2017) como comparando sujetos tras un entrenamiento breve con videojuegos (Green y Bavelier, 2003; Voss et al., 2012; Wu et al., 2012).

Los videojuegos de acción, asociados a un entorno fuertemente dinámico y a una constante toma de decisiones han demostrado producir mayores beneficios cognitivos (Green y Bavelier, 2012; Wu et al., 2012). Estos jugadores han presentado mejores tiempos de reacción y mayor capacidad de memoria de trabajo visual que los jugadores de otro tipo de videojuegos (McDermott et al., 2014).

Con respecto a los efectos permanentes adquiridos tras años jugando a este tipo de videojuegos, en un experimento en el que se realizaron las mismas tareas de búsqueda visual simple y combinada con otra tarea visual periférica un grupo de jugadores habituales de videojuegos de disparos en primera persona demostró mayor precisión y velocidad que sujetos que no jugaban, además se pudo demostrar también que 10 horas de entrenamiento en los no jugadores mejoraba su desempeño en las tareas (Wu y Spence, 2013).

Empleando el test de flancos anteriormente descrito se ha encontrado para los jugadores de videojuegos habituales una mejora en la inhibición de la atención hacia estímulos visuales distractorios comparados con sujetos que no lo eran. También se han encontrado mejoras en la atención a estímulos visuales situados en el campo periférico y en la capacidad de detectar estímulos visuales que ocurren



de manera rápida para los jugadores de videojuegos de acción. (Green y Bavelier 2003). En esta línea también se ha encontrado que la mejor inhibición de distracciones en jugadores de videojuegos de acción puede ser debido a un mayor control de la atención endógena o “top - down” (Chisholm et al., 2010).

En otro experimento (Unsworth et al. 2015) se ha llevado a cabo una batería de pruebas con sujetos que dedicaban diferente número de horas a distintos juegos. Las pruebas consistieron en tareas de memoria de trabajo como la retención de secuencias o patrones visuales, pruebas lógicas y de inteligencia fluida, de atención, de inhibición de estímulos distractorios y de alerta. Los resultados sugirieron relaciones débiles entre la experiencia de los jugadores y las habilidades cognitivas estudiadas. La única relación consistente que encontró fue el efecto combinado entre la experiencia con videojuegos de acción y la inteligencia fluida.

Con respecto al mantenimiento de la atención durante largos períodos de tiempo se estudió a un grupo de 45 adolescentes. Después de completar un cuestionario sobre sus hábitos relativos a los videojuegos, los participantes fueron divididos en jugadores de acción y en jugadores de otro tipo de videojuegos. Se empleó un test de enumeración visual consistente en contar el número de cuadrados en una imagen que aparece fugazmente. Los jugadores de videojuegos de acción tuvieron un mejor desempeño en la prueba, íntimamente ligada a la memoria de trabajo. Así mismo estos jugadores presentaron mayor caída de rendimiento a lo largo del tiempo que el grupo que jugaba a otro tipo de videojuegos, lo cual sugiere una menor atención sostenida a lo largo del tiempo (Trisolini et al., 2017).

En un estudio reciente (Wu y Spence, 2013) tres grupos de sujetos que no jugaban habitualmente a videojuegos fueron entrenados en tres géneros de videojuego diferentes. Un puzzle en tres dimensiones, un videojuego de disparos en primera persona y un juego de conducción deportiva. Los tres grupos llevaron a cabo un entrenamiento de 10 horas. Después del mismo, los jugadores de disparos en primera persona y de conducción obtuvieron mejor puntuación en distintas tareas de búsqueda visual simples y en una tarea dual con estímulos en el campo visual periférico que los que habían jugado al juego de puzzle, menos dinámico. Los videojuegos de acción, incluso después de un período breve de práctica parecen mejorar habilidades cognitivas visuales.

Los estudios de la literatura científica que se han centrado en la conectividad funcional de jugadores de videojuegos han sido la mayoría usando la técnica de resonancia magnética funcional (fMRI) que, a diferencia del EEG puede localizar actividades neuronales de estructuras subcorticales aunque con una menor resolución temporal. Usando esta técnica se ha encontrado para los jugadores una mayor activación conjunta de la red fronto-parietal relacionada con la atención endógena, estando especialmente involucrada la corteza prefrontal dorsolateral (Moisala et al., 2017; Voss et al., 2012), detectándose incrementos del coeficiente de aglutinamiento en las redes detectadas para los jugadores de videojuegos con respecto a los controles (Gong et al., 2016).

En conclusión, los videojuegos pueden ser herramientas útiles para reforzar distintas habilidades como las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo (Blair, 2017). Los videojuegos de acción en primera persona parecen ser los más útiles para mejorar habilidades cognitivas a largo plazo, a pesar de que existen efectos a corto plazo en algunas habilidades. Estos jugadores están acostumbrados al cambio rápido y constante de los estímulos y esto puede llegar a jugar en su contra, ya que la práctica sostenida de videojuegos de acción puede empeorar la atención sostenida a lo largo del tiempo como por ejemplo en entornos académicos.

La mejora de la memoria de trabajo, la superior inhibición de estímulos distractorios y la mejor atención “top - down” podrían sugerir una mayor capacidad de procesamiento contextual en este grupo que en la población general.

## **1.7 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES**

**A la vista de la revisión bibliográfica anterior resulta de interés destacar que el estudio del procesamiento contextual implícito en pacientes de Parkinson mediante conectividad funcional no ha sido explorado en la literatura científica.**

**Además, la comparación del procesamiento contextual entre jugadores de baloncesto, jugadores de deportes individuales y sujetos de control estudiando la conectividad cortical también constituye una novedad.**

### **1.7.1 Hipótesis**

#### **Experimento N°1**

En el primer experimento de esta tesis se ha evaluado el procesamiento contextual implícito y explícito de un grupo de pacientes de PD en comparación con un grupo de control de sujetos sanos.

La revisión bibliográfica que se acaba de presentar revela que los pacientes de PD han demostrado tener dificultades cognitivas parecidas a las que sufren los pacientes con lesiones prefrontales. El procesamiento contextual parece estar afectado debido probablemente a problemas en las conexiones de la corteza prefrontal con el núcleo estriado.

En un estudio anterior esto se ha manifestado como una alteración de las conexiones fronto-parietales durante la visualización de estímulos objetivo y los

últimos estímulos de una secuencia predictiva cuando ésta se introduce a los sujetos de manera explícita (Fogelson et al., 2013). Por lo tanto:

**Los pacientes de PD presentarán alteraciones similares en la conectividad funcional de las redes fronto-parietales cuando la información predictiva local se procesa implícita y explícitamente (Fogelson et al., 2011, 2013).**

## **Experimento N°2**

En el segundo experimento de esta tesis se evalúan tres grupos de sujetos: uno que practica actividad física (jugadores de deportes individuales, IA), otro que practica actividad física y a la vez está envuelto en entornos dinámicos (jugadores de baloncesto, BP) y otro que únicamente está inmerso en entornos dinámicos, sin realizar actividad física (jugadores de videojuegos, VG).

Los deportistas profesionales y los jugadores de videojuegos comparten la característica de estar inmersos en entornos fuertemente dinámicos. Dentro de los jugadores profesionales se hace la distinción entre deportes individuales y deportes de equipo. Los del primer grupo tienen menor carga de toma de decisiones constante y sostenida a lo largo del tiempo. Dentro del segundo grupo un ejemplo canónico serían los jugadores de baloncesto, los cuales deben realizar decisiones rápidas en la pista como por ejemplo a quién pasar la pelota, si tirar o no tirar a canasta o pensar hacia donde moverse. Deben evaluar constantemente la información contextual, tal como la posición de rivales y oponentes, la posición del balón y otros eventos.

Estudiando el procesamiento contextual en los tres grupos será posible entender cómo éste se ve reforzado por el efecto del entorno dinámico y cómo la actividad física puede modular este efecto. En la literatura científica se ha encontrado que tanto los deportistas profesionales como los jugadores de videojuegos desarrollan mejoras permanentes en varias habilidades cognitivas incluyendo al procesamiento contextual (Moisala et al., 2017; Nakata et al., 2010), sin embargo los mecanismos que gobiernan dichas mejoras no están todavía identificados.

En un estudio anterior empleando potenciales relativos a eventos (Fogelson et al., 2012) se ha detectado que los jugadores de baloncesto prestan mayor atención a la tarea que los jugadores de deportes individuales. Además no se ha identificado una ventaja para los jugadores cuando visualizan los estímulos realistas basados en su deporte.

**El estudio de la conectividad funcional permitirá aislar las redes relacionadas con la práctica deportiva y los entornos dinámicos, involucrando a conexiones fronto-parietales relacionadas con el procesamiento endógeno o “top – down”, revelando diferencias en la gestión de la atención.**

## 1.7.2 Objetivos

- Realizar un experimento para caracterizar el procesamiento contextual, tanto implícito como explícito con un grupo de pacientes de PD y controles utilizando una serie abstracta basada en triángulos. Obtener los tiempos de reacción y la precisión de las respuestas.

- Realizar un experimento para caracterizar el procesamiento contextual, únicamente de manera explícita con un grupo de jugadores de deportes individuales, jugadores de baloncesto y jugadores de videojuegos empleando una serie de imágenes abstractas (triángulos) y otra de imágenes realistas basada en el entorno del baloncesto. Obtener los tiempos de reacción y la precisión de las respuestas.

- Estudiar, mediante la conectividad funcional del EEG cómo varían los parámetros topológicos de las redes corticales durante la evolución de las pruebas y compararlos entre los grupos.

- Estudiar qué conexiones corticales son las más representativas en su diferencia entre los grupos estudiados para dar una explicación local a los cambios encontrados.



# **CAPÍTULO 2**

## *MATERIAL Y MÉTODOS*



## 2.1 TAREA EXPERIMENTAL

**El objetivo de los estudios publicados ha sido la caracterización comparativa del procesamiento contextual local en tres poblaciones distintas. El paradigma experimental utilizado ha consistido en una tarea de identificación secuencial de objetivos visuales a la que se añadió información predictiva codificada en el orden de aparición de los estímulos.**

**En este apartado se exponen los detalles de dicha tarea y se muestran las distintas versiones que se han implementado para realizar los experimentos.**

### 2.1.1 Paradigma base

Como ya se ha indicado en la sección de introducción, el experimento utilizado se deriva del clásico paradigma “*oddball*” (Squires et al., 1976). Éste consiste en la presentación de una secuencia de estímulos visuales alternando un objetivo de ocurrencia poco frecuente, que espera una respuesta por parte del sujeto con otro u otros más frecuentes o estándares.

En el paradigma utilizado en los experimentos se han incluido cuatro tipos de estímulo, tres estándares distintos y un objetivo. Los estímulos se presentan secuencialmente durante un período de 150 milisegundos con una separación de 1 segundo entre uno y otro. Durante ese tiempo entre estímulos se muestra únicamente el color de fondo de la pantalla.

La modificación con respecto al paradigma original consiste en introducir una pista que ayuda a identificar el estímulo objetivo, anticipando su aparición. Dicha pista se codifica en forma de información contextual local (Fogelson 2009b, Fogelson 2015) de la siguiente forma: determinado orden de aparición consecutiva de los estímulos estándar predice la aparición del objetivo aunque éste puede aparecer en cualquier momento del experimento.

Los estímulos objetivo ocurren con una frecuencia del 15% y pueden jugar el papel de objetivos predichos, “*predicted*”, P si están precedidos por la secuencia predictiva y de objetivos aleatorios, “*random*”, R si no lo están. Los estímulos estándar constituyen el 85% del total. Si se presentan sin relación entre ellos se denominarán simplemente “*standard*”, S. Por el contrario si se presentan ordenados formando la tríada predictiva se los denominará respectivamente como n-3, n-2 y n-1, haciendo referencia a los estímulos que faltan para la presentación de los objetivos predichos.



## 2.1.2 Serie abstracta

En la siguiente figura se pueden observar los 4 tipos de estímulos utilizados para construir la serie abstracta, utilizando como estímulos 4 orientaciones distintas de un triángulo equilátero de color negro sobre fondo gris. En la línea superior se pueden observar los 3 tipos de estímulos estándares formando la secuencia predictiva en una serie de 4 estímulos. En la inferior se muestra otra serie de la misma longitud pero con los estándares presentados en un orden cualquiera, sin formar la secuencia predictiva. También se puede observar el tiempo durante el cual se muestra cada estímulo y el tiempo entre estímulos.

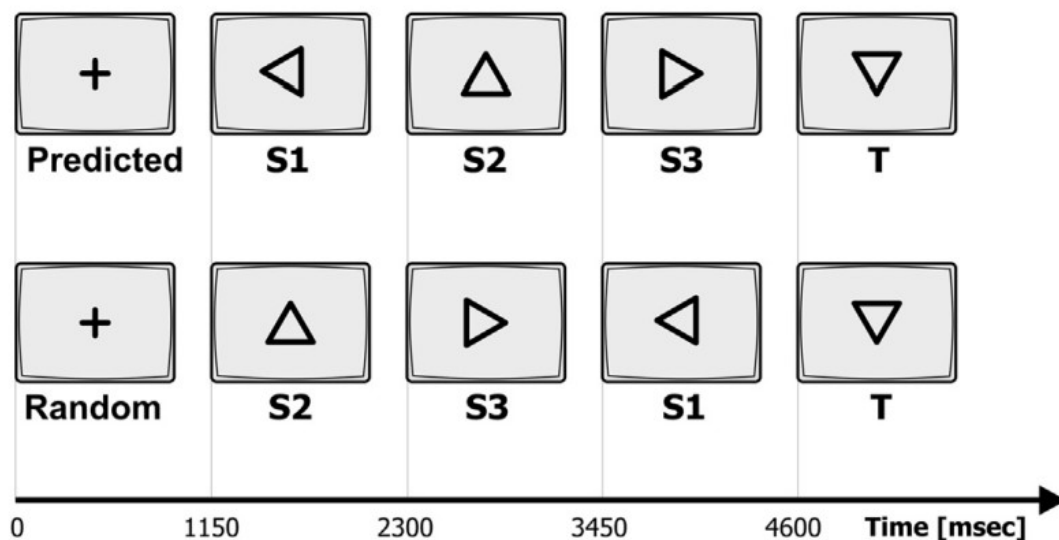
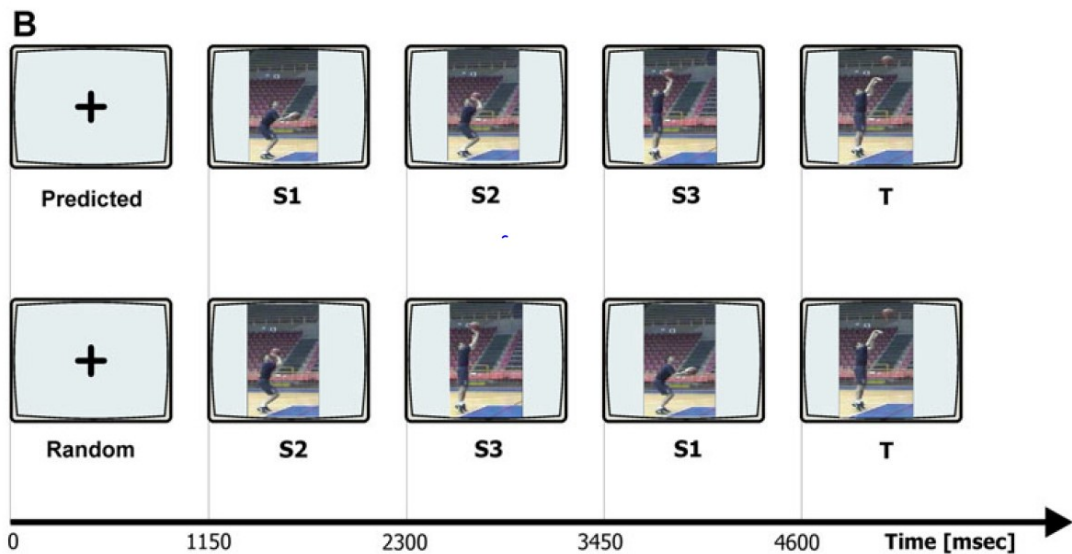


Figura 8. Serie abstracta

## 2.1.3 Serie de imágenes reales

Para el segundo experimento, en el que se han hecho pruebas con jugadores profesionales de baloncesto, jugadores de deportes individuales y jugadores de videojuegos con la idea de investigar el efecto individual y combinado de la actividad física y la inmersión en entornos dinámicos se ha desarrollado una versión específica del paradigma experimental con imágenes complejas basadas en el juego del baloncesto.

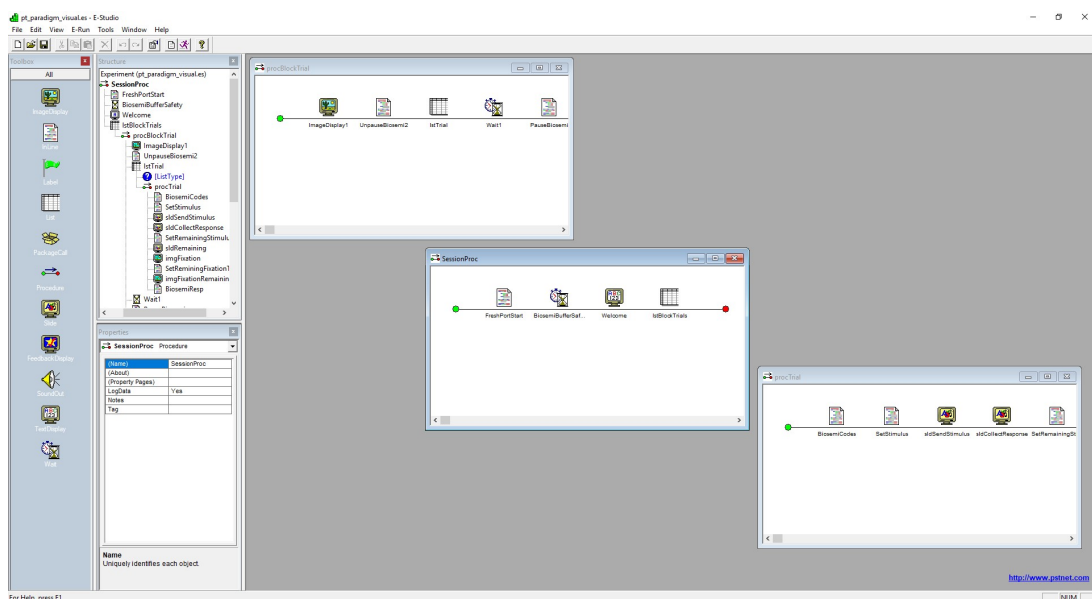
Los estímulos en este caso son imágenes extraídas de la escena consistente en un jugador de baloncesto ejecutando un tiro a canasta. El estímulo objetivo corresponde a la fase final del tiro, cuando el jugador extiende los brazos y la pelota sale despedida. Los tres estímulos estándares corresponden a las fases preparatorias del tiro sin que el jugador suelte el balón. En la siguiente figura se puede observar este paradigma:



**Figura 9.** Serie de imágenes reales de jugadores de baloncesto

## 2.1.4 Elaboración de la tarea experimental

El paradigma experimental se ha construido empleando el software E-Prime (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, USA). Se trata de un programa diseñado específicamente para la creación de experimentos en el área de la psicología experimental. Con él es posible crear series experimentales visuales, auditivas o de otro tipo si se incluyen dispositivos externos. Cuenta con herramientas que facilitan la introducción de información a través de actuadores como teclado o ratón. En la siguiente imagen se puede observar la interfaz del programa.



**Figura 10.** Interfaz del programa E-Prime.

Posee además un lenguaje propio basado en visual basic para crear scripts y modificar el comportamiento por defecto de las herramientas que implementa. Tiene la opción de mandar información por el puerto serie. Ésta característica se ha empleado para activar automáticamente el registro del EEG al comenzar la tarea y para poder enviar la información sobre los estímulos que se presentan al registro de EEG y sincronizarla, de esa manera se facilita su análisis conjunto.

## 2.2 REGISTRO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

**En esta sección se exponen los detalles técnicos de los equipos utilizados tanto para registrar como para procesar los datos del EEG. Además se explica paso a paso el procedimiento seguido con las señales registradas.**

### 2.2.1 Equipo de electroencefalografía

Para efectuar los registros se ha utilizado el equipo comercial Biosemi *Active Two*. Este equipo está formado por electrodos activos, un convertidor analógico digital y un receptor que finalmente envía los datos a un ordenador mediante el puerto USB, el cual procesa los datos utilizando un programa de Biosemi.

En la siguiente figura se puede apreciar un esquema del equipo utilizado donde aparece también la batería encargada de alimentar el convertidor junto con otro dispositivo adicional destinado a recoger señales analógicas que se deseen sincronizar con el EEG. Éste último no ha sido utilizado en los experimentos realizados.

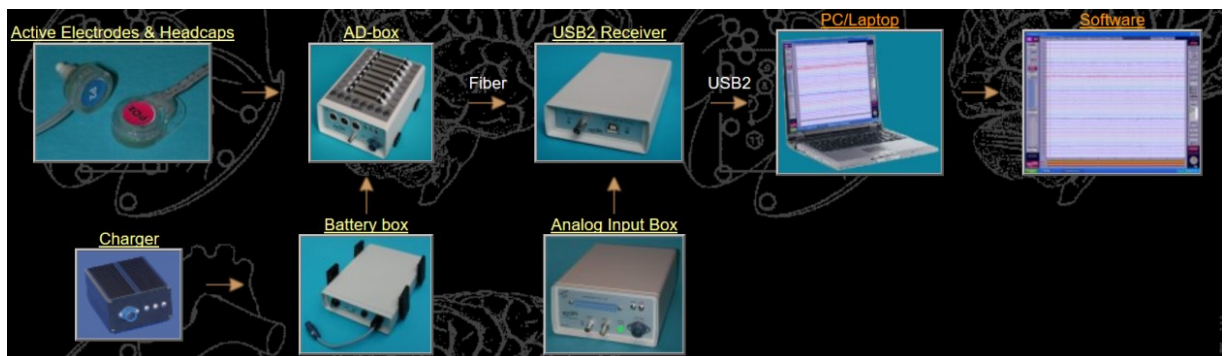
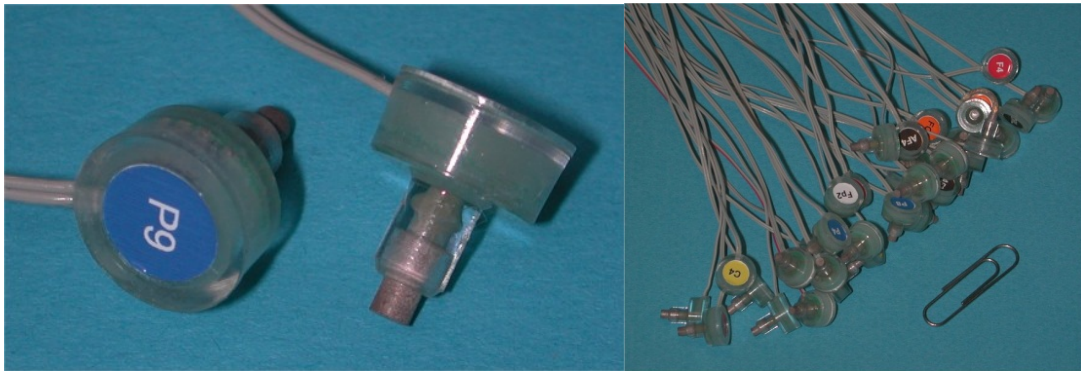


Figura 11. Equipo Biosemi *ActiveTwo*. Proporcionado por el fabricante.

Los electrodos del Active Two están hechos en plata / cloruro de plata y son electrodos activos. Esto significa, tal y como se ha apuntado en la introducción que existe una etapa amplificadora situada en el propio electrodo, eliminando la posibilidad de que se induzcan en los cables de transmisión corrientes procedentes de otros equipos o debidas al movimiento de los mismos de un orden de magnitud superior al de la señal que se amplifiquen con ella y puedan alterarla. Con este tipo de electrodos los requisitos de impedancia entre éstos y la piel del cuero cabelludo son mucho más permisivos, pudiendo registrar señales de menor intensidad. La siguiente figura ilustra los electrodos en detalle.



**Figura 12.** Electrodo Biosemi Active Two. Proporcionado por el fabricante.

Los electrodos se conectan en los zócalos de un gorro de tejido flexible proporcionado por Biosemi. Los zócalos pueden extraerse e incluso montarse en posiciones diferentes a las de serie practicando nuevos orificios en el gorro. Los gorros se fabrican de distintas tallas dependiendo de las dimensiones de la cabeza del sujeto. La siguiente figura muestra este tipo de gorros en detalle.



**Figura 13.** Gorros de EEG de Biosemi Active Two. Proporcionado por el fabricante.

Los amplificadores situados en los electrodos se alimentan desde el equipo convertidor analógico digital, encargado a su vez de recoger las señales de éstos. Se trata de un equipo alimentado por batería que, en la versión que se ha utilizado dispone de 64 conectores para electrodos de registro, habiéndose empleado 2 electrodos adicionales para registrar la actividad de fondo de los lóbulos de las orejas.

Ya que los electrodos activos incorporan un amplificador muy cerca de la piel de los sujetos, a éste respecto el equipo opera con tensiones bajas y posee un buen aislamiento a fin de evitar posibles fugas de corriente hacia los sujetos. También es posible conectar otro tipo de electrodos de la marca, incluso pasivos además de sensores de temperatura, fuerza o ciclo respiratorio.



Cada canal posee un amplificador de acoplamiento conductivo de bajo ruido, un filtro anti-aliasing, un convertidor analógico digital delta sigma con sobre muestreo de 64 y un filtro de diezmado del muestreo síncrono de quinto orden y salida en 24 bits de precisión.

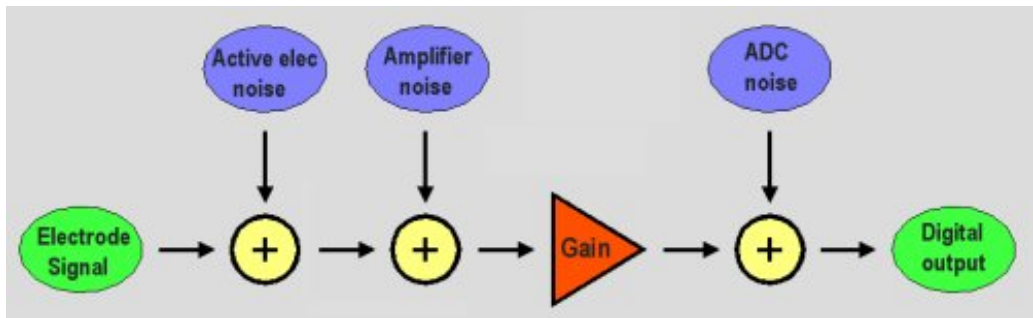
Para que esta transformación sea fiel es importante tomar muestras por lo menos al doble de la frecuencia representativa más alta que se quiera reproducir; esto se conoce como frecuencia de Nyquist. A partir de dicha frecuencia aparece el fenómeno del aliasing y no se podrían capturar los eventos representativos del ciclo. De ahí que se emplee un filtro previo para evitar que la información sub representada se añada a la señal como ruido. Tal y como se indica más adelante, la frecuencia máxima que se estudia es de 28 Hz y el muestreo elegido entre los disponibles en el equipo de Biosemi ha sido de 512 Hz, por lo tanto se cumple este criterio.

La información de todos los canales se multiplexa y envía hacia el receptor conectado al ordenador a través de un único cable de fibra óptica. La fibra óptica es capaz de transmitir gran cantidad de información sin acusar efecto de interferencias electromagnéticas. Se puede observar un detalle del convertidor analógico digital y de su batería anexa (parte inferior) en la siguiente figura.



**Figura 14.** Convertidor A/D Biosemi ActiveTwo. Proporcionado por el fabricante.

En cuanto a las posibles fuentes de ruido intercaladas entre los electrodos y el registro, la siguiente figura da información al respecto.



**Figura 15.** Fuentes de ruido en Biosemi *ActiveTwo*. Proporcionado por el fabricante.

El receptor transforma los datos que le llegan por la fibra óptica desde el convertidor analógico digital para poder enviarlos a través de un puerto USB 2.0 al ordenador. Posee 16 puertos de mando de salida y otros 16 de entrada con los cuales se puede actuar sobre dispositivos de manera coordinada con el registro o emplear eventos externos para controlar el proceso del experimento. Existe también la posibilidad de incluir señales analógicas procedentes de otros sensores y sincronizarlas con el registro. Estas interfaces se han empleado para sincronizar la información de los códigos que se presentan en la tarea experimental con el EEG. La siguiente figura muestra el receptor con el conector de fibra óptica y la salida USB 2.0.



**Figura 16.** Receptor Biosemi. Proporcionado por el fabricante.

Además se ha empleado un PC conectado al receptor ejecutando un programa específico de Biosemi denominado ActiView y diseñado en la plataforma labView de National Instruments, cuya interfaz se puede observar en la siguiente figura.

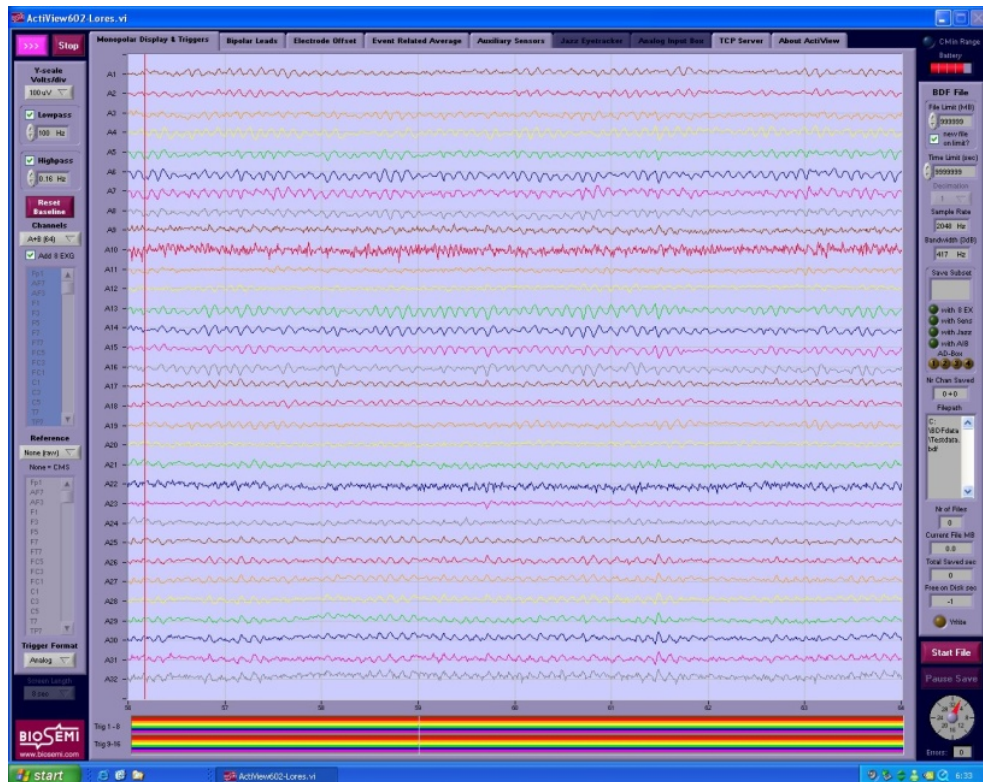


Figura 17. Interfaz Biosemi ActiView.



En la siguiente tabla se muestra un resumen de las características técnicas del equipo de electroencefalografía utilizado.

**Tabla 4.** Detalles técnicos equipo de EEG Biosemi ActiveTwo. Proporcionado por el fabricante

Sample-rate options: (sample rate is adjustable by user)	2048 Hz	4096 Hz	8192 Hz	16,384 Hz
Max. number of channels @ selected sample rate:	280	280	280	152
Bandwidth (-3dB):	DC - 400 Hz	DC - 800 Hz	DC - 1600 Hz	DC - 3200 Hz
Low-pass response	5 <sup>th</sup> order sinc digital filter			
High-pass response	fully DC coupled			
Digitalization:	24 bit, 4 <sup>th</sup> order Delta-Sigma modulator with 64x oversampling, one converter per channel			
Sampling skew:	< 10 ps			
Absolute sample rate accuracy (over temp range: 0-70 C)	0.1 Hz	0.2 Hz	0.4 Hz	0.8 Hz
Relative sample rate accuracy (jitter)	< 200 ps			
Quantization-resolution	LSB = 31.25 nV, guaranteed no missing codes			
Gain accuracy:	0,3 %			
Anti aliasing filter	fixed first order analog filter, -3dB at 3.6 kHz			
Total input noise ( $Z_e < 10 \text{ k}\Omega$ );, full bandwidth	0.8 $\mu\text{VRMS}$ (5 $\mu\text{V}_{\text{pk-pk}}$ )	1.0 $\mu\text{VRMS}$ (6 $\mu\text{V}_{\text{pk-pk}}$ )	1.4 $\mu\text{VRMS}$ (8 $\mu\text{V}_{\text{pk-pk}}$ )	2.0 $\mu\text{VRMS}$ (12 $\mu\text{V}_{\text{pk-pk}}$ )
1/f noise ( $Z_e < 1 \text{ M}\Omega$ ):	1 $\mu\text{V}_{\text{pk-pk}}$ @ 0.1..10Hz			
Amplifier current noise:	< 30 $\text{fA}_{\text{rms}}$			
Input bias current:	< 100 pA per channel			
Input impedance Active Electrode	300 M $\Omega$ @ 50 Hz (10 <sup>12</sup> $\Omega$ // 11 pF)			
DC offset:	< 0.5 mV			
DC drift	< 0.5 $\mu\text{V}$ per degree Celsius			
Input range	+262 mV to -262 mV			
Distortion	< 0.1 %			
Channel separation	> 100 dB			
Common Mode Rejection Ratio	> 90 dB @ 50 Hz			
Isolation Mode Rejection Ratio	> 160 dB @ 50 Hz			
Power Consumption	4 Watt @ 280 channels inversely proportional with the number of installed channels			
Battery capacity, standard battery	25 Watt-hour, 3 cell sealed lead-acid (double capacity battery is available as an option)			
Battery life on standard battery	> 5 hours @ 280 channels inversely proportional with the number of installed channels			
Battery charge time (with external fast charger):	< 3.5 hours for a 100% charge			
Leakage current, normal operation:	< 1 $\mu\text{A}_{\text{rms}}$			
Leakage current, single fault	< 50 $\mu\text{A}_{\text{rms}}$			
Trigger inputs:	16 inputs on optical receiver (isolated from subject section) , TTL level			
Trigger outputs:	15 outputs on optical receiver (isolated from subject section) , TTL level			
PC interface:	USB2.0			
Size of front-end, including battery-box (H x W x D)	120 x 150 x 190 mm			
Weight of front-end, including battery-box	1.1 kg			
Warranty	3 years			

## 2.2.2 Procedimiento de adquisición de datos

Los registros se han llevado a cabo en una habitación aislada de ruidos y perturbaciones electromagnéticas, con los sujetos en reposo emplazados en un sillón confortable y situados a una distancia de 110 centímetros del centro de una pantalla de 21 pulgadas conectada a un PC que muestra los experimentos empleando el software E-Prime.

Por lo tanto en el proceso se utilizan dos ordenadores PC, uno para ejecutar la tarea y mandar información sobre los eventos a Biosemi y otro ejecutando el programa de Biosemi para recibir y grabar los datos. Ambos PC son máquinas

antiguas y de poco valor debido a que no existe demanda computacional significativa en las tareas que acometen.

Se coloca una almohada en el regazo de los sujetos y allí se apoya el teclado con el cual realizan la tarea para evitar molestias. Se trata de generar un entorno agradable en el cual el sujeto pueda concentrarse únicamente en la tarea, pero sin favorecer que se aletargue o duerma.

Una vez acomodados los sujetos se procede a su instrumentación. El procedimiento seguido para cada uno de ellos ha sido tomar las medidas del cráneo (distancia nasión – inión y distancia trago – trago auricular) y colocarle un gorro de la talla apropiada. Conseguir un buen contacto es complicado debido a que la epidermis cuenta con importantes restricciones al paso de la corriente eléctrica como células muertas, grasa o suciedad.

Para mejorar este contacto se aplica un gel conductor en los zócalos del gorro. No es necesario cortar el pelo de los sujetos y el gel se elimina fácilmente después del registro por lo que las molestias ocasionadas son mínimas. De todas maneras se les pide que acudan con el pelo seco y limpio, evitando utilizar algún producto capilar antes del experimento que pueda modificar el paso de la corriente.

Con los electrodos activos del sistema *Active two* se obtiene una gran ganancia y buena inmunidad frente a parásitos engendrados en el cable. No es necesario realizar una limpieza previa mediante rascado de la piel con alcohol, tan habitual en otro tipo de electrodos evitando molestias y posibles lesiones a los sujetos.

Acto seguido se conectan los 64 electrodos craneales en sus respectivos zócalos y los 2 situados en los lóbulos auriculares, los cuales servirán de referencia para el análisis. Para esto se debe proceder con cierto orden y cuidado a fin de evitar que los cables se enreden o que se pueda tirar con vigor de alguno ocasionando roturas o daños a los equipos.

Acto seguido se encienden el amplificador y el ordenador de registro, realizándose a continuación la comprobación de impedancias de cada electrodo mediante el programa de control; esto es, la dificultad con la que se reciben las señales. Si hay algún electrodo mal conectado éste tendrá asociada una impedancia elevada y el programa de Biosemi lo indicará para poder corregirlo volviendo a situar el electrodo o añadiendo más gel. Una vez se han instrumentado los sujetos se les explica la tarea y comienzan los registros.

## 2.3 PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

La señal en bruto registrada por el sistema de EEG contiene información soportada en una banda muy amplia de frecuencias y se encuentra contaminada por numerosos artefactos procedentes de distintas fuentes que deben ser reducidos.

Para extraer la información relativa al experimento se deben eliminar los artefactos en la medida de lo posible, elegir las bandas de frecuencia relevantes para los mecanismos estudiados (procesamiento contextual), contrarrestar el efecto de la conducción volumétrica y elegir una ventana temporal representativa del proceso a estudiar.

Posteriormente se calcula la conectividad funcional relativa a eventos. En este caso se ha utilizado el algoritmo no lineal generalizado “synchronization likelihood”.

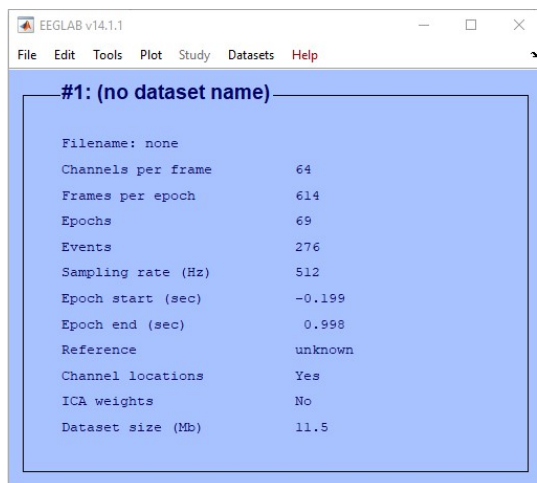
### 2.3.1 Herramientas empleadas

Para analizar los datos recogidos con el EEG se ha empleado una estación de trabajo *HP Z640*, con un procesador Intel Xeon E5-2620 a 2.10 GHz, 16 GB de RAM, un disco duro de 1 TB y Windows 10 Profesional. La siguiente figura muestra el citado equipo.



**Figura 18.** Equipo de procesamiento de datos. Workstation HP Z640.





## EEGLAB Features

- Graphic user interface
- Multiformat data importing
- High-density data scrolling
- Interactive plotting functions
- Semi-automated artifact removal
- ICA & time/frequency transforms
- Event & channel location handling
- Forward/inverse head/source modeling
- Defined EEG data structure
- Many advanced plug-in/extension toolboxes

Figura 20. Ventana y características de EEGLab

Para paliar el efecto de la conducción volumétrica se ha trabajado con la densidad normal de corriente. Para estimarla se ha utilizado otro conjunto de programas de código abierto (Kayser, 2009; Kayser y Tenke, 2006a, b) desarrollados en Matlab por dos investigadores de la universidad de Columbia bajo las siglas CSD, correspondientes a “*current source density*”.

Para el cálculo de la conectividad funcional y de las medidas de teoría de grafos se ha partido del trabajo previo en Matlab de una de las colaboradoras habituales del grupo, la doctora Li (Fogelson et al., 2013), modificando lo necesario para implementar los análisis llevados a cabo. Para el análisis NBS se ha empleado una herramienta específica desarrollada también en Matlab (Zalesky et al., 2010). Ésta ha sido modificada para automatizar la búsqueda de distintas redes, tal como se explicará en el siguiente apartado. Los detalles de los algoritmos implementados en estos programas y utilizados en este trabajo se pueden revisar en el apartado 4 del presente capítulo.

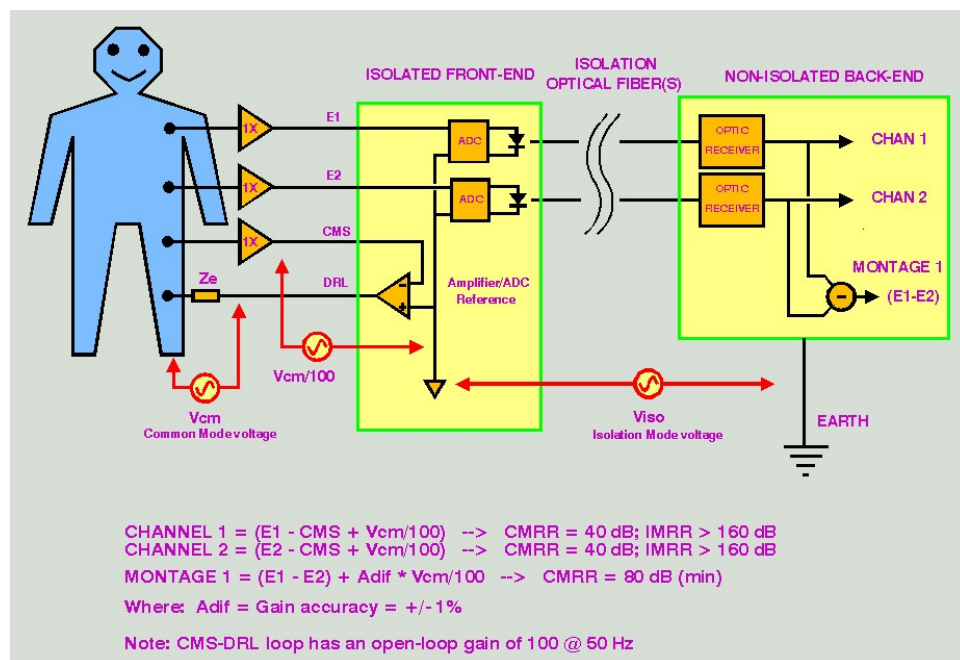
### 2.3.2 Importación de los datos y elección del electrodo de referencia

El primer paso del análisis es convertir la información procedente del equipo Biosemi, con extensión *.bdf* en un formato manejable por EEGLab. Para ello se ha utilizado una función específica que proporciona este programa.

Los registros realizados por el equipo Biosemi son unipolares. Esto quiere decir, como ya se ha apuntado que se registra cada señal como la diferencia de actividad entre cada electrodo y una referencia. La referencia utilizada por este equipo consiste en dos electrodos adicionales. Uno activo denominado sensor de modo común (CMS) y otro pasivo situado en la pierna derecha (DRL).

Estos dos electrodos forman un bucle de realimentación que ajusta el potencial de referencia del sujeto de modo que sea lo más cercano posible a la tensión de referencia del convertidor AD, posibilitando una medida estable. Además esta configuración ofrece un buen rechazo al ruido de 50 Hz procedente de la red eléctrica. Además, el electrodo situado en la pierna derecha es el único camino de retorno que tiene la corriente eléctrica entre el sujeto y el amplificador, limitando ésta y protegiendo al susodicho frente a una corriente excesiva que pudiera producirse debido a algún fallo en los equipos.

En la siguiente figura se ilustra este tipo de referencia. E1 y E2 se pueden interpretar como canales del EEG, se muestran también el CMS y el DRL. En la ilustración también aparecen representados los equipos convertidor analógico digital y receptor con sus respectivas conexiones entre ellos y a tierra.



**Figura 21.** Esquema de referencia Biosemi. Proporcionado por el fabricante.

Para reducir la información innecesaria y por lo tanto el ruido asociado a la misma en los datos y facilitar el análisis con EEGlab, los desarrolladores de este software recomiendan para los datos registrados en equipos Biosemi imponer una referencia situada en la cabeza. La referencia elegida ha sido el promedio de la actividad de los electrodos situados en los lóbulos de las orejas ya que en teoría en estos dos electrodos no se capta actividad eléctrica significativa, requisito esencial para una referencia de potencial en EEG.



### 2.3.3 Filtro y segmentación preliminares

Se considera que con el EEG superficial, la información de origen neurológico que se puede registrar se sitúa en una banda de entre 1 y 30 Hz. Frecuencias inferiores y superiores se ven atenuadas por las meninges y los huesos del cráneo, aportando una relación señal ruido desfavorable. Por lo tanto el segundo paso del procesamiento del EEG es, en la medida de lo posible eliminar la información registrada en las bandas exteriores a los límites citados.

Para realizar este filtrado se ha empleado un filtro de tipo FIR ajustado mediante mínimos cuadrados y aplicado en ambos sentidos para evitar alteraciones de fase. Se dan más detalles en el apartado 4 de este capítulo, correspondiente a los algoritmos empleados.

El paradigma experimental utilizado induce a realizar un análisis orientado a eventos. Existen 6 tipos de estímulo (P, R, S, n-1, n-2, n-3) y cada uno se repite varias veces. Se debe seleccionar un período de tiempo representativo alrededor de la presentación de los estímulos en relación con el fenómeno que se quiere estudiar y segmentar las señales en épocas correspondientes a cada tipo de estímulo. Como ventana preliminar se ha escogido el intervalo -200 ms a 1000 ms correspondiendo el tiempo cero a la presentación del estímulo.

Antes de proceder a la limpieza de las señales se localizan y eliminan las épocas correspondientes a los estímulos objetivo (P, R) en los que no hubo respuesta en el período 150 – 1150 ms, bien por ser prematuras o por no realizarse en plazo (olvidos) ya que es probable que los sujetos no estuviesen prestando la atención debida en esos casos, no siendo representativos para el análisis.

### 2.3.4 Limpieza de artefactos

La técnica de EEG, tal y como se ha apuntado en el capítulo anterior tiene la desventaja de ser muy sensible a la actividad muscular y a otras fuentes eléctricas externas. A pesar de que el filtrado preliminar elimina mucha de la contaminación muscular de alta frecuencia todavía quedan algunos artefactos que es preciso eliminar o reducir en la medida de lo posible, evitando dañar la señal original.

Los parpadeos generan ondas con forma de campana de gran amplitud. Los movimientos oculares, pequeñas ondulaciones locales. Una pérdida momentánea de contacto en un electrodo por causas mecánicas puede generar el conocido como “pop” de electrodo consistente en un incremento súbito de la señal. El movimiento de los cables puede generar también artefactos de gran amplitud en varios canales.

Una sudoración excesiva introduce ondulaciones en la señal y en general los movimientos musculares introducen ruido, a pesar del filtrado previo. La señal eléctrica del corazón o el movimiento pulsátil de un vaso sanguíneo cercano a los

electrodos introducen también una señal característica que puede asemejarse en ocasiones a la del complejo QRS del electrocardiograma.

En la siguiente figura se presenta una colección de artefactos significativos registrados durante la limpieza de los datos experimentales. De izquierda a derecha y de arriba abajo: parpadeo, pop de electrodo, artefacto muscular, movimiento de los electrodos, movimiento ocular, mala conexión de dos electrodos y artefacto cardíaco.

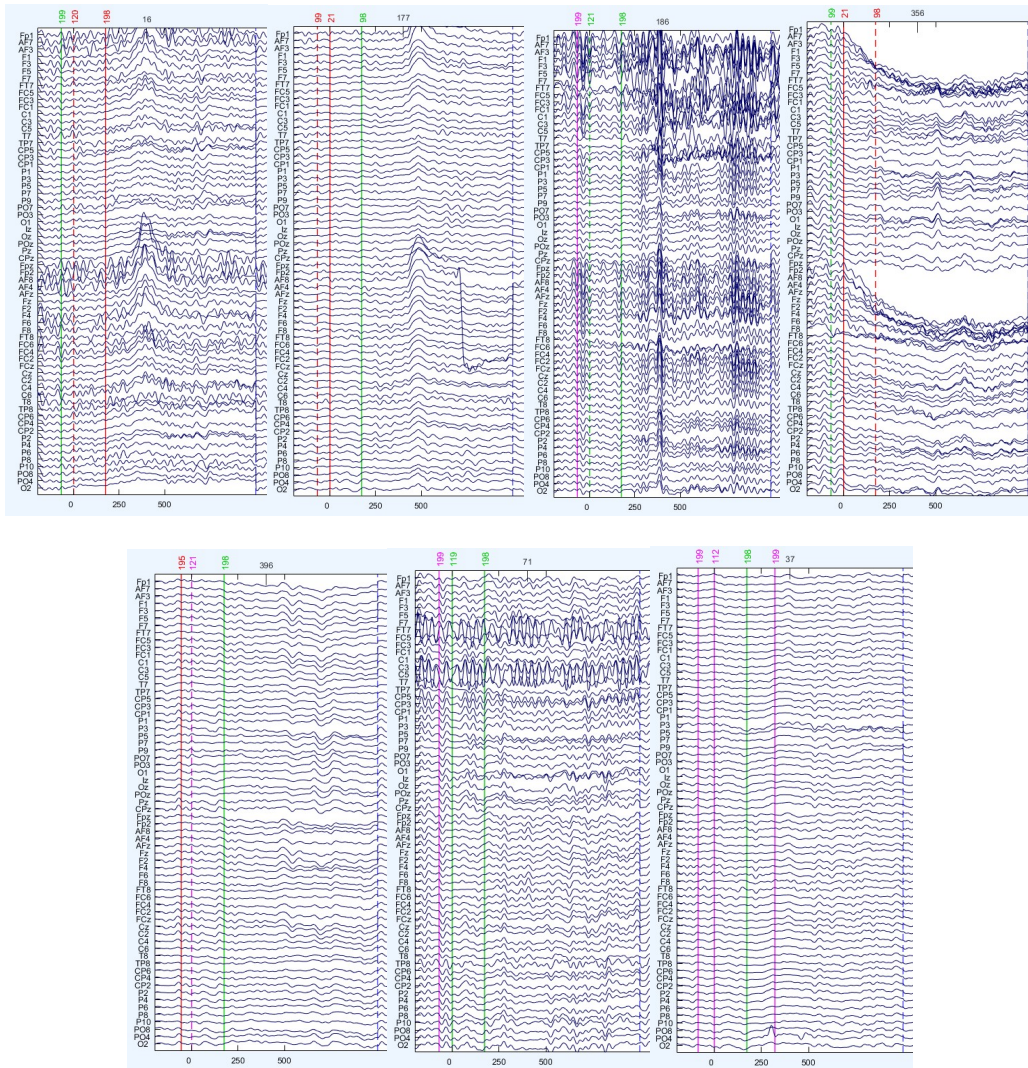


Figura 22. Artefactos presentes en el EEG. Ejemplos extraídos del análisis de los datos.



El procedimiento seguido para limpiar la señal ha sido el siguiente:

### 1.- Revisar los canales en busca de problemas significativos e interpolar su actividad

El primer paso es observar si alguno o algunos de los 64 canales contienen ruido de manera significativa debido a problemas en la conexión o a artefactos frecuentes.

En el caso de que un canal determinado esté muy afectado por alguna clase de ruido la estrategia consiste en reconstruir su actividad a partir del promediado de los canales vecinos. Bien en su totalidad o bien únicamente en las épocas afectadas.

El proceso de interpolación se ha utilizado únicamente en el caso de existir algunos canales muy afectados en muchas épocas ya que la interpolación implica desvirtuar en cierta medida la información recogida. En caso contrario, encontrar muchos canales afectados en pocas épocas se ha pasado a la siguiente fase de la limpieza.

### 2.- Eliminar las épocas significativamente afectadas por artefactos

Se realiza una inspección visual de todas las épocas y se rechazan aquellas significativamente contaminadas por artefactos. Los experimentos se han diseñado con una duración tal que permite tener una muestra suficiente donde poder elegir aquellas épocas menos afectadas por artefactos.

Un artefacto es una desviación de los parámetros habituales de la señal, bien sea un cambio en la amplitud, en la frecuencia principal o en otras características. Existen métodos automáticos que buscan estas desviaciones y marcan las épocas a rechazar. No obstante es necesario tener experiencia con ellos y calibrarlos de manera oportuna siendo además aconsejable realizar una inspección visual a posteriori para juzgar si rechazar o no las épocas marcadas y también para detectar artefactos complejos que hubiesen podido pasar desapercibidos con dichas técnicas.

Se han empleado dos métodos automáticos, el primero buscando épocas con valores significativamente improbables en los canales; individualmente y en conjunto, con respecto a los valores de todo el registro. El segundo buscando épocas con una distribución muy apuntada en un canal o en el conjunto de canales, es decir con presencia de algunos valores muy diferentes al resto. Para marcar una época como rechazable se han definido umbrales de 5 veces la desviación típica de cada parámetro, conservadores desde el punto de vista de seleccionar épocas muy raras sin riesgo de marcar épocas aprovechables.

Una vez aplicados éstos se han revisado las épocas marcadas y se han identificado otras con artefactos que no habían sido detectados mediante una segunda inspección visual. En esta etapa de la limpieza es importante no eliminar

épocas en las que únicamente hay parpadeos, siendo necesario vigilar por lo tanto el comportamiento de los métodos automáticos. Los parpadeos, como ya se ha comentado son un fenómeno muy frecuente durante los experimentos y no es aconsejable evitarlos bajo el riesgo de que el sujeto se distraiga o se lesione la córnea debido a la sequedad ocular que se puede producir.

Por suerte los parpadeos se pueden separar bastante bien de la señal posteriormente en el proceso de limpieza sin tener que eliminar las épocas afectadas. Si se eliminaran a penas quedarían épocas limpias para el análisis.

3.- Se calculan los componentes independientes utilizando el método ICA y se eliminan aquéllas épocas en las que se detectan muchos artefactos en algún componente.

El algoritmo ICA, "*independent component analysis*" (Bell y Sejnowski, 1995; Jung et al., 2001) se ha empleado para detectar señales independientes que se manifiestan mezcladas en varios electrodos. Para profundizar algo más en este algoritmo se recomienda leer el siguiente sub apartado del capítulo. Este algoritmo está implementado en EEGlab.

Si se asume que cada electrodo registra una combinación lineal de fuentes y artefactos, este método será capaz de aislar los artefactos más relevantes. A partir de los 64 canales del EEG se generan otros 64 llamados componentes independientes en los que se puede hacer evidente la actividad de algún artefacto que quede aislado en el proceso.

Por lo tanto se realiza otra fase de depuración sobre los componentes eliminando aquéllas épocas en las que se observan actividades anormales en algún componente. Se han empleado las mismas técnicas automáticas que en el primer rechazo de épocas seguidas de inspección visual. Tampoco se eliminan las épocas afectadas únicamente por parpadeos.

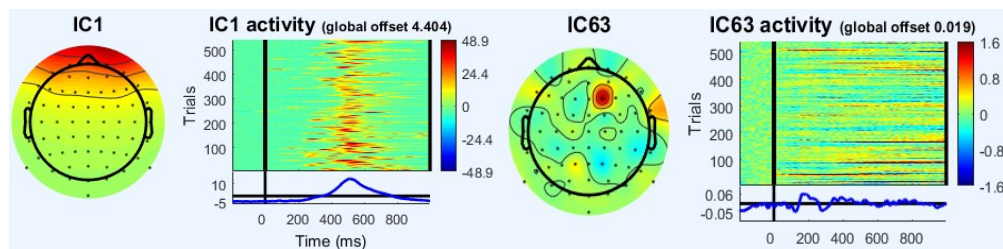
4.- Se eliminan aquéllos componentes que corresponden únicamente o en su mayor parte a un artefacto

Los componentes resultantes del ICA se presentan ordenados por su varianza, de mayor a menor. Las señales de gran amplitud y distribuidas por gran parte del registro como son los parpadeos ocuparán generalmente un componente entero de las primeras posiciones. Otro tipo de artefactos como los movimientos oculares o los relativos a la actividad cardíaca suelen también ocupar un componente individual, las últimas debido a su actividad discreta suelen ocupar posiciones finales.

En esta fase se eliminan los componentes que soportan artefactos. Es importante actuar con precaución en su identificación. Hay algunos que mezclan actividad cortical con artefactos, por lo que si se eliminasen se estaría desvirtuando la señal. Una vez realizada la eliminación se vuelven a transformar los datos al

sistema de electrodos, habiéndose eliminado los artefactos correspondientes sin haber afectado a la señal de forma significativa.

En la siguiente imagen se muestran dos ejemplos de componentes tal y como aparecen en EEGLab. Se muestra su distribución topográfica y su actividad a lo largo de las épocas. El primero corresponde a los parpadeos y el segundo a una mezcla de artefactos locales y señales débiles que no debería ser rechazado.



**Figura 23.** Componentes del ICA. Ejemplos extraídos del análisis de los datos.

#### 5.- Se revisan las épocas restantes

Las épocas restantes se someten a una prueba en la cual, si la amplitud máxima de alguno de sus electrodos se sitúa en el exterior del intervalo  $[-75, 75]$  micro voltios éstas se rechazan en virtud de la sospecha de que puedan presentar algún artefacto residual, considerándose ese valor suficientemente elevado como para no provenir de la actividad neuronal.

### 2.3.5 Selección de épocas y filtrado en las bandas objeto de estudio

En algunos estímulos y sujetos se han obtenido más de sesenta épocas limpias. En estos casos para ahorrar recursos computacionales, ya que el algoritmo empleado para el cálculo de la conectividad funcional es exigente se han seleccionado aleatoriamente sesenta épocas de cada tipo de estímulo.

Las bandas de frecuencia del EEG que se han estudiado transportan información importante para caracterizar el procesamiento contextual. Éstas han sido 3, ordenadas de menor a mayor rango de frecuencia principal: theta (4 – 8 Hz), alpha (8 -12 Hz) y beta (12 – 28 Hz). Para filtrar la señal de cada electrodo en las citadas bandas se han empleado filtros paso banda síncronos de tipo FIR ajustados por mínimos cuadrados, de características similares a los que se han empleado para el filtrado en la primera fase del análisis.

Las actividades de ritmo alpha y theta se han relacionado, en el contexto de este experimento con procesos de atención top - down (Buzsáki y Draguhn, 2004) y la red frontal - parietal (Capotosto et al., 2009). Ambas bandas se han relacionado

también con procesos de memoria de trabajo, atención y procesamiento del contexto mental interno, considerándose el procesamiento contextual una parte de esta última.

El ritmo beta se ha relacionado con procesos de actividad mental intensa que requieren integración global e interacción entre diferentes áreas como son las cortezas frontal y parietal (Fuster, 2009; Mesulam, 2012), procesos que, tal y como se ha explicado anteriormente son importantes para el procesamiento contextual (Fogelson, 2015).

### 2.3.6 Atenuación de la conducción volumétrica

Tal y como se ha explicado en el sub apartado 2.2 de la introducción la conducción volumétrica supone un problema a la hora de calcular la conectividad funcional, ya que en esencia podrían existir electrodos captando señales con origen cortical común aumentando artificialmente la conectividad entre ellos.

El algoritmo utilizado, CSD obtiene la densidad normal de corriente en cada punto del cuero cabelludo, es decir cuanta corriente estaría entrando y saliendo desde las fuentes corticales a partir de la distribución del potencial registrado en cada electrodo.

Para emplear este algoritmo se han transportado las posiciones de los electrodos a la base requerida por el programa y se ha fijado el parámetro de orden de la interpolación,  $m = 4$ . Los detalles del algoritmo se han expuesto el siguiente apartado de este capítulo.

Esta densidad normal de corriente cuyas unidades son micro Voltios / metro cuadrado se considera una señal menos afectada por la conducción volumétrica, por lo tanto más representativa de la actividad neuronal subyacente. Es la señal que se utilizará en el resto del proceso.

### 2.3.7 Selección de las ventanas temporales a analizar

Antes de calcular la conectividad funcional es necesario definir qué intervalos o ventanas temporales del registro son relevantes para los experimentos de procesamiento contextual.

Tal y como se ha apuntado en el sub apartado 1.7 de la introducción, dos hitos importantes en el experimento son la identificación visual de los estímulos y la clasificación de los mismos. Como ya se ha apuntado en el sub apartado 1.7 de la introducción, la primera ocurre alrededor de 200 mili segundos después de la presentación de los estímulos y la segunda alrededor de 300. Para los análisis de los experimentos de la presente tesis se han definido 3 ventanas temporales:

Entre los 200 y 700 milisegundos después de la presentación de los estímulos se puede definir una ventana que engloba la visualización, identificación y proceso de los estímulos.

Entre 100 y 300 milisegundos se analiza únicamente la detección del estímulo por parte del sistema visual.

Entre 300 y 600 milisegundos la ventana se centra más en el proceso y utilización de los estímulos en el contexto predictivo.

Finalmente cada archivo se ha segmentado en las nuevas ventanas y las épocas resultantes se han concatenado en una única serie temporal para cada sujeto, banda de frecuencia y ventana temporal. Esto se hace así para calcular un valor de conectividad promedio con todos los intentos de cada sujeto.

### 2.3.8 Cálculo de la conectividad funcional

El algoritmo utilizado para calcular la conectividad funcional ha sido “synchronization likelihood” (SL). Se trata de un método desarrollado por Stam y Van Dijk para estimar la sincronización generalizada en las señales multi canal. “Synchronization likelihood” evalúa la interdependencia dinámica entre dos señales como mínimo (Rubinov et al., 2009; Stam y Van Dijk, 2002).

La ventaja de este método reside en que puede evaluar la sincronización tanto lineal como no lineal (Montez et al., 2006), ofreciendo así una representación más precisa de las interacciones funcionales (Friston, 2000; Micheloyannis et al., 2006; Rubinov et al., 2009; Stam et al., 2003), además de poder trabajar con señales no estacionarias (Stam y van Dijk, 2002). Al igual que el resto de algoritmos empleados en los experimentos llevados a cabo, su detalle se encuentra en el siguiente apartado del presente capítulo.

Se han utilizado los siguientes parámetros para estimar el valor del índice de “synchronization likelihood”; lag, el retraso de la dimensión embebida ha sido 10; m, la dimensión embebida ha sido 20; W1, el límite de Theiler que corrige los efectos de auto correlación ha sido 200; W2, el límite superior del intervalo de exploración ha sido 400; p, la probabilidad de hallar recurrencias ha sido 0.05. Se pueden consultar los detalles en (Stam y van Dijk, 2002) y en el siguiente apartado de este capítulo.

Una vez obtenido el índice para cada grupo de vectores embebidos en cada pareja de canales se han promediado los valores de todos ellos. Se ha obtenido por tanto una matriz de 64 por 64 valores de conectividad funcional para cada sujeto, tipo de estímulo, banda de frecuencia y ventana temporal empleada (Posthuma et al., 2005) con las series concatenadas obtenidas en el proceso de limpieza descrito en el sub apartado anterior. El índice SL toma valores entre 0 y 1, describiendo un continuo entre sincronización nula y total (Stam y Van Dijk, 2002). El enfoque

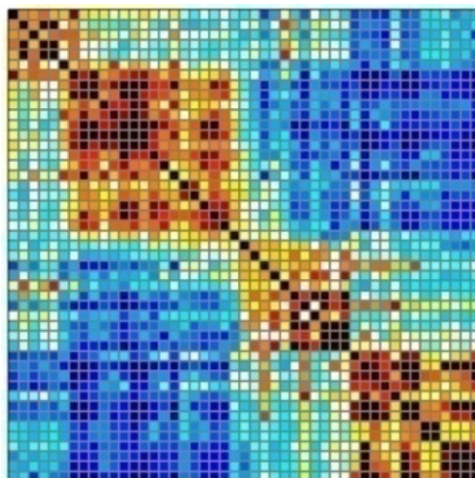
empleado ha sido bi-variado, calculando la interacción entre cada pareja distinta de señales de manera independiente sin estudiar la influencia de terceras señales.

### 2.3.9 Método de estudio de la topología. Teoría de grafos

Una vez ejecutado el algoritmo de conectividad se tiene un conjunto de valores entre 0 y 1 codificados con 24 bits que representan la intensidad de sincronización para cada pareja diferente de electrodos. Si se considera que hay 64 electrodos habrá  $\frac{(64 \cdot 64) - 64}{2}$  ya que 64·64 es el número de combinaciones sin importar el orden, de las cuales 64 corresponden a combinaciones de un electrodo consigo mismo. Como en la conectividad funcional, al contrario que en la efectiva no se hace distinción entre los sentidos de la información y la conectividad entre el electrodo A y el B es la misma que entre el B y el A se justifica la presencia de la división entre 2.

Por lo tanto se obtienen 2016 valores distintos de conectividad. Estas relaciones entre electrodos se pueden entender como una red o grafo. El análisis mediante la teoría de grafos emplea un modelo matemático en el cual un grafo consiste en una colección de nodos conectados mediante aristas (Bressler y Menon, 2010; Bullmore y Sporns, 2009; He y Evans, 2010; Stam y Reijneveld, 2007; Stam y van Straaten, 2012). Este modelo ha sido empleado para estudiar las interacciones dentro de redes complejas como las redes de comunicación del cerebro humano, evaluando las correlaciones entre las señales registradas mediante fMRI, MEG o EEG (Bullmore y Sporns, 2009; He y Evans, 2010; Stam et al., 2007; Stam y Reijneveld, 2007; Stam y van Straaten, 2012).

En la siguiente figura se puede observar la representación visual de un grafo, en la que filas y columnas son los nodos y los colores coordinados representan la intensidad de conectividad. Se aprecia también la simetría de la conectividad funcional, en la que las relaciones entre dos sensores no tienen sentido definido.



**Figura 24.** Grafo de conectividad funcional. Adaptado de Rubinov, 2009.

El grado, coeficiente de aglutinamiento y el camino mínimo promedios son las medidas más comunes de grafos o redes, tal y como ya se ha expuesto en el sub apartado 3.3 del capítulo de introducción. A modo de recordatorio:

El grado promedio de un grafo,  $K$  se calcula promediando los grados de todos los nodos del mismo empleando la siguiente ecuación, en la cual el grado de cada nodo,  $k_i$ ,  $i=1,2\dots M$  ( $M=64$ ), se define como el número de otros nodos que conectan de manera directa (una conexión de distancia) con el nodo  $i$ :

$$K = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M k_i$$

El coeficiente de aglutinamiento de un vértice  $i$  con grado  $k_i$  se define como:

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)}$$

Donde  $E_i$  es el número de conexiones entre los vecinos del nodo  $i$ , definiendo éstos como los situados a una conexión de distancia (Watts y Strogatz, 1998). El coeficiente de aglutinamiento promedio  $mcc$  de un grafo se obtiene promediando los coeficientes de todos sus nodos:

$$mcc = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M C_i$$

El camino mínimo entre dos vértices  $i$  y  $j$  se define como el mínimo número de conexiones entre  $i$  y  $j$ . El camino mínimo promedio  $mpl$  de un grafo se define como el promedio de los caminos mínimos de sus nodos:

$$mpl = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{i,j \in M, i \neq j} d_{ij}$$

En el experimento N°1 se han normalizado estas medidas topológicas  $mcc$  y  $mpl$ , calculando su ratio con respecto a valores de un grafo aleatorio que se genera con el mismo grado y el mismo número de nodos (Maslov y Sneppen, 2002). Las redes aleatorias, tal y como se ha apuntado en la introducción se caracterizan por su bajo  $mcc$  y bajo  $mpl$ . Esto se hace seleccionando aleatoriamente dos conexiones en la red original y permutando entre sí dos de sus nodos logrando siempre conexiones nuevas, reconectando los nodos de manera arbitraria y respetando el mismo grado de la red original. Este procedimiento se realiza 4 veces por cada conexión de la red original. Por lo tanto, se calculan  $mcc$  y  $mpl$  como promedio de los grafos obtenidos en la re conexión y comparado éstos con los del grafo original. De esta manera se han obtenido las medidas normalizadas  $\gamma = mcc / \langle mcc\_random \rangle$  y  $\lambda = mpl / \langle mpl\_random \rangle$ . ( $\langle \rangle$  indica el promedio de las redes generadas).

El uso de estos parámetros permite comparar las medidas sin tener en cuenta el tipo de red, aunque el método de comparación estadística entre grafos, el cual se explica en el sub apartado 5.3 de este capítulo ya tiene en cuenta este efecto. La razón de haber utilizado estas medidas en el primer experimento ha sido

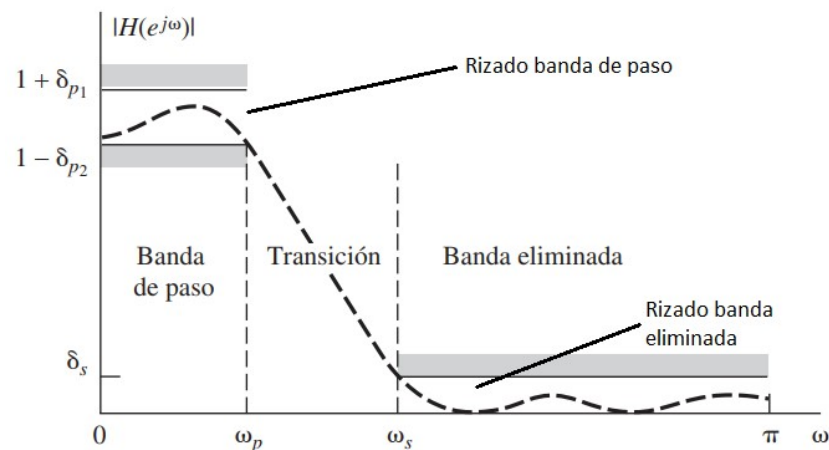
obtener poder estadístico adicional en ausencia de evidencia para los parámetros no normalizados

## 2.4 DESCRIPCIÓN DE LOS ALGORITMOS UTILIZADOS EN EL PROCESADO

**Este apartado ofrece una visión introductoria y sintética sobre los principales algoritmos que se han empleado en el procesamiento de las señales de los experimentos de esta tesis.**

### 2.4.1 Filtros digitales

Un filtro es un elemento que modifica de alguna manera los parámetros de un afluente. En el campo del tratamiento de señales un filtro puede trabajar en el dominio del tiempo, modificando determinados valores de la señal con respecto a otros o en el de la frecuencia, modificando la información soportada en determinadas bandas (Oppenheim y Schafer, 2009; Proakis y Manolakis, 1996). Por ejemplo puede permitir el paso de frecuencias a partir de un determinado umbral (filtro paso alto), anularlas (paso bajo) o ambas cosas (paso banda). El comportamiento real de los filtros dista del ideal. Como se acaba de apuntar los filtros digitales poseen tolerancias reducidas y una alta precisión en su respuesta. Los parámetros básicos de un filtro son la banda de paso, la banda eliminada, los rizados máximos admitidos en cada una de ellas y la anchura de la banda de transición. En la siguiente figura se observan estos parámetros.



**Figura 25.** Parámetros principales de un filtro en el dominio de la frecuencia. Adaptado de Oppenheim y Schafer, 2009



Tal y como se observa, los filtros están generalmente diseñados para dejar intactas las amplitudes en la banda de paso (0 dB) e imponer una fuerte restricción en la banda eliminada, la cual también se podría ajustar. -60 dB ya significaría una reducción de un millón de veces en la amplitud correspondiente a esas frecuencias. Los rizados son las modificaciones de amplitud sobre las ideales, en ausencia de otras restricciones cuanto menores mejor. La anchura de la banda de transición corresponde a aquéllas frecuencias que están a caballo entre el paso y la atenuación. Cada tipo de filtro posee distintos comportamientos con respecto a estos parámetros. Según la manera de implementarlos pueden clasificarse en filtros analógicos o digitales.

Los filtros en tiempo discreto, comúnmente conocidos como filtros digitales aplican un conjunto de operaciones matemáticas bien definidas a datos de naturaleza numérica discreta. Datos que se pueden obtener de muestrear magnitudes experimentales codificándolas generalmente en un sistema binario.

En contraposición, los filtros analógicos consisten en intercalar y ajustar elementos que producen un filtrado en la señal experimental, sin estar el proceso de computación controlado por un algoritmo exacto si no que lo gobiernan las propiedades de dichos elementos. Para una señal eléctrica un ejemplo serían los filtros analógicos pasivos consistentes en la conexión de bobinas y condensadores.

En el primer caso se tiene el problema de la fidelidad del muestreo y la precisión de la codificación numérica mientras que en el segundo, según la aplicación pueden existir problemas para encontrar, ensamblar y ajustar los elementos filtrantes. Las transiciones y ganancias no pueden ser ajustadas tan finamente y pueden verse modificadas por variaciones ambientales.

Existen dos tipos principales de filtros, FIR (“finite response”) e IIR (“infinite response”). Esta clasificación hace referencia al comportamiento de los mismos ante una entrada impulso, lo que determina entre otros aspectos su rango de estabilidad. Los filtros FIR son siempre sistemas estables, al contrario que los IIR los cuales pueden ser inestables. Los FIR introducen un retardo de fase proporcional a cada frecuencia mientras que los IIR producen efectos complejos sobre la fase de la señal. Además, los filtros FIR requieren un mayor número de operaciones (orden del filtro) para lograr el mismo efecto que los IIR. En la siguiente figura se ilustran estas diferencias.

**Tabla 5.** Comparativa de filtros digitales. Adaptado de Oppenheim, 2005.

	IIR Filters	FIR Filters
Phase (grp delay)	difficult to control, no particular techniques available	linear phase always possible
Stability	can be unstable, can have limit cycles	always stable, no limit cycles
Order	less	more
History	derived from analog filters	no analog history
Others		polyphase implementation possible can always be made causal

De manera general los filtros FIR se implementan mediante la convolución de una función conocida o núcleo del filtro con la señal por lo que los valores de la salida dependen únicamente de la entrada, este factor es el que les confiere su estabilidad incondicional.

La implementación más básica de este tipo de filtros consiste en truncar el desarrollo en serie de Fourier de la señal y corregir las inestabilidades numéricas restantes por ejemplo mediante el método de enventanado o el de optimización, son sistemas que no responden a modelos de filtros analógicos mientras que los IIR son adaptaciones a tiempo discreto de modelos de filtros analógicos (tiempo continuo).

Los filtros IIR se conocen también como filtros recursivos. Poseen un lazo de retroalimentación en su formulación, por lo que para calcular un valor de salida determinado se emplean algunos de los valores anteriores. Esto hace que su respuesta a una entrada impulso (un valor único) sea infinita y también condiciona su estabilidad a los parámetros escogidos y a la señal de entrada. En una aplicación de filtrado en tiempo real en el que la distorsión de fase no sea un impedimento crítico los filtros IIR pueden ser la opción correcta ya que son más rápidos de computar que un FIR equivalente. Se generan mediante la adaptación de modelos de filtros analógicos conocidos a tiempo discreto como por ejemplo los filtros de Butterworth o Chebyshev.

Como se va a llevar a cabo un análisis de conectividad se debe evitar alterar la fase de las señales. Ya que en la etapa de análisis la información se encuentra almacenada en el disco duro es posible contrarrestar las distorsiones de fase aplicando el filtro hacia delante y hacia atrás por lo que un IIR sería factible. No obstante como no es necesaria una rapidez computacional máxima, para evitar problemas de inestabilidad se han elegido filtros FIR para este trabajo. Estos filtros se han empleado en la primera etapa de procesamiento de las señales y en la fase final, para separar la información en las tres bandas del EEG significativas para los estudios. Esto se verá en las siguientes secciones.

Para cada caso el procedimiento de generación del filtro implementado en EEGlab ha sido el siguiente:

-Como primera estimación, el orden del filtro se estima como 3 veces el cociente entre la frecuencia de muestreo y la frecuencia de corte.

-Una vez elegido el orden del filtro se plantea el error entre la respuesta en frecuencia ideal y la real en cada banda de frecuencias en función de los parámetros del filtro y se optimiza empleando mínimos cuadrados. Es necesario imponer alguna restricción adicional (método de Remez) además de realizar pruebas variando ligeramente los parámetros de respuesta y el orden hasta conseguir un diseño óptimo. A pesar de esto se trata de un método de estimación robusto y que conduce a filtros de menor orden que los diseñados empleando el método del enventanado.

## 2.4.2 “Current source density”

Este algoritmo, implementado en la CSD toolbox tiene como función la identificación de las fuentes de actividad cortical independientes para de ese modo paliar el efecto de la conducción volumétrica en los registros, evitando calcular una conectividad funcional artificial.

Se basa en realizar estimación de la corriente que entra y sale del cráneo en dirección perpendicular al mismo entre las fuentes corticales y los electrodos de registro. Esta corriente se relaciona con el potencial medido en estos últimos mediante la ecuación de Poisson (Tenke y Kayser, 2005), considerando a los tejidos interpuestos como un medio isótropo con permeabilidad  $\sigma_s$ .

$$-CSD = \sigma_s \nabla^2 \phi$$

La manera de resolver esta ecuación en derivadas parciales es ajustar funciones de interpolación, splines esféricos (Perrin et al., 1989) en la superficie craneal a partir de los valores de potencial medidos a los electrodos, el laplaciano de esas funciones es conocido y a partir de él se puede estimar la densidad normal de corriente.

En este trabajo se ha tomado una aproximación esférica del cráneo sobre la que se han situado los electrodos siguiendo el mismo montaje que en el cráneo (Estrin y Uzgalis, 1969) para realizar este ajuste, aunque es posible realizarlo de manera más precisa a partir de la superficie real del cráneo obtenida por ejemplo mediante imágenes de resonancia magnética.

Los splines esféricos elegidos se han planteado empleando polinomios de Legendre, ya que el laplaciano de éstas se obtiene de forma trivial facilitando la expresión final de la densidad normal de corriente. En la siguiente tabla se muestra la fórmula para interpolar el potencial sobre la superficie craneal.

**Tabla 6.** Interpolación del potencial en el cráneo

$U_x = c_0 + \sum_{i=1}^n \frac{c_i}{4\pi} \sum_{j=1}^{\infty} \frac{2j+1}{j^m(j+1)^m} P_j(\cos(X, Ei))$	
$U_x$	<b>Potencial interpolado en el punto X de la esfera</b>
$c$	Coefficientes del spline. Deben ser ajustados con los potenciales de los electrodos
$n$	Número de electrodos del montaje
$\cos(X, Ei)$	Coseno del ángulo formado entre las normales de los puntos X y el correspondiente al electrodo i
$m$	Orden de los spline. Parámetro que se debe optimizar
$P_j$	Polinomio de Legendre de orden j

El valor de los coeficientes del spline se ajusta con la condición de que los valores de la interpolación en los puntos correspondientes a los electrodos arrojen el mismo valor que éstos con la condición añadida de que todos coeficientes sumen 0. Este ajuste se lleva a cabo con distintos parámetros  $m$ , eligiendo el que minimice el error de todo el campo interpolado. Una vez ajustada la interpolación basándose en la propiedad de los polinomios de Legendre escrita a continuación:

$$\nabla P_n = -(2n + 1)P_n$$

La expresión final de la densidad normal de corriente reza del siguiente modo:

$$CSD(X) = \sum_{i=1}^n \frac{-c_i}{4\pi} \sum_{j=1}^{\infty} \frac{(2j + 1)^2}{j^m (j + 1)^m} P_j(\cos(X, E_i))$$

En la siguiente figura se puede comparar la distribución interpolada de potencial con la de densidad normal de corriente, habiendo ajustado el parámetro  $m = 4$ , al igual que en las transformaciones de este trabajo.

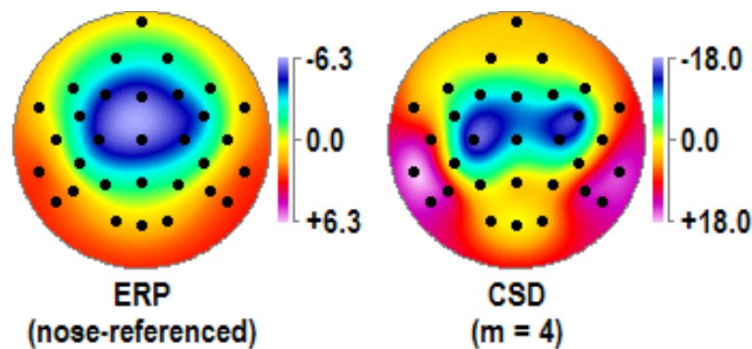


Figura 26. Transformación CSD. Adaptado del tutorial de CSD toolbox

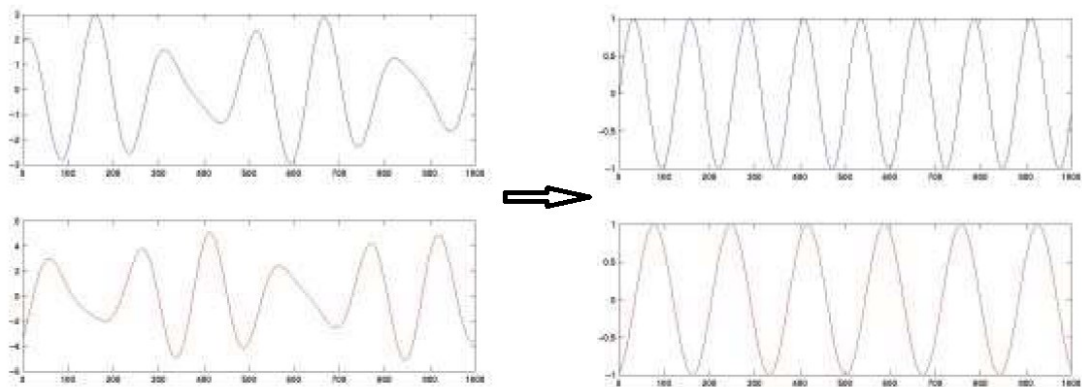
### 2.4.3 “Independent component analysis”

El ICA (Bell et al., 1995; Makeig et al., 1996) es una familia de algoritmos empleados en la separación de una combinación lineal de fuentes independientes registradas en diversos sensores, sin entrar en la localización de las mismas. El problema simplificado se puede pensar como una fiesta de cóctel en la cual todo el mundo habla a la vez. A pesar de esto la gente posee la habilidad de ignorar la información suplementaria, siendo capaz de localizar y atender una a una a las fuentes de conversación que le resultan interesantes.

El criterio que se impone en la implementación de EEGLab, Infomax ICA es que las señales resultantes sean estadísticamente independientes, es decir que su función de densidad de probabilidad conjunta sea estrictamente el producto de las funciones de las señales individuales. Esto es equivalente a minimizar la información mutua entre las señales. Para poder emplear el algoritmo se deben tener una serie de señales independientes mezcladas linealmente a través de un

medio que no introduzca retrasos significativos en la transmisión, las señales deben ser densidades de probabilidad no muy diferentes del gradiente de una función sigmoide logística y si se tienen  $n$  señales se generarán exactamente  $n$  fuentes independientes.

El EEG cumple los requisitos necesarios para poder emplear ICA. No obstante el hecho de obtener el mismo número de señales que de canales no clarifica nada acerca de los posibles orígenes de las señales. Además si las fuentes de actividad cortical distintas son más o menos que los canales existirán componentes que o bien mezclan las señales más débiles o bien se complementan generando ruido. Esto último debe evitarse mediante la evaluación del rango de las señales que se van a procesar. Deben tener una independencia previa en este sentido. En la siguiente figura se ilustra la separación de dos señales senoidales que previamente se habían mezclado linealmente en dos canales de manera diferente.



**Figura 27.** Ejemplo de separación de fuentes independientes. Adaptado de Delorme, 2017

#### 2.4.4 “Synchronization likelihood”

Tal y como se ha apuntado en el sub apartado 3.2 de la introducción “Synchronization likelihood” o SL (2002, Stam y Van Dijk) es un índice de conectividad generalizado que busca relaciones lineales y no lineales entre dos o más señales.

El primer paso para calcular este índice es emplear el teorema de Takens de embebido con retardo, “delay embedding” (Takens, 1981) en las señales que se quieran relacionar. Este proceso consiste en generar vectores de dimensión  $m$  cuyos componentes son muestras temporales de la señal separadas un tiempo  $l$ , o lag. La teoría afirma que, para un valor suficiente de la dimensión  $m$  las series resultantes de estos vectores permiten una reconstrucción aproximada de sus atractores (Kantz y Schreiber, 1997; Lillekjendlie, 1994; Pikovski et al, 2001; Takens, 1981). En la siguiente figura se muestra la creación de los vectores embebidos para  $m = 3$  y  $lag = 2$ .

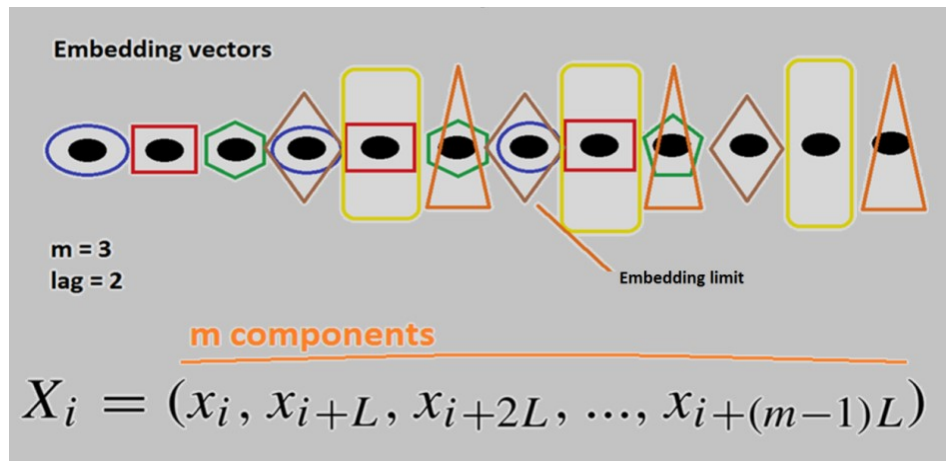


Figura 28. "Delay embedding"

El parámetro  $m$  o dimensión embebida debe ser suficiente para que las trayectorias reconstruidas no se confundan entre sí, en concreto igual o superior al doble de la dimensión original del atractor (Takens, 1981). Determinar la dimensión exacta del atractor no es generalmente posible en la práctica y trabajar con dimensiones superiores a la mínima aumentaría el esfuerzo computacional de manera innecesaria, aunque en el caso de series temporales afectadas por ruido se ha propuesto incrementar el valor de la dimensión  $m$  sobre el valor mínimo (Casdagli et al., 1991).

En la literatura científica se han propuesto varios métodos para encontrar esta dimensión. Uno de ellos es el de los falsos vecinos (Kennel et al., 1992), modificado posteriormente en un artículo en el cual se puede observar también una revisión de otros métodos (Cao, 1996). Los falsos vecinos son puntos de la señal que parecen estar en la misma trayectoria de fase únicamente porque no se ha escogido una dimensión suficiente. El algoritmo detecta estos valores y busca una dimensión que no los haga aparecer.

Para el parámetro de retardo, lag la teoría no ha establecido un valor porque ha sido formulada con señales infinitas de precisión también infinita. En la práctica resulta recomendable definirlo. Si se toma demasiado pequeño habrá muchos valores redundantes (Casdagli et al., 1991; Gibson et al., 1992) que en presencia de ruido puede desvirtuar la medida. Si es demasiado grande los valores no estarán correlacionados y la reconstrucción del atractor sería demasiado compleja. Afortunadamente no se trata de un parámetro demasiado sensible (Kantz y Schreiber, 1997) y no es tan crítico como la dimensión  $m$ .

Dos de los principales métodos sugeridos en la literatura para estimar el valor del lag han sido ajustarlo al tiempo que tardan las funciones de auto correlación de las señales en decaer al valor  $1/e$  o buscar el valor mínimo de la información mutua de la serie embebida, basada en la entropía de Shannon, procedente de la teoría de la información (Cover y Thomas, 2006).

En un artículo relativamente reciente se han propuesto, para señales de banda acotada valores de estos parámetros en función de la banda que abarcan y

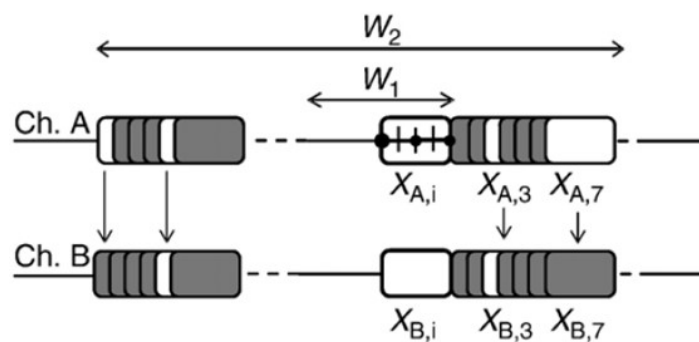
de la frecuencia de muestreo (Montez et al., 2006). A pesar de estas recomendaciones es posible no llegar a los valores óptimos en algunos casos (Pereda et al., 2001). Los parámetros empleados en los experimentos, presentados en el sub apartado 3.9 de este capítulo se han elegido por haber logrado un funcionamiento aceptable del cálculo en análisis previos con señales de EEG similares, sin involucrar recursos computacionales inabordables.

Una vez determinados los parámetros de embebido y realizado éste se inicia el procedimiento siguiente: Para cada vector embebido,  $i$  de cada señal se calculan las normas de las diferencias (distancia euclídea) entre éste y otra serie de vectores alejados en ambos sentidos de la serie temporal una determinada cantidad, denominada  $W_1$  para evitar recoger valores que no supongan una evolución de la señal. Las diferencias se calculan como la norma de la diferencia

Este límite se ha propuesto también situarlo como mínimo un número de vectores correspondiente al tiempo que tarda la función de auto correlación de las señales en decaer hasta el valor  $1/e$ , límite de Theiler (Theiler, 1986) con una argumentación similar al de la elección del parámetro lag.

Las diferencias con el vector embebido  $i$  se calculan desde este límite hasta otro denominado  $W_2$ . Idealmente se podría calcular hasta el final de las señales. No se suele utilizar tal cantidad de datos por motivos computacionales. A medida que se llega al los límites de las series se pueden tomar de nuevo valores del otro extremo (condición cíclica) o bien acortar la comparación (Montez et al., 2006).

Acto seguido se elige un percentil relativamente reducido  $P$  (por ejemplo 5) tal que las distancias, ordenadas de menor a mayor situadas por debajo del mismo se consideran recurrencias. En la siguiente figura se ilustra el proceso de búsqueda de recurrencias para dos señales en la que se puede apreciar las ventanas de exploración a ambos lados de los vectores embebidos  $i$  de ambas señales.



**Figura 29.** Proceso de búsqueda de recurrencias en SL. Adaptado de Montez et al., 2006



Finalmente, tal y como muestra la siguiente figura para dos señales se exploran éstas y se cuentan las recurrencias comunes, definiéndose el índice SL como el cociente entre el número de recurrencias mutuas del proceso y el número máximo de recurrencias posibles. Está por tanto naturalmente acotado entre 0 y 1.

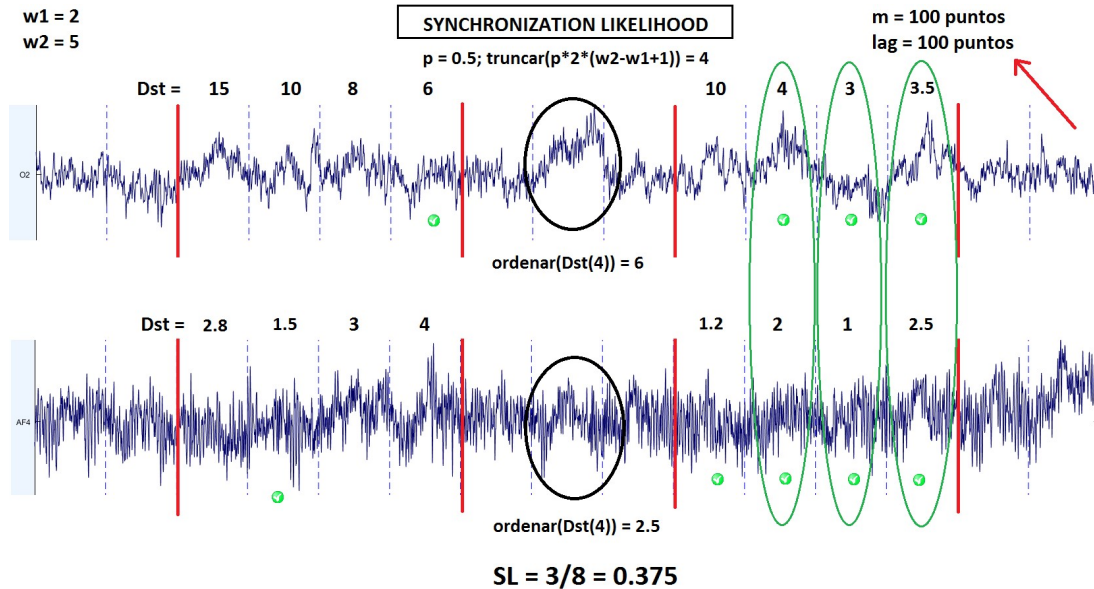


Figura 30. Cálculo del SL a partir de dos señales embebidas

## 2.5 ANÁLISIS Y ESTADÍSTICA

En esta sección se explica la batería de métodos que se ha utilizado a fin de validar la extensión de los resultados experimentales a la población general.

### 2.5.1 Análisis de varianza

El análisis de varianza es una técnica empleada para la comparación de medias de dos o más grupos de población basándose en sus muestras. Permite el análisis de los factores que caracterizan los grupos así como otros factores que se distribuyen transversalmente a lo largo de los mismos mediante la descomposición de los valores observados en factores inter e intra grupales (Spiegel et al., 2007).



Se obtiene la significación de los efectos principales y de su interacción para la diferencia entre las medias mediante un test basado en la distribución F.

Esta técnica se basa en asumir que las poblaciones de las que se derivan los grupos experimentales producen una distribución normal y en que las variables poseen la misma varianza. Este último se conoce como criterio de esfericidad, la cual puede medirse a través de la prueba de Mauchly. En los casos en los que no se ha cumplido este último criterio se ha empleado la corrección de Greenhouse-Geisser.

Una vez obtenida la relevancia de los factores se realizan los denominados test post-hoc entre parejas de efectos significativos. En los experimentos se ha empleado la corrección de Sidak para estas comparaciones múltiples.

## 2.5.2 Test T

Los test T emplean la conocida como distribución T de Student para cuantificar la probabilidad de que las medias de dos poblaciones sean diferentes basándose en sus respectivas. La distribución T surge del muestreo de una población normal en la que se toman relativamente pocas muestras y no se conocen las varianzas de las mismas.

Se crea un estadístico basado en la diferencia de medias que tendería a seguir una distribución T únicamente en el caso de que las medias poblacionales fuesen iguales. Se calcula éste y se localiza su probabilidad asociada en una distribución T ajustada a los tamaños de las muestras y, si el resultado es menor que el umbral de significación (utilizado 0.05) las medias de las poblaciones pueden considerarse diferentes con poco margen de error.

Para poder emplear estos test las variables poblacionales deben dar signos suficientes de derivar de poblaciones que siguen una distribución normal. Uno de los test de normalidad empleados ha sido el de Kolmogorov, que mide las diferencias entre los valores acumulados de la muestra y de otra muestra proveniente de una distribución normal con la misma media y varianza.

En su defecto, como alternativa se han realizado test de Mann Whitney. Este test en lugar de comparar las medias compara las medianas y consiste en ordenar los grupos y calcular un estadístico basado en la suma de los rangos (orden del valor en la muestra de menor a mayor) que mide las veces que los valores de un grupo superan a los del otro, variable que para muestras relativamente grandes puede considerarse normalmente distribuido en el caso de que las medias no sean iguales.

### 2.5.3 Comparación entre grafos de conectividad

Con respecto al problema de la comparación entre grafos de distinta conectividad promedio o grado indicado en el sub apartado 3.3 del primer capítulo se ha optado por binarizar las redes. El problema de hacer esto, como ya se ha mencionado reside en adoptar un criterio de selección del umbral entre el todo y la nada que no distorsione la información importante y, sobre todo que no lo haga de manera diferente en cada grafo que se compara.

Esto sugiere la utilización de un umbral diferente para cada grafo, acompañado de un criterio de selección adecuado; algo complejo de desarrollar. La solución adoptada en este trabajo ha sido utilizar para cada grafo un conjunto de umbrales que generen 15 grafos binarios con un grado (K) comprendido entre 8 y 15, con una separación de 0.5.

El límite inferior se explica por ser el límite teórico para el cual el grafo es todavía conexo  $8.3 = 2 * \log(64)$ , es decir que se puede alcanzar cualquier nodo desde cualquier otro, y el superior marca el umbral para poder encontrar características de mundo pequeño en la red (Watts y Strogatz, 1998). Por lo tanto cada grafo de conectividad, procedente de un sujeto, una sesión experimental y una banda de frecuencia se divide en 15 grafos binarios con un grado que va desde 8 a 15.

Por lo tanto para cada sujeto, tipo de estímulo, sesión y banda de frecuencia se han calculado 15 medidas topológicas de cada tipo estudiado ( $mcc$ ,  $mpl$ ,  $\gamma$  o  $\lambda$ ) y se ha calculado además el área bajo la curva que resulta de la evolución de cada una de ellas a través de los 15 grafos binarios generados mediante el método del trapecio. Para comparar una medida topológica entre grupos se comparan entre sí los 15 valores además de los valores del área bajo la curva, también entre sí.

En la siguiente figura se puede observar un esquema resumen del proceso de análisis de la conectividad.

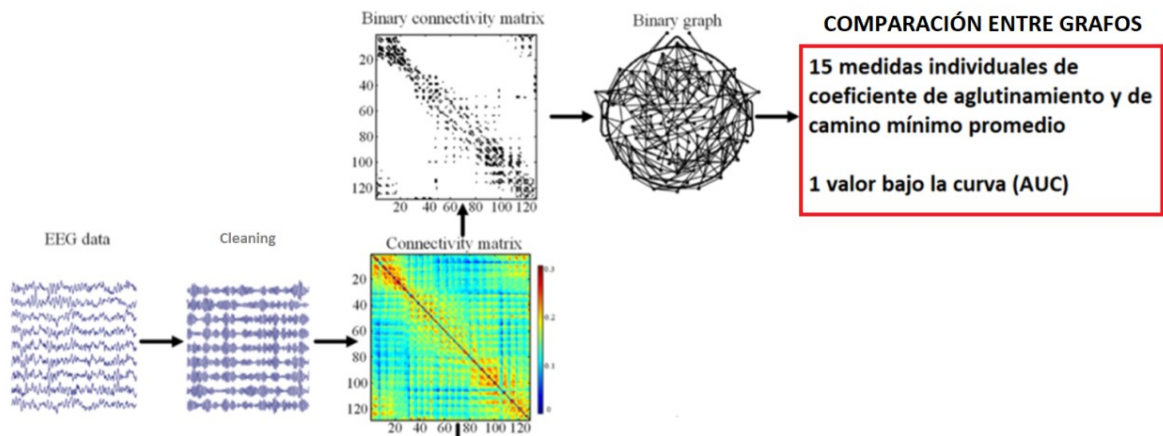


Figura 31. Esquema resumen del procedimiento de análisis topológico.

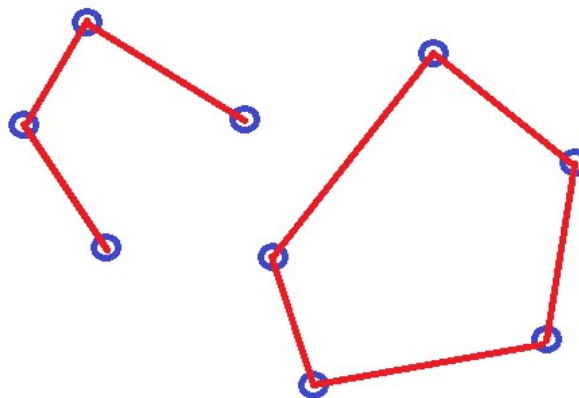
## 2.5.4 “Network based statistics”

Tal y como se acaba de indicar en este capítulo se cuenta con 2016 conexiones distintas en cada medida de conectividad para cada sujeto. La comparación directa de la intensidad promedio de las conexiones entre los grupos da lugar a un número muy elevado de pruebas (Curran-Everett, 2000). Para abordar esto y generar resultados visualmente interpretables se emplea el algoritmo “Network based Statistics” o NBS sobre los grafos con pesos directamente obtenidos del algoritmo de conectividad, no sobre los binarios generados para facilitar en el análisis topológico. Se trabaja con las conexiones en bruto de cada estímulo, banda, sesión y sujeto.

El algoritmo “Network based statistics”, NBS fue empleado para controlar el ratio de error en este proceso de comparaciones múltiples (Zalesky et al., 2010). Se han realizado dos test de una cola para comparar las diferencias entre la intensidad de conectividad de los componentes distintos de entre cada pareja de grupos (p. ej. controles > PD, PD > controles).

Se parte de dos redes con igual número de nodos entre las cuales se calcula, conexión a conexión un test de comparación de medias. Si las variables superan los test de normalidad, el test T; de lo contrario se emplea Mann-Whitney. Se aplica entonces un umbral que selecciona los valores del test que pasan a la siguiente fase. En ésta se buscan los componentes conexos de la red formada por los valores de conectividad que han pasado el umbral.

Los componentes conexos de una red o grafo son conjuntos de nodos entre los que existe un camino entre cualquier combinación de ellos, no existiendo ninguno entre nodos pertenecientes a componentes distintos. En la siguiente figura se ilustra este concepto mostrando un grafo con 9 nodos, 8 conexiones y dos componentes conexos en los cuales es posible viajar desde cualquier nodo a cualquier otro, siendo imposible viajar entre nodos pertenecientes a distintos componentes.



**Figura 32.** Grafo con 9 nodos, 8 conexiones y dos componentes conexos

Para detectar estos componentes se emplea el algoritmo denominado “depth-first search”. Se comienza desde un nodo cualquiera y se avanza hacia todos los nodos conectados, asignándolos al primer componente y marcando éstos para no volver a empezar la búsqueda desde ellos. Cuando se acaba la ramificación se repite el proceso desde otro nodo sin marcar agregando sus vecinos al segundo componente y así hasta que todos los nodos están marcados.

Una vez obtenidos los componentes conexos se realiza un test estadístico no paramétrico basado en la permutación de sujetos para determinar qué componente o componentes conexos son significativamente diferentes entre los dos grupos. La permutación consiste en realizar todo el proceso anterior un número  $K$  de veces permutando sujetos entre los dos grupos comparados en cada una de ellas. Cuanto mayor sea el número  $K$  de permutaciones mayor será la potencia estadística del test.

Si los componentes son realmente distintos entre las poblaciones comparadas, al permutar aleatoriamente y re calcular estos componentes varias veces éstos acabarán por menguar o desaparecerán. En caso contrario podrían aumentar. Los tamaños de los componentes corresponden al número de conexiones de cada uno. Otra opción hubiese sido promediar cada conexión con su intensidad, esto se conoce como extensión del componente.

La probabilidad de que cada componente sea realmente diferente cuando se considera la población general se calcula como el cociente entre el número de veces que se alcanza un componente con nodos comunes de mayor tamaño entre el número total de permutaciones. Cuanto más baja sea esta probabilidad con mayor seguridad se estará ante un componente significativamente diferente entre los grupos.

Es importante destacar que cada umbral puede dar lugar a distintos componentes, cada uno con su probabilidad asociada. Dependiendo de la sensibilidad con la que se ajuste, este algoritmo proporciona distintos componentes conexos entre grupos para los estímulos en comparación en cada banda. Se han probado varios umbrales de sensibilidad y elegido los componentes significativos (umbral de significación 0.05) con menos de 15 conexiones (las 15 conexiones de mayor poder estadístico de la comparación). De esta manera se ha obtenido un número reducido de conexiones, adecuadas para su interpretación representando las diferencias más importantes entre las conexiones corticales de las poblaciones cuando realizan la tarea procesando un determinado tipo de estímulo.

Para reportar el resultado de una comparación en ambos estudios y evitar posibles falsos positivos debidos a la gran cantidad de comparaciones realizadas se han reportado únicamente resultados que hubiesen obtenido diferencias en ambos métodos. Es decir, una diferencia en algún parámetro topológico con el procedimiento indicado en el sub apartado anterior y una red procedente del NBS. Es importante hacer notar que las conexiones que se ilustran con este procedimiento son por tanto parte de las muchas conexiones distintas que dan lugar a la variación estadísticamente significativa de los parámetros topológicos.



## **CAPÍTULO 3**

*EXPERIMENTO N°1 “Processing of  
implicit versus explicit predictive  
contextual information in Parkinson  
disease”*



### 3.1 INTRODUCCIÓN EXPERIMENTO N°1

La enfermedad de Parkinson (PD) se asocia con una serie de problemas cognitivos, principalmente en las funciones ejecutivas (Brown y Marsden, 1990; Kulisevsky, 2000; Owen, 2004; Sain-Cyr, 2003) y en la manipulación de información en la memoria de trabajo (Gabrieli et al., 1996; Lewis et al., 2003a, b003b, 2005).

Un estudio previo con potenciales relativos a eventos ha encontrado déficits en el procesamiento de la información contextual local en los pacientes de PD, un componente crítico de la memoria de trabajo (Fogelson et al., 2011). En ese estudio se demostró que los pacientes de PD son capaces de identificar la secuencia predictiva basada en el contexto local de una tarea, pero tienen limitaciones para emplear la información contenida en dicha secuencia en la predicción de los objetivos de la misma (Fogelson et al., 2011).

En el presente estudio se ha investigado si los pacientes de PD muestran o no alteraciones en la conectividad funcional si la información contextual se les provee de manera implícita, es decir sin indicarles detalles acerca de la existencia de la misma, ya que todavía queda sin concluir si el aprendizaje implícito está o no alterado en los pacientes de PD.

El aprendizaje implícito es un proceso mediante el cual se facilita la realización de una tarea sin el que el sujeto pueda manifestarlo. El significado funcional del aprendizaje implícito es incrementar el procesamiento de información a un mayor nivel que el que puede alcanzarse únicamente mediante funciones conscientes (Chun y Jiang, 1998; Lewicki et al., 1988). Se piensa que el aprendizaje implícito emplea recursos cognitivos y procesos tales como la memoria de trabajo (Bo et al., 2011; Lewicki et al., 1988). Varios paradigmas experimentales han sido utilizados en la literatura científica para estudiar el aprendizaje implícito, incluyendo el aprendizaje implícito de secuencias motoras (Nissen y Bullemer, 1987) y el fenómeno conocido como “contextual cueing” (Chun y Jiang, 1998), en el cual las asociaciones entre la configuración espacial y el emplazamiento del objetivo se aprenden de manera incidental.

Varios estudios han demostrado que el aprendizaje implícito de secuencias motoras está afectado en los pacientes de PD (Gobel et al., 2013; Meier et al., 2013; Schendan et al., 2013; Werheid et al., 2007; Wilkinson et al., 2009), mientras que otros han demostrado lo contrario (Mongeon et al., 2013, Werheid et al., 2003). Otros estudios han examinado el aprendizaje implícito en la PD no relacionado con el aprendizaje de secuencias motoras. Estos estudios sugieren que los pacientes de PD presentan déficits en el “contextual cueing” implícito (van Asselen et al., 2009), una habilidad menguada para generar estrategias internas de resolución de problemas (van Spaendonck et al., 1995) y un uso deficiente de pistas rítmicas (te Woerd et al., 2017). Además, la falta de dopamina en los pacientes de PD ha demostrado estar asociada con problemas en la detección de objetivos que se presentan próximos en el tiempo (Slagter et al., 2016).



Existe cierta evidencia de que áreas corticales y subcorticales tales como la corteza prefrontal, la parietal, el lóbulo temporal medial y los ganglios basales (Chun y Phelps, 1999; Gomez Beldarrain et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1996; RobeRTon et al., 2001; van Asselen et al., 2009; Yi y Chun, 2005) están involucrados en el aprendizaje implícito. Estudios recientes han sugerido que no es una, sino que son varias redes cerebrales diferentes las que tienen un rol en determinar si la información se procesa implícita o explícitamente (Darsaud et al., 2011; Rose et al., 2011). Esto concuerda con que los déficits en el aprendizaje implícito en la PD están asociados con anomalías en las redes fronto-estriadas (Wilkinson et al., 2011). De todas maneras, existen otros estudios que sugieren que las áreas prefrontales son las principales áreas involucradas en el aprendizaje implícito (Meehan et al., 2011; Rostami et al., 2009).

Por lo tanto, no sólo hay una evidencia inconclusa sobre si el aprendizaje implícito está o no impedido en la PD, si no que también hay una cantidad escasa de estudios empleando paradigmas de aprendizaje implícito no relacionados con el aprendizaje de secuencias motoras en pacientes de PD. En vista de esto se ha decidido investigar la habilidad de los pacientes de PD para detectar y utilizar información contextual local y emplearla para predecir eventos de una manera implícita en comparación con la manera explícita, comparados con sujetos de control sanos.

Un estudio reciente ha estudiado el procesamiento contextual implícito frente al explícito en adultos jóvenes sanos mostrando efectos facilitadores en ambas modalidades relacionados con la información contextual local, usando medidas de comportamiento y electro fisiológicas (Fogelson y Fernández del Olmo, 2013). En ese estudio, tanto en la sesión implícita como en la explícita se registraron tiempos de reacción más rápidos en los objetivos predichos frente a los aleatorios, a pesar de que este efecto fue más pronunciado en la sesión explícita. Esto sugiere que los sujetos fueron capaces de detectar la secuencia predictiva tanto de manera implícita como explícita y, lo que es más importante pudieron emplear esta información predictiva para facilitar el procesamiento de los objetivos predichos, aunque en un grado significativamente inferior en la sesión implícita comparada con la explícita.

En otro estudio anterior, utilizando la versión explícita lateralizada del paradigma descrito en el apartado 1 del segundo capítulo (presentando los estímulos aleatoriamente a ambos lados del punto central de la pantalla), se observaron conexiones fronto-parietales más débiles en los pacientes de PD comparados con los controles durante el procesamiento de los estímulos predichos (Fogelson et al., 2013). Además, las medidas basadas en la teoría de grafos empleadas para evaluar las propiedades locales y globales de las redes (Stam y Reijneveld, 2007; Watts y Strogatz, 1998), mostraron conexiones funcionales más estructuradas dentro de las redes frontales encargadas del procesamiento de los objetivos predichos y de los últimos estímulos, por tanto más informativos de la secuencia predictiva (Fogelson, 2013).

En este experimento se ha querido examinar si existen cambios en la conectividad funcional relacionados con el procesamiento contextual de la

secuencia predictiva en la PD, y cómo éstos pueden contribuir a los déficits observados en dicha tarea.

Por lo tanto, se ha esperado replicar los resultados del estudio anterior en los parámetros de comportamiento y conectividad funcional (n-1) para la sesión explícita en los pacientes de PD (Fogelson et al., 2011, 2013) y determinar si existen o no efectos de contexto local en la sesión implícita.

## ***3.2 MÉTODOS EXPERIMENTO N°1***

### **3.2.1 Sujetos participantes**

Para el grupo de pacientes de Parkinson fueron reclutados diecisiete individuos (media de edad  $\pm$  error estándar =  $58.1 \pm 2.5$  años), 5 de ellos mujeres.

Para el grupo de control fueron reclutados quince sujetos de control con edades similares a los pacientes ( $57 \pm 2.6$ ), 5 de ellos mujeres.

Los pacientes fueron diagnosticados con enfermedad de Parkinson idiopática. La puntuación de Howh y Yahr (Hoeh and Yar, 1967) de los pacientes se ha situado entre 1 y 2.5 (puntuación media 1.7).

En la siguiente tabla se pueden observar los detalles de la muestra incluyendo años desde el diagnóstico, lado más afectado, la puntuación del test UPRDS y la medicación habitual.

**Tabla 7.** Detalles clínicos de los pacientes de Parkinson participantes en el primer estudio

Clinical details of Parkinson's disease patients.					
Patient	(Hoehn &Yahr, on drugs)	Disease duration (year)	Affected side	Motor UPDRS on drugs	PD medication (daily dose, mg)
1	(1.5)	11	Left	30	Levodopa 1100, Ropinirole 16, Rasagiline 1
2	(2.5)	3	Left	78	Levodopa 400, Rasagiline 1, Rotigotine 8
3	(1.5)	11	Right	34	Levodopa 300, Ropinirole 6 Rasagiline 1
4	(1.5)	10	Left	29	Levodopa 950, Entacapone 1000, Rasagiline .5
5	(1.5)	9	Left	16	Levodopa 550, Pramipexole 1
6	(1.5)	6	Right	41	Levodopa 1500, Rasagiline 1
7	(1)	4	Right	28	Levodopa 150, Entacapone 400, Rasagiline 1
8	(1.5)	5	Right	32	Levodopa 350, Ropinirole 8
9	(1)	3	Right	20	Levodopa 1000, Rotigotine 12
10	(1.5)	3	Right	34	Rasagiline 1
11	(2)	18	Left	61	Levodopa 950, Entacapone 1000, Pramipexole 1, Rasagiline 1
12	(3)	14	Right	100	Levodopa 300, Pramipexole 2
13	(2)	2	Left	64	Rasagiline 1, Pramipexole 1
14	(2)	4	Left	61	Levodopa 750, Rasagiline 1, Ropinirole 4
15	(2)	6	Right	37	Levodopa 225, Entacapone 600, Rotigotine 4, Rasagiline 1
16	(1)	2	Right	24	Rasagiline 1, Pramipexole .5
17	(1.5)	5	Right	25	Levodopa 300, Entacapone 600, Rasagiline 1, Ropinirole 4

UPDRS = Unified Parkinson's disease rating scale (Fahn and Elton, 1987). L-dopa was combined with a decarboxylase inhibitor.

El experimento tuvo lugar como mínimo 2 años después del comienzo de la enfermedad para todos los pacientes (desde 2 a 18 años, valor medio = 6.8 años). Las complicaciones médicas, problemas psiquiátricos, abuso de sustancias, tratamiento con fármacos psicoactivos, demencia, puntuación del examen mini-mental (Folstein et al., 1975) inferior a 27 u otras enfermedades neurológicas fueron criterios de exclusión para la selección de los pacientes.

Todos los pacientes de Parkinson presentaron agudeza visual normal, corregida si menester en el momento de la prueba y un promedio de  $12.3 \pm 0.4$  años de educación. El día del experimento los pacientes ya habían tomado su medicación habitual. Los pacientes fueron emparejados con los controles por edad, sexo y educación (promedio  $13.7 \pm 0.9$  años de educación,  $p = 0.181$ ).

Todos los sujetos de control presentaron agudeza visual normal, habiéndose corregido si menester y no figuraban problemas psiquiátricos ni neurológicos en su historial clínico en el momento de los experimentos. Se ha registrado a los pacientes de PD habiendo tomado su medicación para controlar posibles fuentes de confusión como la disfunción motora y el estado reducido de alerta (Brown et al., 1984).

### **3.2.2 Tareas experimentales**

Los sujetos se ubicaron de la manera descrita en el sub apartado 2.2 del segundo capítulo. Los estímulos se presentaron en el centro del campo visual empleando el software E – prime, descrito en el sub apartado 1.4 del segundo capítulo. Se les pidió que se fijasen en el centro de la pantalla durante el registro, ya que en esa posición aparecen todos los estímulos.

Se ha empleado el descrito como paradigma base en el sub apartado 1.1 del segundo capítulo. Cada sujeto realizó dos sesiones en orden consecutivo: una primera sesión implícita y posteriormente otra explícita, ambas empleando la denominada como serie abstracta descrita en el sub apartado 1.2 del segundo capítulo basada en triángulos equiláteros.

Cada sesión ha consistido en 10 bloques diferentes mostrados en orden aleatorio, con una duración aproximada de 1.6 minutos cada uno y concluidos por un objetivo (P o R). Cada bloque ha consistido en 6 secuencias aleatorias de entre 3 y 8 estándares (S) precediendo al objetivo (R); y otras 6 secuencias también aleatorias de entre 3 y 8 estímulos conteniendo estándares (S), la secuencia predictiva (n-3, n-2, n-1) y el objetivo (P), totalizando 78 estímulos: 12 objetivos y 22 estándares de cada tipo. Por lo tanto en cada sesión se han mostrado 120 estímulos objetivo para poder tener un número suficiente de épocas en el análisis (Duncan et al., 2009), pudiendo seleccionar las menos afectadas por artefactos.

En la primera sesión (implícita), se les explicó que se les mostraría una serie de triángulos y fueron instruidos para responder presionando un botón, empleando su dedo índice derecho al reconocer el triángulo apuntando hacia abajo, sin indicarles nada sobre la secuencia predictiva. Antes de empezar la sesión, los sujetos realizaron una breve sesión de entrenamiento para asegurarse de que eran capaces de detectar correctamente los estímulos objetivo.

Una vez completada la primera sesión se les preguntó a los sujetos acerca de si en algún momento, durante la sesión habían sido capaces de anticipar la presencia de los estímulos objetivos. Después se les mostró la secuencia predictiva y se les explicó que ésta anticipa los objetivos al 100%, pudiendo también aparecer objetivos no precedidos por la secuencia. Se les pidió entonces que presionasen el botón al visualizar los estímulos objetivo, que prestasen atención a la secuencia predictiva y que evitasen efectuar respuestas prematuras. Antes de comenzar la segunda sesión los sujetos realizaron otra breve sesión de entrenamiento para asegurarse de que eran capaces de detectar la secuencia predictiva.

Este diseño permite la comparación directa de medidas de comportamiento y conectividad entre la sesión implícita y la explícita en los mismos sujetos, evitando por lo tanto confusiones derivadas de la variabilidad inter individual (Czigler y Csibra, 1990; Pitts et al., 2012) y fluctuaciones clínicas a través de las sesiones en los pacientes de PD.

### **3.2.3 Análisis de los datos**

Los tiempos de reacción fueron registrados empleando el software E – prime, descrito en el sub apartado 1.4 del segundo capítulo. El EEG fue registrado utilizando el montaje de 64 electrodos de Ag-AgCl con el sistema ActiveTwo (Biosemi, The Netherlands) descrito en el sub apartado 2.1 del segundo capítulo. Las señales fueron amplificadas y digitalizadas a 512 Hz. El proceso de limpieza se ha realizado tal y como se describe en el sub apartado 3.4 del segundo capítulo, eliminando las épocas con respuestas inadecuadas (prematuras y olvidos). Para cada tipo de estímulo estudiado, el proceso de limpieza produjo como mínimo 17 épocas útiles para el análisis.

Se ha analizado una única ventana temporal abarcando 200 – 700 ms después de la presentación de los tres estímulos de la secuencia predictiva: n-1, n-2, n-3 y los estándares, S (sub apartado 1.1 del segundo capítulo) en las bandas theta, alpha y beta (sub apartado 3.5 del segundo capítulo).

El algoritmo de medida de la conectividad funcional elegido ha sido “synchronization likelihood” cuyo detalle y parámetros empleados pueden consultarse en el sub apartado 3.8 y en el 4.4 del segundo capítulo. Se calculó utilizando la densidad normal de corriente, explicado en el sub apartado 3.6 del segundo capítulo.

### 3.2.4 Cálculo de los parámetros de teoría de grafos

En este experimento, a partir de los grafos generados con las relaciones de conectividad funcional en cada tipo de estímulo estudiado se han obtenido el coeficiente de aglutinamiento promedio (mcc) y el camino mínimo promedio (mpl) (sub apartado 3.9 del segundo capítulo).

Además, al no haber obtenido suficiente evidencia estadística para estos parámetros se han calculado sus correspondientes parámetros relativos a una red aleatoria equivalente con el mismo número de nodos y grado promedio:  $\gamma$  y  $\lambda$  (sub apartado 3.9 del segundo capítulo).

### 3.2.5 Análisis estadístico

Para el análisis de la precisión, definida como el número de respuestas válidas entre el número total de estímulos objetivo (P y R) se ha realizado un ANOVA (sub apartado 5.1 del segundo capítulo) con la sesión (implícita, explícita) como factor de medidas repetidas, con el tipo de estímulos como condición (objetivos predichos y aleatorios) y los grupos como factor entre sujetos (PD, controles).

Para comparar los tiempos de reacción (RT) de los estímulos objetivos y estudiar si existe o no una mejora en el rendimiento de la tarea en las sesiones implícita y explícita a través de los grupos se ha realizado un ANOVA con la sesión (implícita, explícita) como factor de medidas repetidas, con el tipo de estímulos como condición (objetivos predichos y aleatorios) y los grupos como factor entre sujetos (PD, controles).

Los parámetros topológicos se han comparado entre PD y controles para cada tipo de estímulo y banda empleando el método de binarización en 15 grados promedios descrito en el sub apartado 5.3 del segundo capítulo. Debido a que las distribuciones de las áreas bajo la curva no cumplieron los test de normalidad, se emplearon test no paramétricos equivalentes; comparando las medianas utilizando el test de Mann Whitney para evaluar las diferencias entre grupos en cada tipo de estímulo.

El NBS fue empleado para comparar los componentes de conexiones significativamente diferentes en los grafos de conectividad entre los grupos, se han realizado dos test de una cola entre los grupos (controles > PD, PD > controles) de 1000 permutaciones cada uno. La descripción de este algoritmo se puede encontrar en el sub apartado 5.4 del segundo capítulo.

Además se recuerda que, tal y como se explica en el apartado 5 para evitar falsos positivos los resultados que se reportan han resultado significativamente diferentes en al menos un parámetro topológico además de haber generado al menos una red significativamente distinta en el NBS.

### 3.3 RESULTADOS EXPERIMENTO N°1

#### 3.3.1 Parámetros de comportamiento

Después de la sesión implícita ningún sujeto afirmó haber reconocido ninguna pista o información predictiva que les permitiese anticipar los estímulos objetivo durante la tarea.

Los valores que se indican son valores promedio  $\pm$  el error estándar de la media (SEM).

No existió para la precisión ningún efecto principal significativo para la condición ni efectos significativos para los grupos ( $F \leq 1.25$ ,  $p \geq .273$ ). Sin embargo hubo un efecto significativo para la sesión ( $F(1,30) = 5.62$ ,  $p = .024$ ).

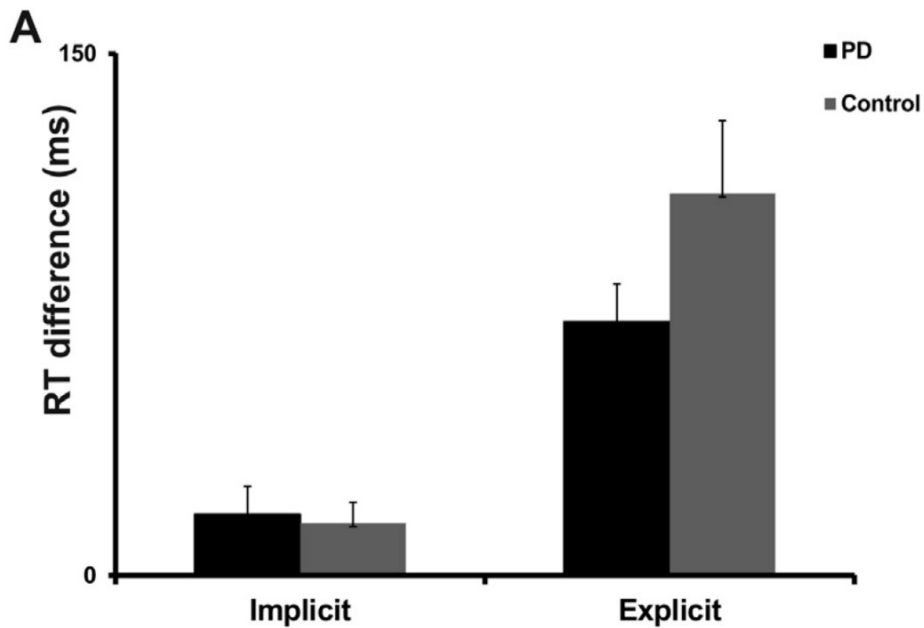
En la sesión implícita las precisiones promedio para los objetivos predichos ( $99 \pm .2$  y  $97 \pm 1.4$ , para controles y PD respectivamente) y aleatorios ( $99 \pm .4$  y  $96 \pm 2.0$ , para controles y PD respectivamente) fueron mayores que las precisiones promedio de los objetivos predichos ( $98 \pm .9$  y  $92 \pm 3.5$ , para controles y PD, respectivamente) y aleatorios ( $98 \pm .8$  y  $93 \pm 3.3$ , para controles y PD respectivamente) en la sesión explícita, posiblemente debido a los efectos de la fatiga acumulada a lo largo de todo el experimento o a los mayores requisitos de atención en la sesión explícita (atender a los objetivos además de a la secuencia predictiva), a pesar de que se supone que la sesión explícita debería facilitar la detección de los objetivos.

En los tiempos de reacción (RT) se detectó un efecto principal significativo para la condición ( $F(1,30) = 40.96$ ,  $p < .0001$ ) y la sesión ( $F(1,30) = 4.22$ ,  $p < .049$ ) y un efecto de interacción condición x sesión significativo ( $F(1,30) = 15.75$ ,  $p < .0001$ ).

Sin embargo el efecto del grupo no fue significativo ( $p = .485$ ) y no hubo interacciones significativas entre grupos ( $F \leq 1.05$ ,  $p \geq .314$ ). En la sesión implícita tanto los pacientes de PD como los controles obtuvieron tiempos de reacción más bajos para los objetivos predichos (RT promedio =  $371 \pm 16$  ms y  $394 \pm 29$  ms, para controles y PD respectivamente) que para los objetivos aleatorios (RT promedio =  $386 \pm 16$  ms y  $411 \pm 26$  ms, para controles y PD respectivamente,  $p \leq .038$ ). En la sesión explícita los pacientes de PD y los controles también obtuvieron tiempos de reacción más bajos para los objetivos predichos (RT promedio =  $342 \pm 26$  ms y  $383 \pm 26$  ms, para controles y PD respectivamente) que para los objetivos aleatorios (RT promedio  $452 \pm 25$  ms y  $456 \pm 32$ , para controles y PD respectivamente,  $p \leq .013$ ).

Además, las diferencias en el tiempo de reacción entre los objetivos predichos y aleatorios fueron mayores para la sesión explícita (diferencia de RT promedio =  $91 \pm 17$  ms) que para la sesión implícita (diferencia de RT promedio =

16 ± 5 ms,  $p < .0001$ ) a través de los dos grupos. En la siguiente figura se ilustra este resultado.



**Figura 33.** Comparación diferencia de tiempos de reacción promedio entre objetivos predichos y aleatorios para cada grupo y sesión. Experimento 1.

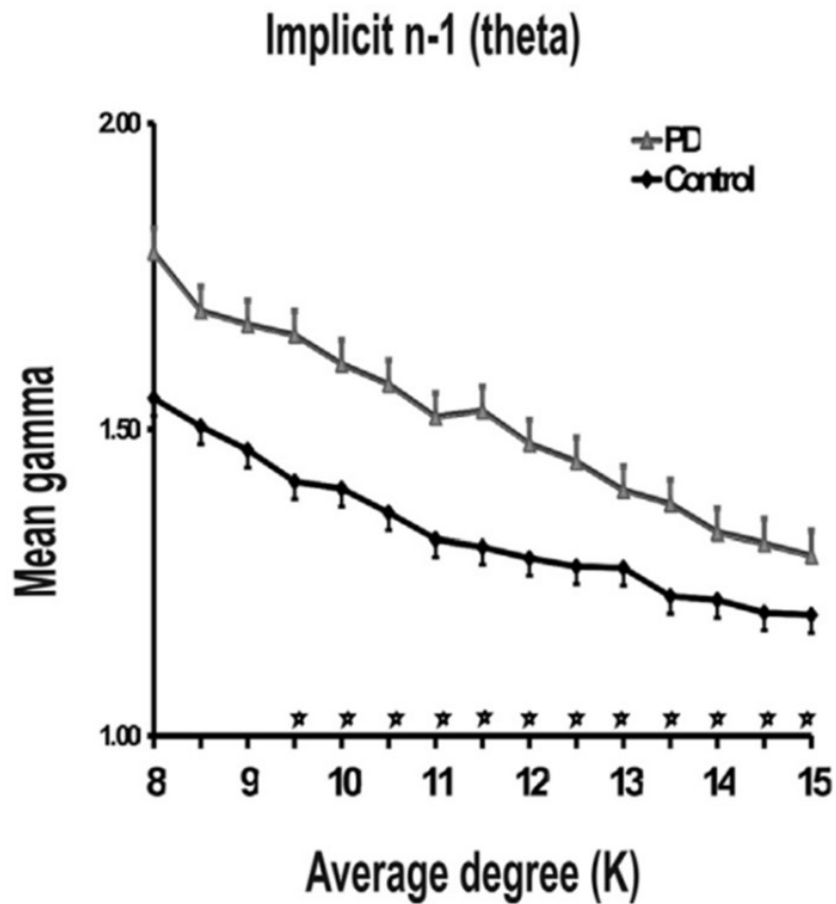
### 3.3.2 Conectividad funcional

Los valores que se muestran en las figuras son valores promedio ± el error estándar de la media (SEM), representado por las barras verticales.

#### Sesión implícita

En la sesión implícita se han encontrado valores significativamente más altos de  $\gamma$  en la banda theta en los pacientes de PD comparados con los controles. para las redes binarias asociadas con los grados (K) de 9.5 a 15 (12 valores de 15, indicados en la figura con asteriscos) ( $p < .05$ ), y también comparando los valores AUC (AUC promedio =  $10.6 \pm .4$  y  $9.3 \pm .3$ , para PD y controles respectivamente,  $p = .047$ ) durante la visualización de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1). En la siguiente figura se pueden observar los resultados mencionados.

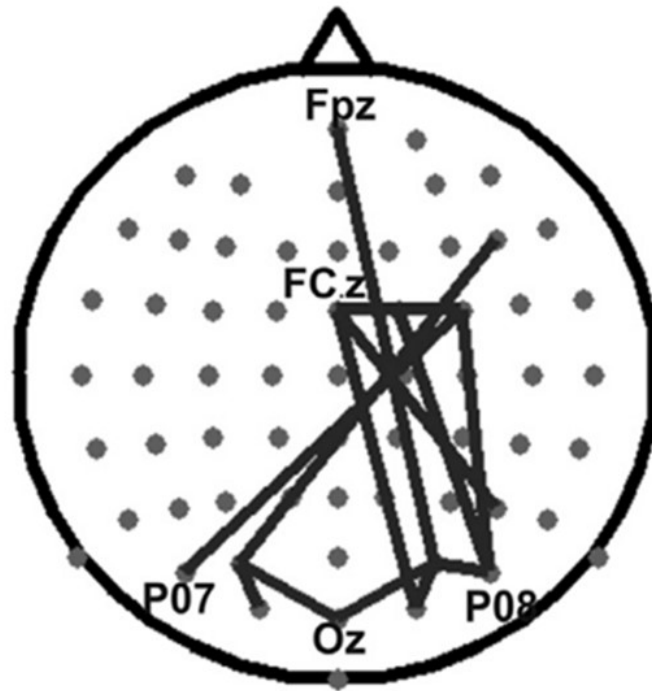




**Figura 34.** Evolución del valor y promedio para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1.

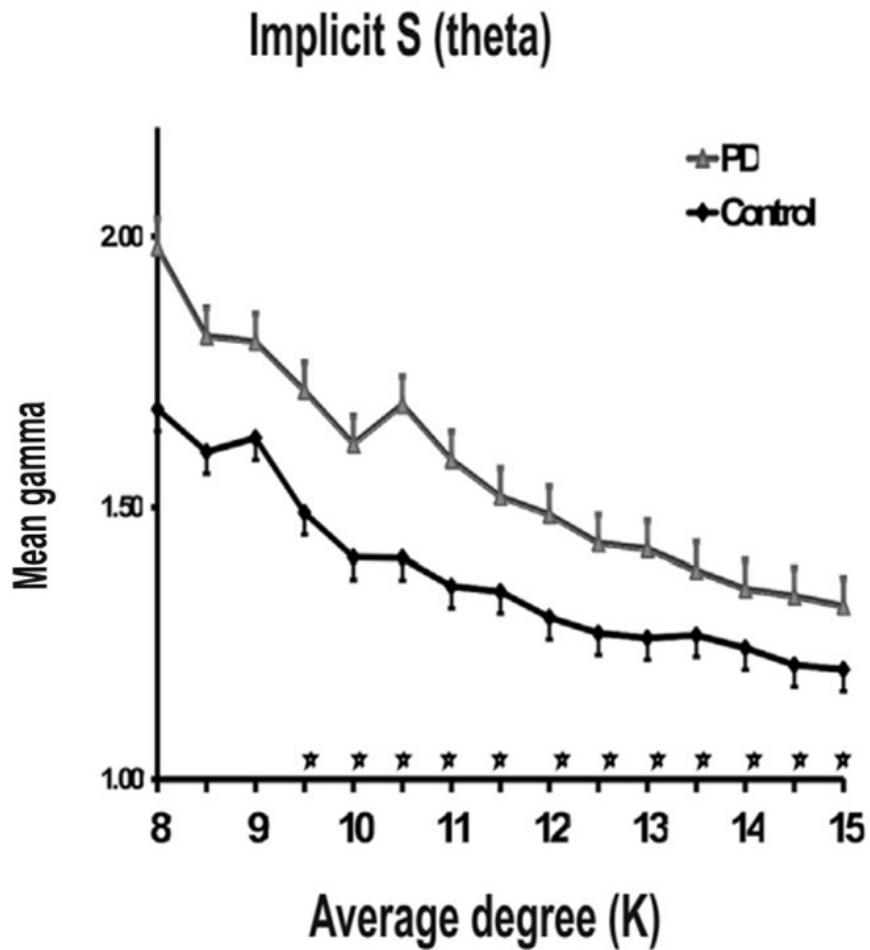
Además, el test NBS mostró que, comparados con los pacientes de PD los controles presentaron conexiones más fuertes entre las regiones frontales y parietales. En la siguiente figura se muestran dichas conexiones.

## Implicit n-1 (theta) (Controles > PD)



**Figura 35.** Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta según NBS. Sesión implícita. Experimento N°1.

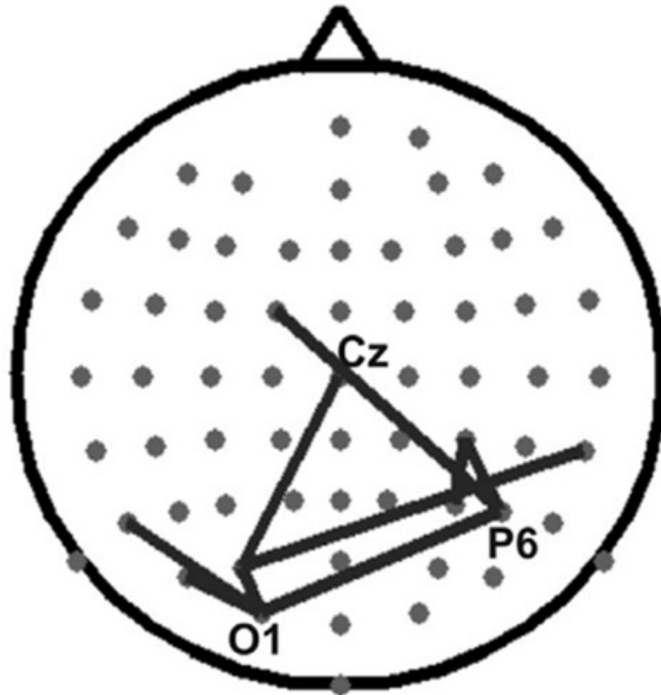
También se han encontrado en esta sesión diferencias significativas en los valores  $\gamma$  y para las redes binarias asociadas a los grados 9.5 a 15 (12 valores de 15, indicados en la figura con asteriscos) ( $p < .05$ ), y también comparando los valores AUC (AUC promedio =  $10.9 \pm .4$  y  $9.6 \pm .9$ , para PD y controles respectivamente) durante la visualización de los estímulos estándares (S). En la siguiente figura se puede observar este resultado.



**Figura 36.** Evolución del valor  $\gamma$  para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los estímulos estándar (S) en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1.

Además, el test NBS mostró conexiones más fuertes entre las regiones centrales, parietales y occipitales en los controles comparados con los pacientes de PD. En la siguiente figura se pueden observar las conexiones mencionadas.

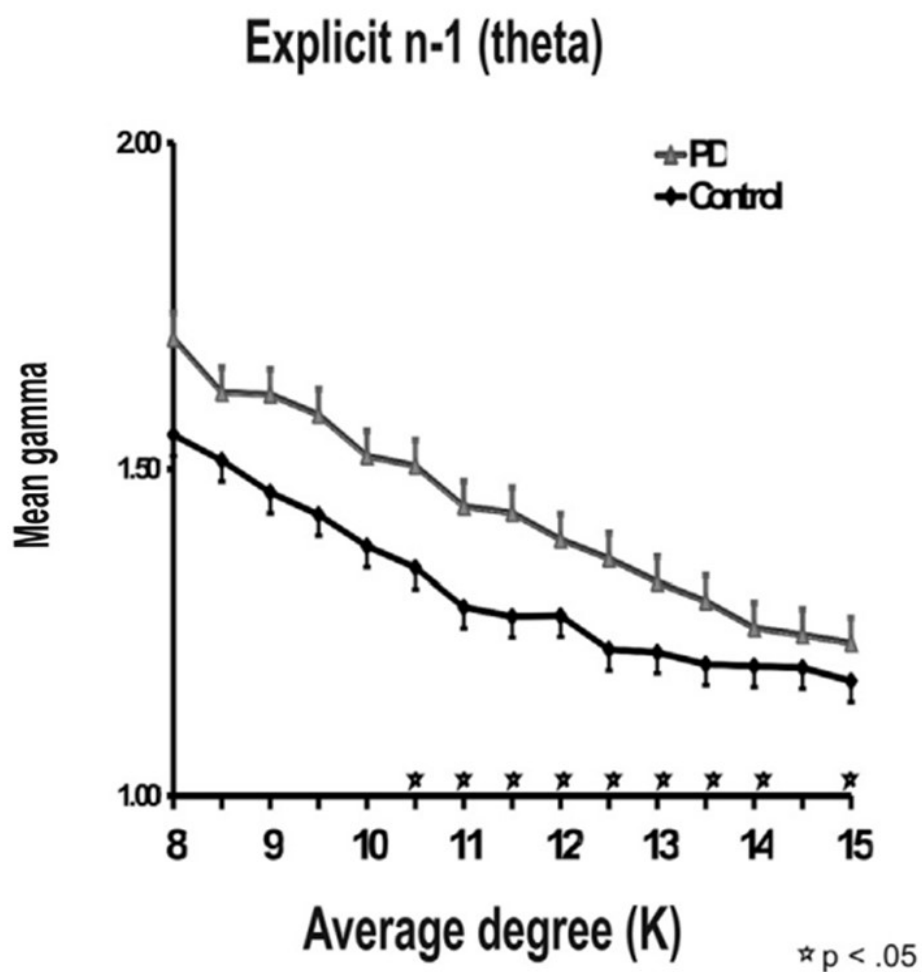
## Implicit S (theta) (Controles > PD)



**Figura 37.** Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los estímulos estándar (S) según NBS en la banda theta. Sesión implícita. Experimento N°1.

### Sesión explícita

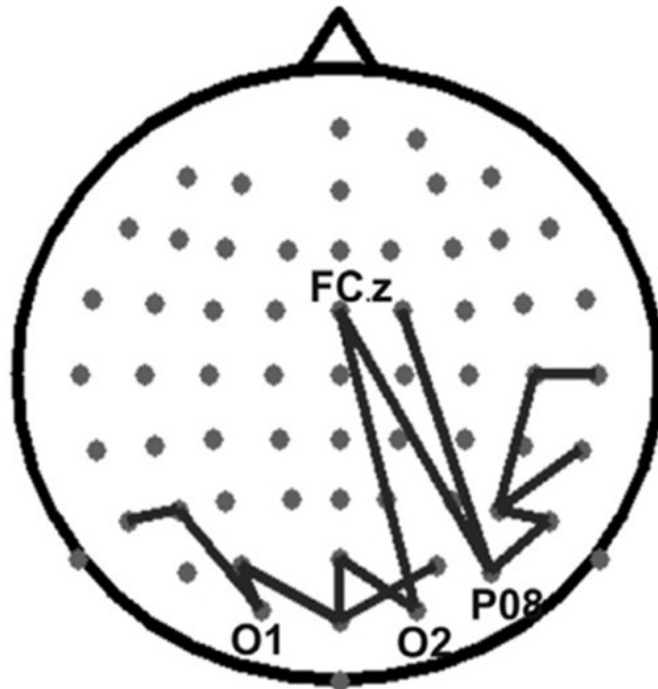
En la sesión explícita se han encontrado valores significativamente más altos de  $\gamma$  en la banda theta, en los pacientes de PD comparados con los controles para las redes binarias asociadas a los grados (K) de 10.5 a 14 (8 valores de 15, indicados en la figura con asteriscos) ( $p < .05$ ), y también para los valores AUC (AUC promedio =  $10.1 \pm .3$  y  $9.9 \pm .3$ , para PD y controles respectivamente,  $p = .025$ ) durante la visualización del último estímulo de la secuencia predictiva (n-1). En la siguiente figura se pueden observar los resultados mencionados.



**Figura 38.** Evolución del valor y promedio para pacientes de PD y controles a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda theta. Sesión explícita. Experimento N°1.

Además, el test NBS mostró conexiones más fuertes entre las regiones frontales, centrales y parietales en los controles comparados con los pacientes de PD. En la siguiente figura se pueden observar las conexiones mencionadas.

## Explicit n-1 (theta) (Controles > PD)



**Figura 39.** Conexiones significativamente más fuertes en los controles que en los pacientes de PD asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) según NBS en la banda theta. Sesión explícita. Experimento N°1.

### 3.4 DISCUSIÓN EXPERIMENTO N°1

#### 3.4.1 Hallazgos generales

Los resultados muestran que, a pesar de que ambos grupos han obtenido una mejora en el rendimiento de la tarea (tiempos de reacción menores) para los objetivos predichos comparados con los aleatorios en ambas sesiones (implícita y explícita), los pacientes de PD mostraron, también en ambas sesiones diferencias en la conectividad funcional durante el procesamiento de los últimos y más informativos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) detectadas a través del aumento del coeficiente de aglutinamiento normalizado en la banda theta, lo que implica una red en general más aglutinada que una aleatoria equivalente.

### **3.4.2 Mejora de tiempos de reacción en las sesiones explícita e implícita**

A pesar de no haber reconocido la secuencia en la sesión implícita, tanto pacientes como controles obtuvieron tiempos de reacción más bajos para los estímulos predichos frente a los aleatorios en ambas sesiones. La mejora observada fue mayor en la sesión explícita que en la implícita.

Estos hallazgos en el rendimiento de la tarea replican resultados anteriores obtenidos empleando el mismo paradigma experimental con adultos jóvenes (Fogelson y Fernández del Olmo, 2013). El hecho de que se haya observado una diferencia significativa en los tiempos de reacción entre los dos tipos de objetivos sugiere que los sujetos no sólo detectan la secuencia predictiva implícitamente, sino que además también pueden utilizarla para anticipar los estímulos objetivos, a pesar de que esta mejora en la detección sea inferior que cuando se realiza el experimento de manera explícita.

Esto concuerda con la evidencia de que el conocimiento adquirido de manera implícita puede ser empleado de manera automática en determinadas tareas para mejorar su rendimiento (Lewicki et al., 1988). En el presente estudio no se han encontrado diferencias significativas de rendimiento entre los pacientes de PD y los controles, sugiriendo que los pacientes de PD fueron capaces de realizar la tarea experimental con normalidad.

Este resultado se halla en consonancia con otros estudios de la literatura centrados en estos pacientes empleando la versión explícita del paradigma experimental utilizado (Fogelson et al., 2011, 2013) y otras tareas predictivas visuales y auditivas (te Woerd et al., 2014, 2017), mostrando beneficios similares en los tiempos de reacción tanto en pacientes como en controles cuando extraen la información de las pistas contextuales que se disponen en los experimentos. Todo esto sugiere que los tiempos de reacción en este tipo de tareas de identificación y elección de estímulos visuales con información contextual local podrían no ser medidas sensibles a las diferencias que los pacientes de PD pudieran presentar en éstas con respecto a los controles sanos.

### **3.4.3 Conectividad funcional durante el procesamiento contextual explícito e implícito**

Los pacientes de PD presentaron cambios en la conectividad funcional en comparación con los controles tanto en la sesión implícita como en la explícita. En ambas sesiones los pacientes mostraron valores más altos del parámetro  $\gamma$  para el último estímulo de la secuencia predictiva ( $n-1$ ) para la banda theta.  $\gamma$  es el coeficiente de aglutinamiento normalizado y es una medida de la conectividad entre nodos vecinos, por lo tanto de la integración local de la red. Estos incrementos de  $\gamma$

observados en los pacientes de PD sugieren la presencia de conexiones funcionales más estructuradas dentro de las redes asociadas con el procesamiento de la información contextual. Esta mayor integración local en los pacientes de PD puede ser también debida a mecanismos compensadores de las redes fronto parietales originados por la conexión deficiente con los ganglios basales (Brown y Marsden, 1990; Utianski et al., 2016).

La mayor integración local durante la visualización del último estímulo de la secuencia predictiva (n-1) en la sesión explícita concuerda con los resultados de un estudio previo que empleó una versión lateralizada del mismo paradigma experimental (Fogelson et al., 2013). En el presente estudio se han encontrado también hallazgos similares en la sesión implícita para este tipo de estímulos (n-1). En general, la mayor integración local encontrada en los pacientes de PD está también en la línea de otro estudio con EEG en pacientes de PD sin trastornos cognitivos reconocidos, mostrando estos últimos mayores coeficientes de aglutinamiento y rutas mínimas promedio en comparación con controles sanos en varias bandas de frecuencia, aunque estos experimentos se llevaron a cabo en reposo y no durante la realización de una tarea como es el caso del presente experimento. (Utianski et al., 2016). Otros estudios electro fisiológicos también han mostrado un incremento en el acoplamiento dentro de las redes cortico - corticales y cortico – subcorticales en las bandas theta, alpha y beta (Palmer et al., 2010; Litvak et al., 2011; Silberstein et al., 2005; Stam et al., 2010; Stoffers et al., 2008).

Sin embargo los resultados obtenidos en el experimento están en desacuerdo con otros estudios de conectividad funcional empleando teoría de grafos y fMRI (Cao et al., 2011; Skidmore et al., 2011; Tinaz et al., 2016) y MEG (Olde Dubbelink et al., 2014), los cuales han mostrado reducciones en la integración local, eficiencia y grado de conectividad en los pacientes de PD, aunque en reposo. En este experimento se ha evaluado la conectividad funcional del EEG en una tarea cognitiva y, según lo que se ha podido averiguar éste es el primer estudio que compara el aprendizaje implícito y el explícito en pacientes de PD comparados con controles sanos mediante esta técnica.

Las alteraciones observadas en la conectividad funcional relativas al procesamiento de los últimos y más informativos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) fueron asociados con conexiones de largo alcance más débiles entre las regiones frontal, central y parietal, sugiriendo que los déficits observados en el procesamiento contextual de los pacientes de PD podrían deberse a interacciones deficientes entre regiones corticales y probablemente propiciadas por bucles frontales excesivamente aglutinados, por lo que la información no se podría procesar y transmitir adecuadamente dentro de las redes frontales asociadas con el procesamiento “top – down” (Fogelson et al., 2006, 2013; Litvak et al., 2011).

Además, los hallazgos de este experimento sugieren que los problemas en las redes corticales de los pacientes de PD son más pronunciados durante el procesamiento del estímulo más relevante para la integración y posterior empleo de la información contextual, una función que ha demostrado involucrar a las redes frontales “top – down” (Fogelson et al., 2009a, 2009b, 2011; Fuster, 2009; Mesulam, 2012). Además se ha encontrado también que en la sesión implícita, los pacientes



de PD mostraron valores más elevados de  $\gamma$  en la banda theta durante el procesamiento de los estímulos estándar (S), comparados con los controles y que estos cambios estuvieron relacionados con conexiones funcionales más débiles en los pacientes de PD entre las regiones parietal, occipital y central, sugiriendo cambios en las redes relacionadas con los procesos de atención.

Las diferencias entre los pacientes de PD y controles sanos de edades similares en las propiedades de las redes corticales al realizar el experimento se observaron en la banda theta. Se piensa que la sincronización en esta banda de frecuencias está relacionada con procesos cognitivos que involucran redes de control “top – down” (Buzsáki y Dragunh, 2004; von Stein y Sarnthein, 2000; Wang, 2010), y la red frontal – parietal (Sauseng et al., 2005). Las oscilaciones de baja frecuencia, como las de la banda theta se han asociado con las oscilaciones neuronales provocadas por estímulos relevantes dentro de una tarea (Lakatos, 2008), y con mecanismos de anticipación (Stefanics et al., 2010), para facilitar el rendimiento.

La banda theta ha sido relacionada con la atención, con el procesamiento del contexto mental interno (Sauseng et al., 2005; von Stein y Sarnthein, 2000) y con la organización de múltiples elementos en la memoria de trabajo (Raghavachari et al., 2001). Esto último tiene un interés particular en la interpretación de los resultados, ya que sugiere que los cambios específicos en las redes corticales funcionales observadas durante el procesamiento de los estímulos (n-1) en los pacientes de PD están asociados con déficits en la traducción y manipulación de la información contextual proporcionada por la secuencia predictiva en la memoria de trabajo (Fogelson et al., 2011). Los problemas en la transmisión de información a través de los circuitos fronto – estriados, particularmente el bucle prefrontal dorsolateral (Brown y Marsden, 1990; Cools et al., 2001; Lewis et al., 2003a, 2003b, 2005; Sawamoto et al., 2008; Taylor y Saint – Cyr, 1995) han sido relacionados con la manifestación de los déficits en las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo que presentan los pacientes de PD,

Estudios recientes empleando fMRI (Lebedev et al., 2014) y EEG (Teramoto et al., 2016) han mostrado también que las funciones ejecutivas están asociadas con la conectividad funcional en reposo registrada entre las regiones corticales frontal y parietal en los pacientes de PD. Por lo tanto los hallazgos del presente estudio soportan esto, y ponen específicamente de manifiesto las diferencias funcionales relacionadas con el procesamiento contextual en los pacientes, lo cual puede estar asociado con déficits en la transmisión de la información predictiva a través de las redes frontales. El lóbulo frontal ha sido también relacionado con el aprendizaje motor implícito, aprendizaje de secuencias y “contextual cueing” o facilitación contextual (Gomez Beldarrain et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1996; Pollmann y Manginelli, 2009; Robertson et al. 2001), y el presente estudio sugiere que el aprendizaje implícito está también asociado con redes de las regiones frontales, centrales y parietales.



# **CAPÍTULO 4**

*EXPERIMENTO N°2 “Athletes versus  
video game players: a predictive  
processing study”*



## 4.1 INTRODUCCIÓN EXPERIMENTO N°2

Existe un cuerpo de conocimiento creciente demostrando que el uso de videojuegos tiene un efecto positivo en tareas que requieren atención top-down, mejorando las capacidades de atención y permitiendo a los jugadores de videojuegos asignar recursos de atención de manera más flexible (Green y Bavelier, 2003, 2012; Mishra et al., 2011). Estos hallazgos han sido obtenidos tanto comparando jugadores de videojuegos experimentados con no jugadores (Connolly et al., 2012; Green y Bavelier, 2003; Mishra et al., 2011; Moiala et al., 2017) como sometiendo a un período de juego breve a no jugadores comparando el antes y el después (Green y Bavelier, 2003; Voss et al., 2012; Wu et al., 2012). Además estos estudios han demostrado que los beneficios cognitivos son mayores para los jugadores de videojuegos de acción o de disparos en primera persona, los cuales requieren que éstos realicen predicciones rápidas constantemente acerca de eventos futuros (Green y Bavelier, 2012; Wu et al., 2012).

Estudios paralelos con deportistas profesionales han demostrado que estos individuos muestran mejoras cognitivas tanto relacionadas con sus deportes como generalizadas (Chaddock et al., 2011; Furley y Memmert, 2010; Nakata et al., 2010). De este modo los deportistas han demostrado tener habilidades psicomotoras mejoradas así como una habilidad avanzada para extraer pistas de un entorno rápidamente cambiante y actuar en consecuencia comparados con no deportistas (Agloti et al., 2008; Di Ruso et al., 2006; Hatfield et al., 2004; Iwadate et al., 2005; Nakamoto y Mori, 2008), específicamente en deportes que requieren una rápida toma de decisiones (Nakata et al., 2010). Por ejemplo los jugadores de baloncesto de élite han demostrado tener una habilidad superior para predecir el éxito de los tiros libres a canasta mediante su observación, lo cual puede estar relacionado con el ajuste fino de los mecanismos anticipatorios (Agloti et al., 2008).

En general existe evidencia para sugerir que la práctica diaria extensa tanto de actividad física como de video juegos, específicamente aquéllos que requieren una rápida toma de decisiones pueden introducir mejoras cognitivas en un amplio rango de tareas (Moiala et al., 2017; Nakata et al., 2010). Sin embargo, los mecanismos subyacentes a estas mejoras aún no se conocen.

En el presente estudio el objetivo ha sido evaluar el procesamiento de información contextual predictiva en jugadores de videojuegos experimentados y en dos grupos de deportistas profesionales: un grupo que confía en su habilidad de extracción de información para guiar su comportamiento durante el juego (jugadores de baloncesto), mientras que el rendimiento atlético del otro grupo no depende de una utilización constante de pistas para realizar decisiones en un tiempo limitado (por ejemplo nadadores).

Se ha querido investigar si los efectos combinados de la práctica continua de deportes que requieren tanto un alto nivel de forma física como de toma dinámica de decisiones (jugadores de baloncesto) resultarían en un rendimiento mejorado comparado con la práctica regular de, tanto ejercicio (jugadores de deportes individuales) como videojuegos que requieren de la toma dinámica de

decisiones sin la práctica de ejercicio (jugadores de videojuegos de acción). En lo que respecta a lo que se ha podido conocer este es el primer estudio comparando directamente las habilidades cognitivas “top-down” de jugadores profesionales de baloncesto con jugadores de videojuegos experimentados, ya que ambos pueden tener habilidades superiores en la extracción dinámica segundo a segundo de información y en la toma de decisiones rápidas.

Se ha estudiado la función cognitiva relativa a la habilidad para procesar información contextual, un componente crucial de la memoria de trabajo (Cohen y Servan-Schreiber, 1992). El procesamiento contextual permite la extracción de información relevante desde el entorno para facilitar la selección de respuestas apropiadas específicas de la tarea. El control top-down involucra la actualización y el mantenimiento de la información relevante de una tarea en una forma en que puede ser usada para seleccionar o ejecutar las respuestas apropiadas (Barch et al., 1997; Cohen y Servan-Schreiber, 1992).

En el presente estudio los sujetos realizaron dos sesiones con el paradigma experimental descrito en el segundo capítulo, una con la denominada serie abstracta del sub apartado 1.1 y otra con la serie de imágenes reales explicada en el 1.2. La serie abstracta consistente en triángulos carece de significado propio, a parte del impuesto por la configuración del experimento, mientras que en las imágenes relacionadas con el baloncesto cada imagen tiene significado por sí misma y puede ser fácilmente identificada como una situación de la vida real, la cual es específica del baloncesto. De esta manera se puede evaluar si las diferencias observadas son específicas de los estímulos representativos de la práctica deportiva (baloncesto), o se generalizan (estímulos abstractos).

Para investigar más en profundidad los mecanismos subyacentes al procesamiento de la información contextual predictiva en deportistas profesionales y jugadores de videojuegos, se ha examinado la conectividad funcional. Los estudios de conectividad funcional en jugadores de videojuegos se han realizado sobre todo empleando fMRI, mostrando una mejora en el reclutamiento de las redes top – down (Moisala et al., 2017; Voss et al., 2012) y coeficientes de aglutinamiento y eficiencia global incrementada (Gong et al., 2016) en los jugadores de videojuegos comparados con no jugadores. También se ha encontrado una conectividad funcional mejorada en deportistas de élite comparados con principiantes usando fMRI (Raichlen et al., 2016; Tan et al., 2017) y EEG (Wolf et al., 2015).

Por lo tanto el propósito de este estudio ha sido investigar si el procesamiento contextual predictivo varía o no entre jugadores profesionales de baloncesto, jugadores de videojuegos experimentados y deportistas profesionales de deportes individuales cuyo rendimiento no depende de la toma de decisiones constante en un tiempo limitado. Para esto se han analizado medidas de comportamiento y conectividad funcional para investigar las redes de atención top-down.

## **4.2 MÉTODOS EXPERIMENTO N°2**

### **4.2.1 Sujetos participantes**

Para el grupo de jugadores de baloncesto fueron reclutados trece sujetos (media de edad  $\pm$  error estándar =  $23.2 \pm 0.9$  años), todos hombres con entre 7 y 17 años de experiencia.

Para el grupo de jugadores de videojuegos fueron reclutados doce sujetos (media de edad  $\pm$  error estándar =  $24.3 \pm 1$  años), 11 hombres y una mujer con entre 7 y 16 años de experiencia.

Para el grupo de jugadores de deportes individuales fueron reclutados doce sujetos (media de edad  $\pm$  error estándar =  $23 \pm 1.5$  años), 11 hombres y una mujer con entre 6 y 13 años de experiencia: siete nadadores, dos deportistas de wushu de exhibición, 1 remero, un triatleta y un patinador.

Todos los sujetos practicaban como mínimo 3 ó 4 horas al día en los deportes o videojuegos, y todos los deportistas habían participado en campeonatos de nivel nacional. Los jugadores de deportes individuales no tenían experiencia en baloncesto o en otros deportes con toma de decisiones rápidas. Los jugadores de videojuegos no habían practicado deporte ni los deportistas jugado a videojuegos hasta la fecha de los experimentos. Los jugadores de videojuegos tenían experiencia en juegos de acción, sobre todo de disparos en primera persona.

Todos los individuos presentaban agudeza visual normal, habiéndose corregido si menester y no presentaban historial neurológico ni psiquiátrico en el momento de los experimentos. El comité de ética local ha aprobado el estudio.

### **4.2.2 Tareas experimentales**

Los sujetos se ubicaron de la manera descrita en el sub apartado 2.2 del segundo capítulo. Los estímulos se presentaron en el centro del campo visual empleando el software E – prime, descrito en el sub apartado 1.4 del segundo capítulo. Se les pidió que se fijasen en el centro de la pantalla durante el registro, ya que en esa posición aparecen todos los estímulos.

Se ha empleado el descrito como paradigma base en el sub apartado 1.1 del segundo capítulo. Cada sujeto realizó dos sesiones: una sesión con la serie abstracta de triángulos equiláteros y otra con la de imágenes reales relacionadas con el baloncesto, ambas descritas en los sub apartados 1.2 y 1.3 del segundo capítulo respectivamente. Con el fin de evitar efectos de condicionamiento, la primera tarea a realizar fue alternada entre los sujetos.

Cada sesión ha consistido en 10 bloques diferentes mostrados en orden aleatorio, con una duración aproximada de 1.6 minutos cada uno y concluidos por un objetivo (P o R). Cada bloque ha consistido en 6 secuencias aleatorias de entre 3 y 8 estándares (S) precediendo al objetivo (R); y otras 6 secuencias también aleatorias de entre 3 y 8 estímulos conteniendo estándares (S), la secuencia predictiva (n-3, n-2, n-1) y el objetivo (P), totalizando 78 estímulos: 12 objetivos y 22 estándares de cada tipo. Por lo tanto en cada sesión se han mostrado 120 estímulos objetivo para poder tener un número suficiente de épocas en el análisis (Duncan et al., 2009), pudiendo seleccionar las menos afectadas por artefactos.

Antes de iniciar el experimento se llevó a cabo con cada sujeto un breve entrenamiento con la primera sesión asignada para asegurarse de que los sujetos eran capaces de detectar el objetivo. Después se les mostró la secuencia predictiva y se les explicó que ésta siempre precede a la aparición del objetivo aunque éstos también pueden aparecer aleatoriamente a lo largo del bloque.

Se les pidió entonces que presionasen el botón al visualizar los estímulos objetivo, que prestasen atención a la secuencia predictiva y que evitasen efectuar respuestas prematuras. Antes de comenzar la segunda sesión los sujetos realizaron otra breve sesión de entrenamiento con la misma.

#### **4.2.3 Análisis de los datos**

Los tiempos de reacción fueron registrados empleando el software E – prime, descrito en el sub apartado 1.4 del segundo capítulo. El EEG fue registrado utilizando el montaje de 64 electrodos de Ag-AgCl con el sistema ActiveTwo (Biosemi, The Netherlands) descrito en el sub apartado 2.1 del segundo capítulo. Las señales fueron amplificadas y digitalizadas a 512 Hz. El proceso de limpieza se ha realizado tal y como se describe en el sub apartado 3.4 del segundo capítulo, eliminando las épocas con respuestas inadecuadas (prematuras y olvidos). Para cada tipo de estímulo estudiado, el proceso de limpieza produjo como mínimo 18 épocas útiles para el análisis.

En vista de los resultados de un estudio previo empleando potenciales relativos a eventos (Fogelson, 2012), en este experimento se ha propuesto estudiar por separado dos ventanas temporales diferentes introducidas en el sub apartado 1.7 del primer capítulo: para los dos tipos de objetivos (predichos, P y aleatorios, R) se ha analizado una ventana temporal temprana (100 – 300 ms después de la aparición del estímulo), asociada a la atención y procesamiento de los estímulos en la corteza visual. Para la secuencia predictiva (n-1, n-2, n-3) y para los estímulos estándares (S) (sub apartado 1.1 del segundo capítulo) se ha analizado una ventana temporal tardía (300 – 600 ms después de la aparición del estímulo), relacionada con la identificación y clasificación del tipo de estímulo. Se han analizado las bandas theta, alpha y beta (sub apartado 3.5 del segundo capítulo).



El algoritmo de medida de la conectividad funcional elegido ha sido “synchronization likelihood” cuyo detalle y parámetros empleados pueden consultarse en el sub apartado 3.8 y en el 4.4 del segundo capítulo. Ésta se calculó utilizando la densidad normal de corriente, explicado en el sub apartado 3.6 del segundo capítulo.

#### **4.2.4 Cálculo de los parámetros de teoría de grafos**

En este experimento, a partir de los grafos generados con las relaciones de conectividad funcional en cada tipo de estímulo estudiado se han obtenido el coeficiente de aglutinamiento promedio (mcc) y el camino mínimo promedio (mpl) (sub apartado 3.9 del segundo capítulo).

#### **4.2.5 Análisis estadístico**

Para el análisis de la precisión, definida como el número de respuestas válidas entre el número total de estímulos objetivo (P y R) se han empleado test de Mann – Whitney (sub apartado 5.2 del segundo capítulo) para comparar sus medianas en cada sesión (imágenes abstractas, imágenes realistas de baloncesto), ya que esta variable no superó las pruebas de normalidad.

Para comparar los tiempos de reacción de los estímulos objetivo (P y R) entre grupos se ha realizado un ANOVA (sub apartado 5.1 del segundo capítulo) de medidas repetidas con los factores inter grupos condición (objetivos predichos, objetivos aleatorios) y sesión (estímulos abstractos, estímulos de baloncesto), y los grupos experimentales (BP, IA, VG) como factores entre grupos

Los parámetros topológicos se han comparado empleando el método de binarización en 15 grados promedios descrito en el sub apartado 5.3 del segundo capítulo. Cabe destacar que, debido a que las distribuciones de las áreas bajo la curva no cumplieron los test de normalidad, se emplearon test no paramétricos equivalentes; comparando las medianas utilizando el test de Mann Whitney para evaluar las diferencias entre grupos en cada tipo de estímulo.

El NBS fue empleado para comparar los componentes de conexiones significativamente diferentes en los grafos de conectividad entre los grupos, se han realizado dos test de una cola para cada pareja distinta de grupos (BP > VG, BP < VG; BP > IA, BP < IA, VG > IA; VG < IA). La descripción de este algoritmo se puede encontrar en el sub apartado 5.4 del segundo capítulo.

Además se recuerda que, tal y como se explica en el apartado 5 para evitar falsos positivos los resultados que se reportan han resultado significativamente diferentes en al menos un parámetro topológico además de haber generado al menos una red significativamente distinta en el NBS.

## 4.3 RESULTADOS EXPERIMENTO N°2

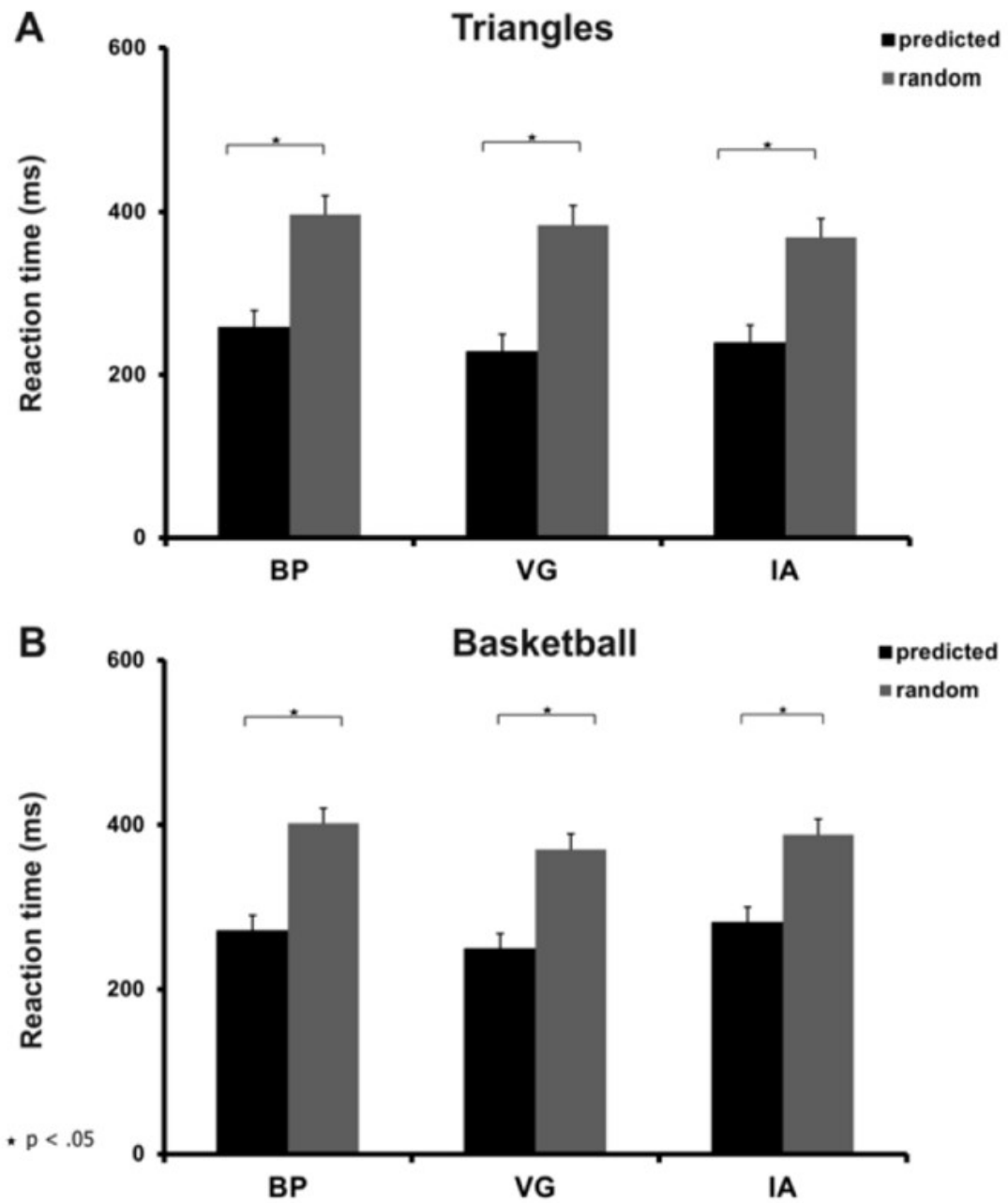
### 4.3.1 Parámetros de comportamiento

Los valores que se indican son valores promedio  $\pm$  el error estándar de la media (SEM).

No se ha encontrado ninguna diferencia significativa de precisión entre los grupos a través de las sesiones y condiciones ( $p \geq .101$ ). La precisión global promedio ha sido  $99.2 \pm .3 \%$ ,  $99.3 \pm .3\%$  y  $98 \pm .3 \%$  para los jugadores de baloncesto (BP), jugadores de videojuegos (VG), y jugadores de deportes individuales (IA), respectivamente.

Para los tiempos de reacción (RT) se ha encontrado un efecto principal para la condición ( $F(1,34) = 146,24$ ,  $p < .0001$ ) y para la sesión ( $F(1,34) = 4.21$ ,  $p = .048$ ). Sin embargo no hubo efecto significativo entre grupos, ni tampoco de grupo ( $p = .601$ ). En la sesión de triángulos, los RT para los objetivos predichos (RT promedio =  $258 \pm 21$  ms,  $228 \pm 22$  ms,  $239 \pm 22$  ms, para BP, VG e IA, respectivamente) fueron inferiores a los RT para los objetivos aleatorios (RT promedio =  $397 \pm 23$  ms,  $384 \pm 24$  ms,  $369 \pm 23$  ms, para BP, VG e IA, respectivamente).

Para la sesión de imágenes de baloncesto los RT para los objetivos predichos (RT promedio =  $271 \pm 19$  ms,  $249 \pm 19$  ms,  $281 \pm 19$  ms, para BP, VG e IA, respectivamente) fueron también inferiores a los RT para los objetivos aleatorios (RT promedio =  $402 \pm 18$  ms,  $370 \pm 19$  ms,  $388 \pm 19$  ms, para BP, VG e IA respectivamente). El promedio global de los RT para la sesión de estímulos abstractos fue menor que el de la sesión de estímulos de baloncesto, consistente en imágenes más complejas. En la siguiente figura se pueden observar las comparaciones entre tiempos de reacción.



**Figura 40.** Comparación tiempos de reacción entre los grupos de los estímulos objetivo predichos y aleatorios en ambas sesiones. Experimento N°2.

### 4.3.2 Conectividad funcional

Los valores que se muestran en las figuras son valores promedio  $\pm$  el error estándar de la media (SEM), representado por las barras verticales.

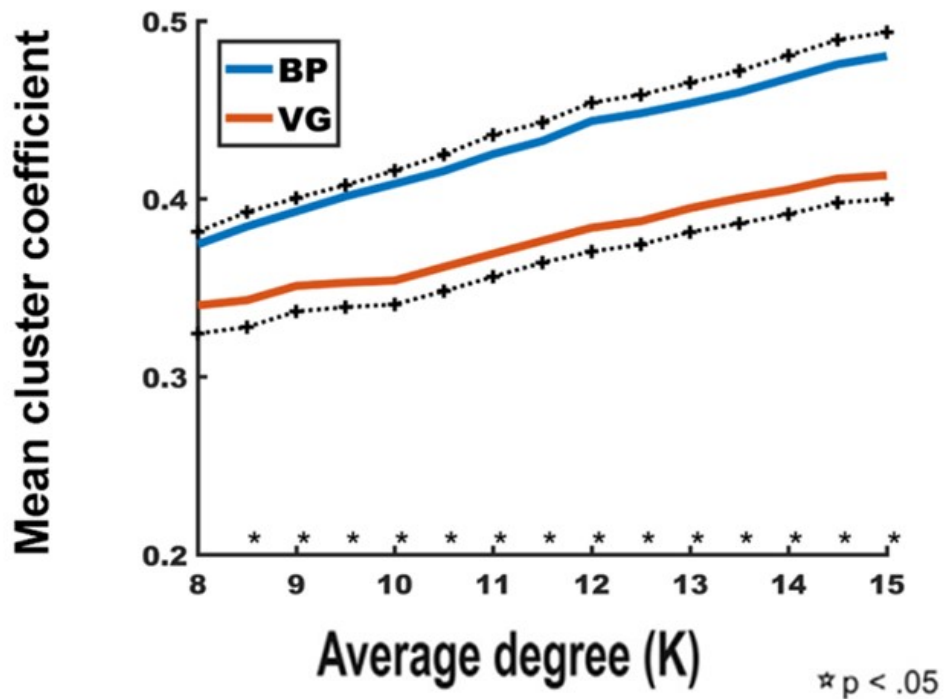
#### **Ventana temporal 100 – 300 ms post estímulo**

En la ventana asociada con la identificación y clasificación del tipo de estímulo todos los resultados se han hallado en la sesión de imágenes abstractas (triángulos equiláteros).

Se observaron valores significativamente más altos de mcc en la banda theta en los BP comparados con los VG para las redes binarias asociadas con los grados (K) de 8.5 a 15 ( $p < .05$ ) (14 valores de 15, indicados en la figura con asteriscos), y también comparando los valores AUC (AUC promedio =  $3.01 \pm .07$  y  $2.63 \pm .09$ , para BP y VG, respectivamente,  $p = .003$ ) durante la visualización de los objetivos aleatorios (R). En la siguiente figura se muestran estos resultados.

100 - 300 ms

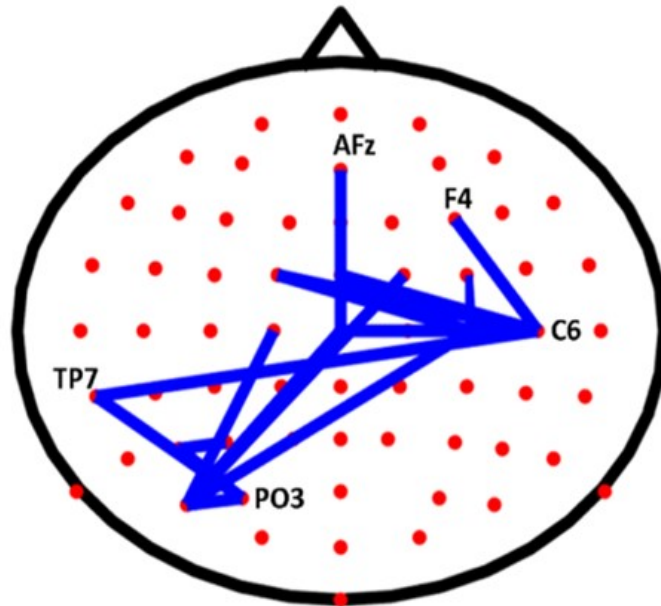
### Triangles random (theta)



**Figura 41.** Evolución del valor del mcc para jugadores de baloncesto y jugadores de videojuegos a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los estímulos objetivo aleatorios (R) en la banda theta. Sesión de estímulos abstractos. Ventana 100 – 300 ms. Experimento N°2.

Además, el test NBS mostró que, en comparación con los VG, los BP presentaron conexiones más fuertes entre las regiones frontales, temporales y parietales. En la siguiente figura se muestran dichas conexiones.

## Triangles random (theta) (BP > VG)



**Figura 42.** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de baloncesto que en los jugadores de videojuegos asociadas con el procesamiento de los estímulos objetivo aleatorios (R) según NBS en la banda theta. Sesión de estímulos abstractos. Ventana 100 – 300 ms. Experimento N°2.

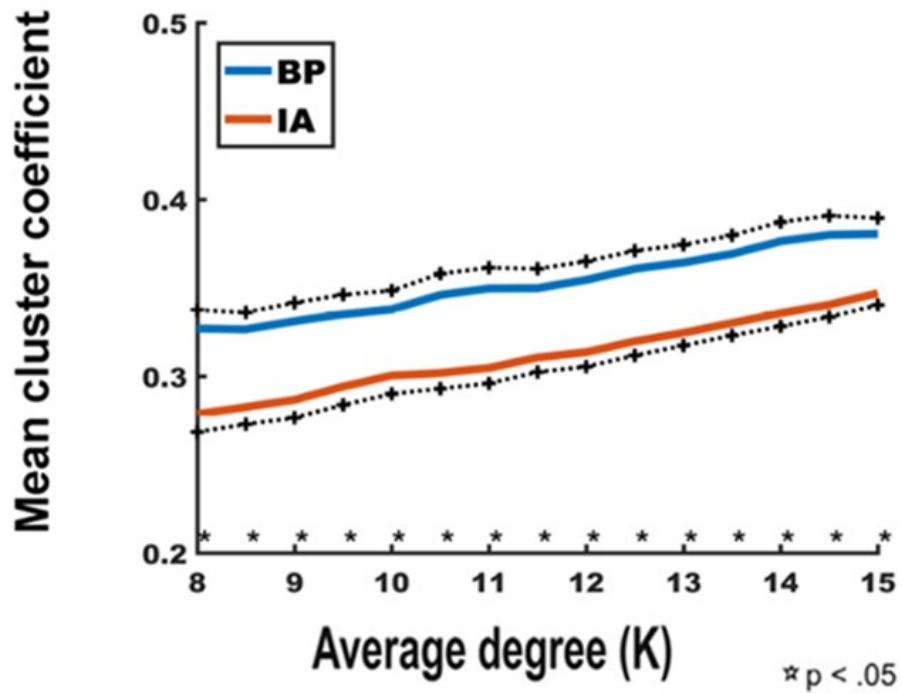
### Ventana temporal 300 – 600 ms post estímulo

En la ventana asociada con la identificación y clasificación del tipo de estímulo todos los resultados se han hallado en la sesión de imágenes realistas relacionadas con el baloncesto.

Se observaron valores significativamente más altos de mcc en la banda alpha en los BP comparados con los IA para las redes binarias asociadas con todos los grados (K) empleados (indicados en la figura con asteriscos) ( $p < .05$ ), y también comparando los valores AUC (AUC promedio =  $2.72 \pm .17$  y  $2.25 \pm .06$ , para los VG e IA, respectivamente,  $p = .017$ ) durante la visualización de los segundos estímulos de la secuencia predictiva (n-2). En la siguiente figura se pueden observar los resultados mencionados.

300 - 600 ms

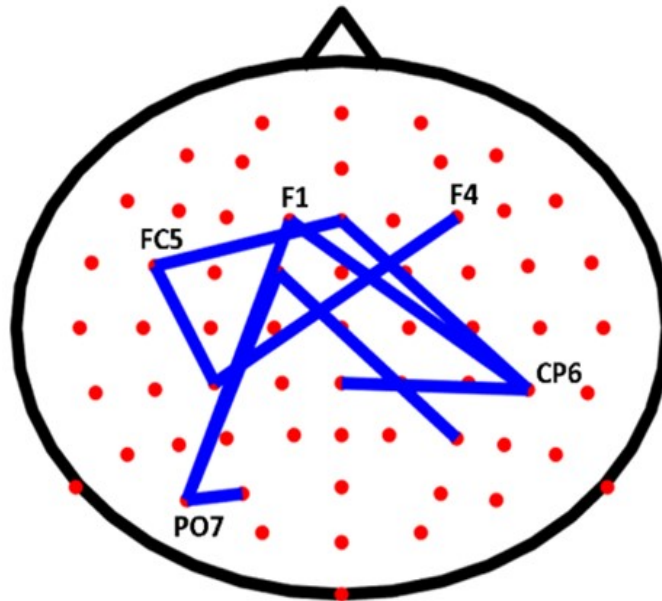
Basketball n-2 (alpha)



**Figura 43.** Evolución del valor del mcc para jugadores de baloncesto y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los segundos estímulos de la secuencia predictiva (n-2) en la banda alpha. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

Además, el NBS mostró conexiones significativamente más fuertes entre las regiones frontales y parietales en los BP comparados con los IA. En la siguiente figura se pueden observar las conexiones mencionadas.

## Basketball n-2 (alpha) (BP > IA)



**Figura 44.** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de baloncesto que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los segundos estímulos de la secuencia predictiva (n-2) según NBS en la banda alfa. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

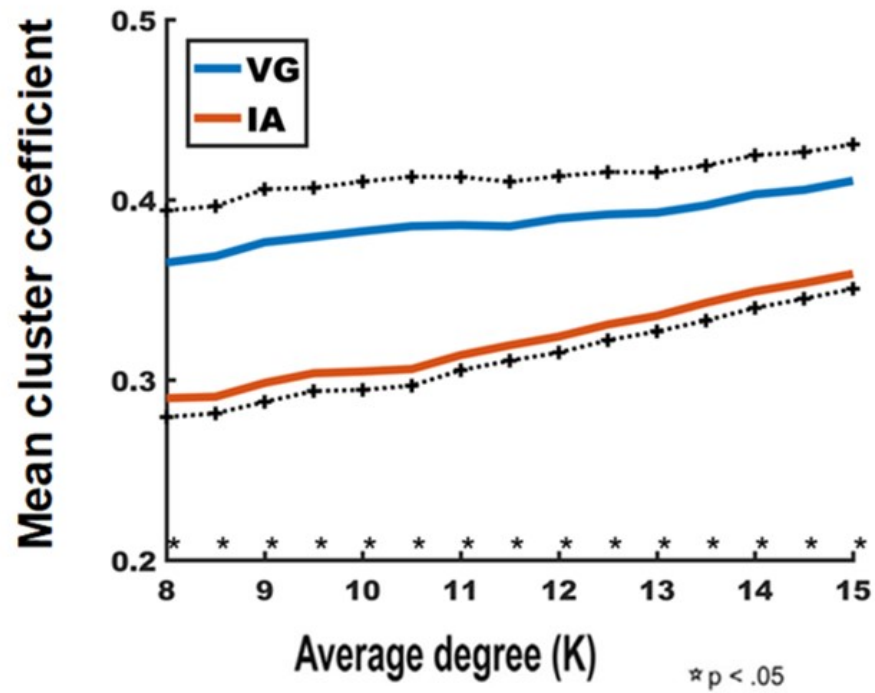
Así mismo, para esta ventana temporal los VG han presentado valores de mcc significativamente superiores comparados con los IA en las bandas alpha y beta para las redes binarias asociadas a todos los grados (K) (8 – 15), ( $p < .05$ ), y también para los valores AUC (AUC promedio =  $2.72 \pm .17$  y  $2.25 \pm .06$  para los VG e IA, respectivamente,  $p = 0.17$ ) y (AUC promedio =  $2.7 \pm .1$  y  $2.28 \pm .05$ , para los VG e IA, respectivamente,  $p = .001$ ) en las bandas alpha y beta respectivamente durante la visualización de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1).

Además los VG obtuvieron valores significativamente más altos de mpl comparados con los jugadores de deportes individuales para las redes binarias asociadas a todos los grados (K) (8 – 15), ( $p < .05$ ) en la banda beta, y también para los valores AUC (AUC promedio =  $14.88 \pm .19$  y  $14.25 \pm .06$ , para VG e IA respectivamente) durante la visualización de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1). En las tres figuras siguientes se pueden observar los resultados que se acaban de describir.



# 300 - 600 ms

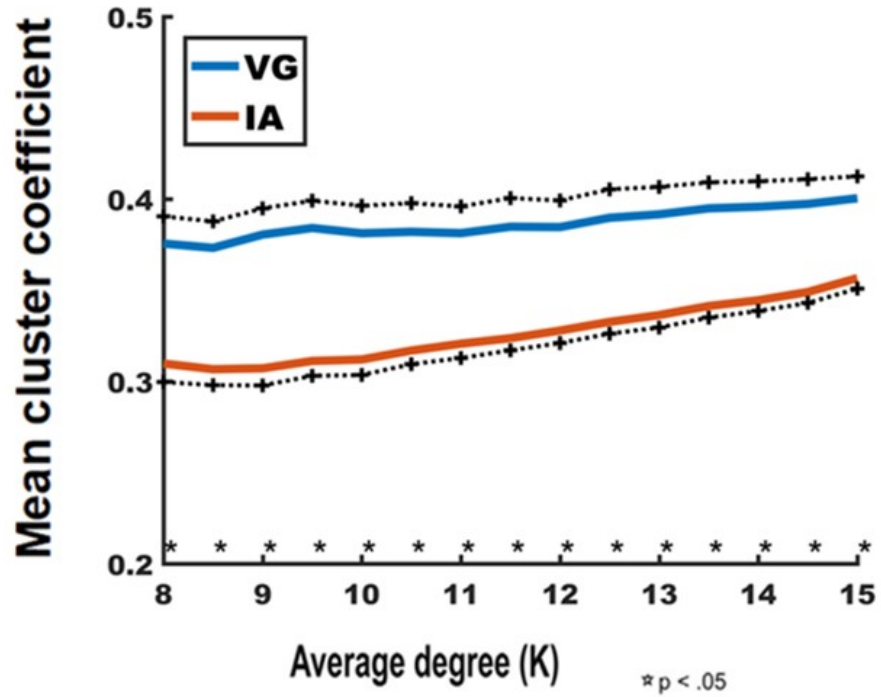
## Basketball n-1 (alpha)



**Figura 45.** Evolución del valor del mcc para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda alpha. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

300 - 600 ms

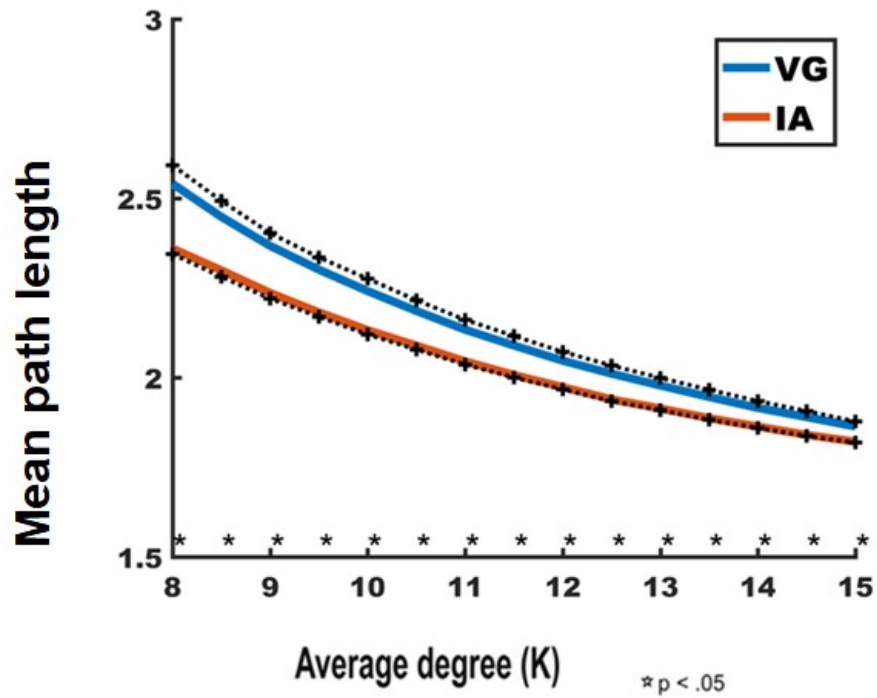
### Basketball n-1 (beta)



**Figura 46.** Evolución del valor del mcc para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda beta. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

300 - 600 ms

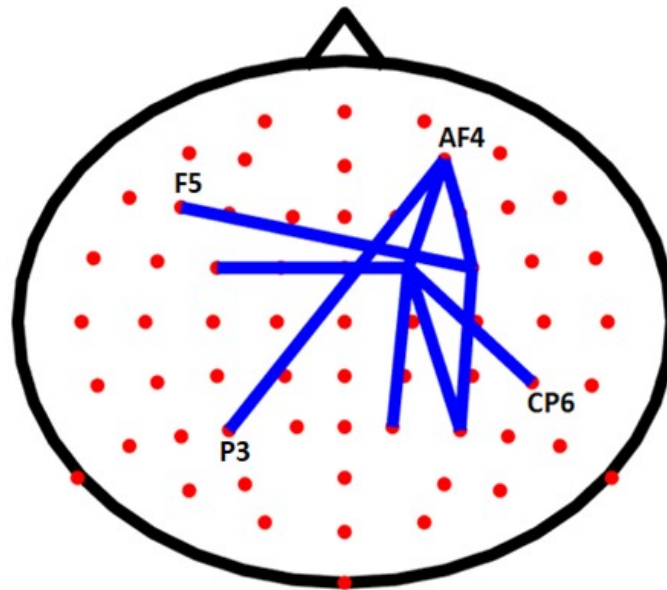
### Basketball n-1 (beta)



**Figura 47.** Evolución del valor del mpl para jugadores de videojuegos y jugadores de deportes individuales a lo largo de las 15 redes binarias asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva (n-1) en la banda beta. Sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

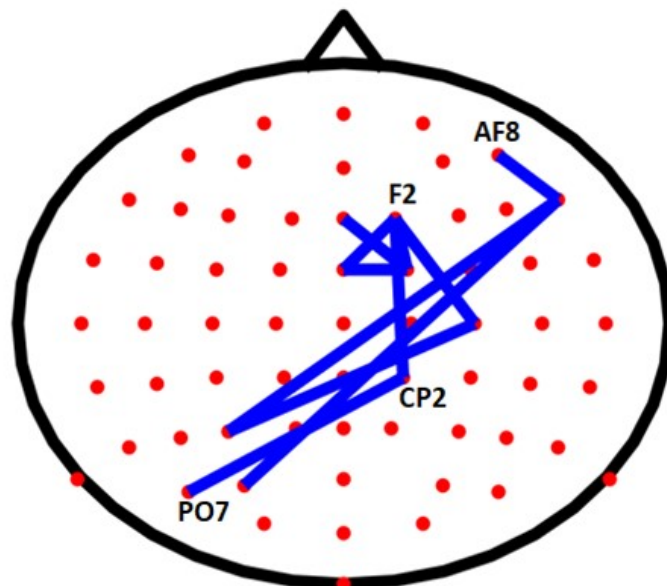
Además, el NBS ha mostrado conexiones significativamente más fuertes entre las regiones frontales y parietales en ambos casos. En las dos figuras siguientes se pueden observar las conexiones mencionadas

## Basketball n-1 (alpha) (VG > IA)



**Figura 48.** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de videojuegos que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva según NBS en la banda alpha. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

## Basketball n-1 (beta) (VG > IA)



**Figura 49.** Conexiones significativamente más fuertes en los jugadores de videojuegos que en los jugadores de deportes individuales asociadas con el procesamiento de los últimos estímulos de la secuencia predictiva según NBS en la banda beta. Sesión de estímulos relacionados con el baloncesto. Ventana 300 – 600 ms. Experimento N°2.

## **4.4 DISCUSIÓN EXPERIMENTO N°2**

### **4.4.1 Hallazgos generales**

Los hallazgos de este experimento sugieren que los jugadores de baloncesto, jugadores de deportes individuales y jugadores de videojuegos muestran una mejora comparable de tiempos de reacción en la detección de los estímulos predichos frente a los aleatorios. Sin embargo, se han encontrado diferencias significativas en la conectividad funcional entre los jugadores de baloncesto profesionales y los otros dos grupos durante el procesamiento de estímulos relevantes para la tarea.

Se han hallado conexiones más fuertes en la región frontal de la corteza en los jugadores de baloncesto comparados con los jugadores de videojuegos y los deportistas de deportes individuales. Los jugadores de videojuegos también mostraron una conectividad funcional incrementada durante el procesamiento de la secuencia predictiva en comparación con los jugadores de deportes individuales.

### **4.4.2 Diferencias específicas 100 – 300 ms post estímulo. Procesos de atención**

En la ventana temporal relacionada con los procesos de atención a los estímulos visuales se han encontrado coeficientes de aglutinamiento promedio más elevados en la red de conectividad funcional para los jugadores de baloncesto comparados con los jugadores de videojuegos durante la visualización de los estímulos aleatorios en la sesión abstracta en la banda theta, sugiriendo mayor integración local de la información soportada en las redes corticales relacionadas con dicho procesamiento en la banda mencionada (Bullmore y Sporns, 2009; Stam et al., 2007; Watts y Strogatz, 1998). Estos cambios fueron relacionados con conexiones funcionales más fuertes principalmente entre las regiones frontal y parietal para los jugadores de baloncesto frente a los jugadores de videojuegos. Esto podría relacionarse con una modificación de los recursos de atención en los jugadores de baloncesto frente a los jugadores de videojuegos relacionados con las redes asociadas con el procesamiento “top – down”.

Los hallazgos de este experimento están en la línea de otros estudios que han mostrado una mayor conectividad funcional en deportistas de élite comparados con sujetos que no lo eran empleando fMRI (Raichlen et al., 2016; Tan et al., 2017) o EEG (Wolf et al., 2015). Se piensa que la sincronización en la banda theta está asociada con la atención y procesos cognitivos que involucran a las redes relacionadas con el control “top – down” (Buzsáki y Draguhn, 2004; Von Stein y

Sarnthein, 2000; Wang, 2010) y con la sincronización neuronal relacionada con eventos importantes de una tarea (Lakatos et al., 2008) También se ha relacionado con la organización de múltiples elementos en la memoria de trabajo.

#### **4.4.3 Diferencias específicas 300 – 600 ms post estímulo. Procesos de identificación e integración**

En la ventana relacionada con los procesos de identificación del tipo de estímulo e integración de la información predictiva se ha encontrado para los jugadores de baloncesto valores del coeficiente de aglutinamiento promedio más elevados en comparación con los jugadores de deportes individuales durante el procesamiento del segundo estímulo de la secuencia predictiva ( $n - 2$ ) en la sesión de estímulos reales relacionados con el baloncesto en la banda alpha, sugiriendo mayor integración local de la información soportada en las redes corticales relacionadas con dicho procesamiento en la banda mencionada (Bullmore y Sporns, 2009; Stam et al., 2007; Watts y Strogatz, 1998). Estos cambios fueron relacionados con conexiones funcionales más fuertes entre las regiones frontal y parietal para los jugadores de baloncesto frente a los jugadores de deportes individuales, sugiriendo una mayor asignación de recursos de atención para este tipo particular de estímulo en los jugadores de baloncesto.

Estudios previos han encontrado mayor conectividad funcional en deportistas de élite comparados con sujetos que no lo eran empleando fMRI (Raichlen et al., 2016; Tan et al., 2017) o EEG (Wolf et al., 2015). Sin embargo los resultados obtenidos sugieren que los cambios observados en la conectividad funcional se observan también entre diferentes tipos de deportistas, específicamente durante la realización de una tarea como la llevada a cabo en este experimento, la cual emplea redes de atención “top – down” sobre todo al utilizar como estímulos imágenes complejas basadas en la vida real relacionadas con el baloncesto. Los jugadores de baloncesto han mostrado cambios más extensos en la conectividad funcional comparados con los jugadores de deportes individuales durante la sesión de estímulos relacionados con el baloncesto.

Los jugadores de videojuegos presentaron un coeficiente de aglutinamiento y un camino mínimo promedios más elevados que los jugadores de deportes individuales en la banda beta y un coeficiente de aglutinamiento promedio más elevado en la banda alpha durante el procesamiento del último estímulo y por tanto más informativo de la secuencia predictiva en la sesión de estímulos relacionados con el baloncesto, sugiriendo mayor integración tanto local como global de la información soportada en las redes corticales relacionadas con dicho procesamiento en las bandas mencionadas (Bullmore y Sporns, 2009; Stam et al., 2007; Watts y Strogatz, 1998). Estos cambios fueron relacionados con conexiones funcionales más fuertes entre las regiones frontal y parietal para los jugadores de videojuegos frente a los jugadores de deportes individuales, sugiriendo un mayor reclutamiento de las redes frontales relacionadas con los procesos “top – down” durante el procesamiento de la secuencia predictiva.

Estos hallazgos están en línea con otros análisis de conectividad funcional los cuales han mostrado coeficientes de aglutinamiento incrementados (Gong et al., 2016) y un reclutamiento mejorado de las redes “top – down” (Moisala et al., 2017; Voss et al., 2012) en los jugadores de videojuegos comparados con no jugadores, además de una actividad fronto – parietal incrementada después de un período de entrenamiento con videojuegos (Martínez et al., 2013).

Los cambios en la conectividad funcional en la ventana 300 – 600 ms post estímulo fueron observados de manera principal en la banda beta, pero también en la banda alpha. Se piensa que la sincronización en la banda beta está asociada con procesos cognitivos que involucran redes relacionadas con procesos de control “top – down” que requieren una integración global y una interacción entre áreas distantes tales como las cortezas frontal y parietal (Fuster, 2009; Mesulam, 2012; Uhlhaas y Singer, 2006; Wang, 2010). El procesamiento contextual parece depender de tales redes de control “top – down” (Fogelson et al., 2009b; Fogelson, 2015) y el rol de la corteza prefrontal dorsal es específicamente importante para esta función (Fogelson et al., 2009a). Además, la banda alpha ha sido también relacionada en algunos casos con la memoria de trabajo y la atención (Raghavachari et al., 2001; Sauseng et al., 2005; Von Stein y Sarnthein, 2000; Thut, 2006).

Es importante destacar el hecho de que los cambios en la conectividad funcional fueron hallados específicamente para el segundo y el último estímulo y por tanto más informativo de la secuencia predictiva, sugiriendo que la manipulación y utilización de la información contextual en la memoria de trabajo muestra distintos efectos en la conectividad a través de los grupos.

#### **4.3.4 Efecto combinado del ejercicio y de la toma dinámica de decisiones**

La extracción de información de un entorno rápidamente cambiante es crucial para guiar el comportamiento de los jugadores de baloncesto durante el partido. En comparación, el rendimiento del grupo de deportistas que practica actividades tales como la natación o el skate no depende de la toma rápida y constante de decisiones en su entorno deportivo. Los jugadores de videojuegos, al igual que los jugadores de baloncesto también están inmersos en un entorno fuertemente dinámico en el que necesitan hacer predicciones de eventos futuros de manera constante aunque no realizan actividad física.

Se ha encontrado una conectividad más fuerte en las redes “top – down” asociadas con la asignación de la atención durante el procesamiento de los estímulos relevantes para la tarea, en los jugadores profesionales de baloncesto comparados con los jugadores de videojuegos de acción y los deportistas individuales.

Los hallazgos de este experimento soportan la idea de que la práctica diaria de deportes desarrollados en entornos dinámicos como el baloncesto produce una reorganización de determinadas conexiones corticales (Nakata et al., 2010). Esto podría aprovecharse en una terapia no farmacológica destinada a mejorar los síntomas de los trastornos con déficit de atención.





# **CAPÍTULO 5**

## *DISCUSIÓN GENERAL*



## 5.1 CONCLUSIONES

**Se exponen a continuación las conclusiones finales de esta tesis, dando respuesta a las hipótesis planteadas en el sub apartado 7.1 del primer capítulo.**

En este trabajo se ha estudiado la conectividad funcional del EEG durante la realización de una tarea orientada a estudiar el procesamiento contextual en cuatro grupos distintos:

- Con una enfermedad neurodegenerativa: pacientes de Párkinson (PD).
- Inmerso en actividades deportivas que requieren un uso intensivo del procesamiento contextual: jugadores de baloncesto (BP).
- Inmerso en actividades deportivas que no requieren el uso del procesamiento contextual: jugadores de deportes individuales (IA).
- Que realizan otras tareas sin actividad física requiriendo del procesamiento contextual: jugadores de videojuegos (VG).

De este modo se ha realizado una investigación transversal con el procesamiento contextual como objetivo e hilo conductor.

### **Experimento N°1**

En el primer experimento de esta tesis se ha estudiado si los pacientes de PD son capaces de identificar una secuencia predictiva sin que ésta se les hubiese explicado con anterioridad. Por lo tanto se realizó una sesión implícita seguida de otra explícita analizando la conectividad funcional durante la visualización de estímulos estándar de ocurrencia aleatoria (S) y en los tres mostrados en el orden definitorio de la secuencia predictiva (n-3, n-2, n-1). No se ha analizado la conectividad asociada a la visualización de los estímulos objetivos (P, R) porque el foco de la investigación se ha fijado sobre la detección y uso de la secuencia. Estos estímulos ya habían sido estudiados anteriormente en pacientes de PD en una sesión explícita (Fogelson et al., 2013). No obstante se han analizado sus tiempos de reacción y precisión porque su diferencia entre los estímulos predichos (P) y aleatorios (R) constituye un indicador del aprovechamiento de la secuencia.

Tanto los pacientes como los controles registraron tiempos de reacción más cortos para los objetivos predichos que para los aleatorios en ambas sesiones, sugiriendo que ambos son capaces de emplear la secuencia predictiva. Esto contrasta con un estudio previo (Fogelson et al., 2011) en el cual no se obtuvo esta diferencia de tiempos de reacción en una sesión explícita entre los objetivos predichos y aleatorios en pacientes de PD aunque se halla en consonancia con otro

(Fogelson et al., 2013) en el que sí se encontró. Factores como el tamaño de muestra pudieron haber propiciado esta diferencia. De todas maneras, la diferencia entre tiempos de reacción por sí sola podría no ser un indicador robusto para este tipo de procesos.

La conectividad funcional ha revelado diferencias en la manera que tienen los pacientes de procesar determinados estímulos. A este respecto la banda theta ha sido la que ha soportado los cambios más significativos entre pacientes y controles en ambas sesiones. Esta banda ha sido relacionada con procesos de memoria a corto plazo (Buzsaki, 2006; Vertes, 2005; Klimesh et al., 1997), lo que concuerda con que el procesamiento contextual constituye un componente de la memoria de trabajo; mediante la cual se almacena y procesa información a corto plazo.

Se han encontrado para las sesiones implícita y explícita un aumento del aglutinamiento promedio relativo ( $\gamma$ ) en los pacientes de PD durante la visualización de los últimos y por tanto más informativos estímulos de la secuencia predictiva ( $n-1$ ) asociada con conexiones fronto-centro-parietales más débiles, esto replica los resultados del anterior experimento explícito (Fogelson et al., 2013). Esta debilidad de las conexiones de largo alcance y conexiones en general más aglutinadas podrían sugerir el empleo de más recursos de memoria por parte de los pacientes para utilizar la secuencia predictiva en comparación con los controles sanos. En un estudio anterior empleando la medida SL (Stoffers et al., 2008), aunque en MEG con pacientes de Parkinson en reposo comparados con controles sanos también se han encontrado conexiones locales más fuertes en la banda theta, lo que podría estar en consonancia con el aumento del aglutinamiento promedio obtenido salvando las diferencias metodológicas.

Además, el hallazgo de mayor aglutinamiento promedio relativo ( $\gamma$ ) asociado con conexiones fronto-centro-parietales más débiles en los pacientes durante la visualización de los estímulos estándares (S), sin significado predictivo en la sesión implícita, también en la banda theta apunta hacia esta posibilidad. En la sesión explícita esto no se ha encontrado ni en el presente estudio ni en el anterior (Fogelson et al., 2013), sugiriendo posiblemente que en esta sesión los sujetos reservan mayor atención para la secuencia predictiva y no para los estímulos estándares, no existiendo por tanto una diferencia significativa en el procesamiento de este tipo de estímulos. Posiblemente la alteración de los circuitos cortico estriados sea la causante de las diferencias en la conectividad funcional.

Con respecto a la hipótesis planteada (apartado 7 del primer capítulo), y a modo de resumen de los hallazgos de este experimento:

**Los pacientes de PD presentarán alteraciones similares en la conectividad funcional de las redes fronto-parietales cuando la información predictiva local se procesa implícita y explícitamente (Fogelson et al., 2011, 2013).**

*En ambas sesiones se han encontrado diferencias en banda theta para el último estímulo de la secuencia predictiva, asociadas principalmente con una diferencia de intensidad en las conexiones fronto-centro-parietales.*

## Experimento N°2

En el segundo experimento se han estudiado los mecanismos de procesamiento contextual desde el punto de vista de la conectividad funcional para evaluar los efectos de los entornos dinámicos y de la actividad física. Con respecto a los tiempos de reacción, todos los grupos en las dos sesiones de estímulos obtuvieron una mejora similar del tiempo de reacción entre los objetivos predichos y aleatorios.

Las diferencias en la conectividad entre jugadores de baloncesto y jugadores de videojuegos en la ventana temporal asociada con la orientación de la atención hacia los estímulos y su clasificación sensorial (100 – 300 ms) sugieren un efecto significativo de la práctica deportiva, presentando los primeros un coeficiente de aglutinamiento mayor y conexiones centro parietales más fuertes en la sesión de estímulos abstractos. Estos cambios podrían estar asociados con una determinada plasticidad cortical consistente en la reorganización funcional de las diferentes áreas involucradas en la detección de estímulos.

En otro experimento (Babiloni et al., 2009) un grupo de deportistas profesionales (gimnasia rítmica) observó y juzgó imágenes de su propio deporte. La tarea en sí no ha sido de la simplicidad y precisión de la que se ha empleado en estos experimentos pero tiene en común la visualización de imágenes reales de deportes por parte de deportistas profesionales. Se estudió mediante EEG la modificación de la potencia de las bandas alpha inferior y superior durante la visualización de los estímulos, en los deportistas y en controles que no practicaban deporte y en varias regiones de la corteza.

Los deportistas presentaron una menor disminución de la potencia en ambas bandas alpha en las regiones parietales, área motora y premotora indicando mayor eficiencia neurológica con respecto a los controles, en los cuales no se observó este cambio. La eficiencia se ha definido en este estudio como el uso de menos procesos para realizar la misma acción, estando la disminución de potencia de la banda de reposo (alpha) directamente relacionada con esto. Además, para las decisiones “correctas” en relación a las de su entrenador, los deportistas presentaron una reducción aún mayor de la potencia de la banda alpha superior.

Otro estudio (del Percio et al., 2009) ha analizado la eficiencia neurológica en tiradores profesionales comparados con controles durante la realización de disparos con pistolas de aire a una diana registrando a la vez el EEG. La potencia del ritmo alpha se redujo en menor medida en los profesionales frente a los controles en todos los electrodos empleados, además de haber encontrado una mayor reducción el ritmo alpha para los mejores tiros de los profesionales no habiendo encontrado esto en los controles. Esto está en línea con el aumento de eficiencia neurológica encontrado en el estudio anteriormente citado para los gimnastas.

En relación a los resultados obtenidos en el segundo experimento de la tesis recalcar que en los estudios anteriormente citados no se mide la conectividad, sino el efecto sobre la potencia de la banda alpha en determinadas regiones de manera individual. En el estudio de del Percio et al., (2010) se ha analizado además la

conectividad funcional lineal en el dominio de la frecuencia mediante la coherencia del EEG en los datos de los tiradores encontrando que en estos últimos en contraposición a los controles una mayor estabilidad de las conexiones entre la región parietal y otras áreas corticales posteriores durante la transición del reposo a la preparación del tiro. Estos hallazgos en los circuitos visuo espaciales se han asociado con la mayor eficiencia descrita en el estudio anterior.

La eficiencia neurológica, en el sentido de la conectividad se podría medir mediante parámetros de teoría de grafos, como la relación entre el coeficiente de aglutinamiento y el camino mínimo buscando las características de mundo pequeño (Watts y Strogatz, 1998; Basset y Bullmore, 2017). En el presente trabajo se ha hallado un coeficiente de aglutinamiento superior en los jugadores de baloncesto en comparación con los jugadores de videojuegos (no practican deporte). El coeficiente de aglutinamiento se ha relacionado con la llamada eficiencia local de la red (Bullmore y Sporns, 2009). A mayor aglutinamiento mayor capacidad para distribuir la información entre nodos vecinos y menor sobrecarga de los mismos.

A pesar de esto, no es posible probar que los resultados obtenidos en la comparación de la conectividad funcional entre jugadores de baloncesto y jugadores de videojuegos constituyan necesariamente una mejora en la eficiencia neurológica debida a la actividad física. Únicamente se ha podido concluir que los jugadores de baloncesto muestran un mayor aglutinamiento o eficiencia local de la conectividad y conexiones fronto-centro-parietales significativamente más fuertes durante la atención a objetivos aleatorios en la banda theta en la serie abstracta. Esto sugiere que los jugadores podrían estar prestando mayor atención a estos objetivos tal y como sugiere un estudio anterior empleando potenciales relativos a eventos (Fogelson et al., 2012), lo cual no refuerza la hipótesis de mejora de eficiencia neurológica en estos deportistas: mayor atención y rendimiento similar en la tarea.

En la ventana temporal asociada con la identificación de los estímulos (300 – 600 ms) todos los hallazgos se han encontrado en la sesión de imágenes complejas relacionadas con la práctica del baloncesto. Se obtuvieron diferencias significativas en la conectividad funcional entre jugadores de baloncesto y jugadores de deportes individuales y entre jugadores de videojuegos y estos últimos. Probablemente las imágenes complejas sean las que requieran un mayor esfuerzo de identificación y saquen a la luz más diferencias, aunque un estudio previo empleando potenciales relativos a eventos sugirió que se procesan de manera similar (Fogelson et al., 2012).

Los jugadores de baloncesto han presentado un mayor aglutinamiento promedio en la banda alpha asociado con conexiones fronto-centro-parietales más fuertes en comparación con los jugadores de deportes individuales durante la visualización del segundo estímulo de la secuencia predictiva. Esto podría estar relacionado con una activación de los mecanismos contextuales orientados hacia una preparación para identificar el último estímulo de la secuencia, entendido éste como un objetivo secundario. Esta diferencia podría ser debida a la sinergia entre actividad física y entorno dinámico, o al entorno dinámico únicamente.

Para el último estímulo de la secuencia predictiva (n-1) se ha encontrado un mayor aglutinamiento de la conectividad en la banda alpha asociado con conexiones fronto-centro-parietales más fuertes en los jugadores de videojuegos en comparación con los jugadores de deportes individuales. Tal y como se ha apuntado en la introducción, la banda alpha también se ha relacionado con procesos de memoria de trabajo (Jensen et al., 2002). Por lo tanto la inmersión en un entorno dinámico produce modificaciones en las redes frontales asociadas con la utilización de la información predictiva.

En la banda beta, asociada tal y como se ha apuntado en el sub apartado 2.3 del capítulo de introducción entre otros aspectos con la atención o actividad mental intensa (Diego et al., 2004) se ha hallado también para el último estímulo de la secuencia predictiva (n-1) un coeficiente de aglutinamiento mayor en los jugadores de videojuegos comparado con el de los jugadores de deportes individuales además de un camino mínimo a su vez mayor; asociado todo esto con conexiones fronto-parietales más fuertes en el primer grupo citado. Por lo tanto la inmersión en entornos dinámicos produce alteraciones de la conectividad en redes frontales relacionadas con el procesamiento de información predictiva. El incremento de mcc y mpl de manera conjunta sugiere que en general la conectividad cortical se vuelve más local al procesar la secuencia como posible efecto de la inmersión en entornos dinámicos.

Con respecto a la hipótesis planteada (apartado 7 del primer capítulo), y a modo de resumen de los hallazgos de este experimento:

**El estudio de la conectividad funcional permitirá aislar las redes relacionadas con la práctica deportiva y los entornos dinámicos, involucrando a conexiones fronto-parietales relacionadas con el procesamiento endógeno o “top – down”, revelando diferencias en la gestión de la atención.**

*La práctica deportiva y los entornos dinámicos producen cambios en la conectividad funcional durante una tarea de procesamiento contextual. Las diferencias significativas en la intensidad de las conexiones corticales entre los grupos se han hallado en regiones fronto-centro-parietales. Los resultados sugieren que los jugadores de baloncesto prestan mayor atención a los objetivos.*



## 5.2 LIMITACIONES

### Experimento N°1

El efecto de la medicación debe ser abordado ya que los pacientes fueron registrados con su medicación habitual. Los efectos cognitivos de la levodopa son inconsistentes, habiendo mostrado en la literatura científica tanto mejorías como empeoramientos en tareas cognitivas dependiendo del tipo de tarea y el nivel de agotamiento de la dopamina en diferentes partes de los ganglios basales y la corteza prefrontal (Brown et al., 1984; Cools et al., 2001; Kulisevsky, 2000; Owen, 2004). Además, la disfunción ejecutiva en los pacientes de PD parece no ser un efecto exclusivo de la falta de dopamina si no que también de la alteración de otros sistemas químicos (Kulisevsky, 2000; Owen, 2004).

El hecho de que en el presente estudio los pacientes hayan mostrado cambios electro fisiológicos específicos en un determinado tipo de estímulo podría sugerir que estos cambios están relacionados con la enfermedad per se más que con los efectos de la medicación. Los parámetros de comportamiento de los pacientes de PD en las tareas fueron comparables a los de los sujetos sanos, indicando que los pacientes estuvieron alerta durante las pruebas.

Aunque no es posible descartar totalmente el efecto de la medicación en los resultados, se propone que los cambios observados en la conectividad funcional fueron principalmente debidos a una disfunción fronto estriada más que a un efecto de la medicación habitual de los pacientes. Además, el registro de pacientes medicados es una manera de controlar posibles características de la enfermedad que pudiesen interferir con las pruebas, tales como una menor alerta (Brown et al., 1984).

### Experimento N°2

En el segundo estudio únicamente citar que los dos grupos de deportistas se han considerado como profesionales basándose únicamente en un nivel similar de entrenamiento y años de experiencia, pero no se ha medido su nivel de manera explícita, al igual que para el caso de los jugadores de videojuegos en los cuales no se ha verificado su capacidad más allá de la evaluación de los años que llevaban jugando y de las horas que dedicaban al día.

### Limitaciones generales

Los hallazgos necesitarían ser replicados con muestras mayores, aunque otros estudios han empleado tamaños de muestra similares a los empleados en el primer experimento (Praagstra y Pope, 2007; te Woerd et al., 2014).

Los efectos de la conducción volumétrica constituyen un problema importante al trabajar con señales de EEG. A pesar de haber trabajado con la densidad normal de corriente en los cálculos siempre puede existir un efecto residual que altere la significación de los datos, por lo que deben interpretarse con caute

## **5.3 ASPECTOS A CONSIDERAR EN PROYECTOS FUTUROS**

**Debido a las habituales limitaciones temporales y al esquema de prioridades que en este trabajo han existido, algunos aspectos han quedado sin abordar así como otros tantos han surgido durante el desarrollo de los experimentos. Dichos aspectos acusan prioridad para su investigación a corto plazo y se resumen a continuación.**

### **5.3.1 Metodología del análisis**

Durante la fase de limpieza de señales del EEG en la que se generan componentes independientes para separar artefactos debidos por ejemplo a la actividad ocular o cardíaca los componentes se han identificado mediante inspección visual y se ha actuado desde un punto de vista conservador, sin eliminar componentes en los que no se podía determinar cuanta señal y cuanto ruido contenían. Existen en la literatura métodos que ayudan a la clasificación de los componentes y sugieren cuál rechazar (Chaumon et al., 2014), incurriendo en un posible ahorro de tiempo y brindando la posibilidad de obtener un mayor número de épocas libres de artefactos.

La comparación de las medidas topológicas de los grafos de conectividad asociados a los distintos eventos entre grupos es un tema complejo tratado ampliamente en la literatura. Estas medidas además de variar por la distribución de las conexiones varían con el número de nodos y con el grado de los grafos (Stam et al., 2014; van Wick, 2010). La igualdad en el número de nodos se cumple porque se ha empleado el mismo número de electrodos en todos los registros. Binarizar la red manteniendo grados iguales en los grafos evita el sesgo, pero la elección de un grado determinado sin ningún criterio podría sub representar información en alguna de las redes (van Wick et al., 2010). En este estudio se ha optado por elegir un rango de grados oscilando entre el menor grado teórico que conservaría la integridad de la red (no la dividiría en componentes) y el mayor que pudiese generar una red excesivamente aglutinada.

El procedimiento es de los mejores que se proponen en la literatura, pero tiene la limitación de la relativa arbitrariedad de la selección del rango de umbrales a analizar. Se han propuesto otros métodos que emplean un algoritmo estándar que evita el uso de umbrales y la necesidad de buscar valores o límites para los mismos como puede ser el árbol de expansión mínima (Stam et al., 2014), el mínimo componente conectado (Vijayalakshmi et al., 2015) y los árboles de expansión mínima ortogonales (Dimitriadis et al., 2017).

El más antiguo y conocido es el árbol de expansión mínima o “minimum spanning tree”, introducido ya en el capítulo de introducción. Consiste en generar, a partir de los grafos de conectividad sub grafos que conecten todos los nodos minimizando la suma de pesos de las conexiones sin formar bucles (rutas cerradas entre nodos). Si el grafo es inicialmente conexo y las intensidades o pesos de las conexiones son únicas se podrá obtener un árbol único de expansión mínima (Mares, 2008). De este modo se tienen dos reglas fijas para obtener el árbol y no se necesita emplear umbrales escogidos casi de manera aleatoria que puedan afectar a la significación de los datos.

Los nodos con un alto grado, es decir con numerosas conexiones con nodos vecinos juegan un papel importante y resultaría interesante localizarlos y compararlos entre las poblaciones. El grado es la medida más sencilla que puede señalar a los conocidos como “hubs” de la red. Existen para esto otras medidas como “betweenness centrality” (BC), definida como el porcentaje de rutas mínimas entre nodos que pasan por uno dado (Freeman, 1977) o “eigenvector centrality” (Bonacich, 2007) en la que se definen los nodos más relevantes de manera recursiva como los que se encuentran conectados a otros relevantes. De este modo se podría identificar qué regiones corticales son las más relevantes en cuanto a su conectividad durante la realización de la tarea.

La medida de conectividad “synchronization likelihood” requiere, tal y como se ha apuntado realizar una transformación de las señales a fin de extraer más información acerca de su comportamiento. Para esto se emplea el procedimiento de “delay embedded” en las dos señales que se comparan. Deben utilizarse los mismos parámetros para ambas y su estimación debe ser suficiente para al menos una de ellas, siendo válidos en ambas. La dimensión embebida y el retraso se han seleccionado basándose en análisis de señales de EEG de otros estudios ya realizados, por lo que se podría haber optimizado esta selección dando lugar a menos comparaciones y a un tiempo de cómputo más reducido (Montez et al., 2006).

La conectividad efectiva, tal y como se ha apuntado en la introducción evalúa las relaciones entre las señales registradas teniendo en cuenta el concepto de causalidad o influencia direccional. Es decir, una señal A que tiene una influencia particular sobre otra señal B estando los valores de ésta última condicionados o explicados total o parcialmente por la actividad de la primera.

Clive W.J. Granger (Granger, 1969) elaboró una definición de causalidad entre series temporales : “Se puede decir que  $X_1(t)$  causa influencia en  $X_2(t)$  si conociendo los valores de ambas señales se pueden predecir valores futuros de  $X_2(t)$  mejor que si sólo se conociese  $X_2(t)$ ”. El mismo autor tradujo este enunciado a

una medida lineal basada en modelos auto regresivos, “Granger Causality” cuya aplicación fue extendida en economía y que posteriormente pasó a ser usada en neurociencia.

Los modelos auto regresivos predicen un valor determinado empleando una combinación lineal de valores pasados, por lo que “Granger causality” sólo reacciona ante este tipo de causalidad lineal. La entropía de transferencia (Marrelec et al., 2006; Schreiber, 2000), también nombrada en la introducción mide la desviación de la condición en la que una señal se puede modelar como un proceso de Markov generalizado en el el conocimiento de la probabilidades no son afectadas por el conocimiento de la segunda señal, empleando la divergencia de Kullback-Leibler para cuantificar las diferencias en la entropía asociadas a las probabilidades condicionadas involucradas.

Esta medida es capaz de detectar interacciones no lineales y se ha considerado como una extensión de la medida de Granger, ya que las condiciones que se plantean son similares e incluso son equivalentes para señales que se ajustan bien a una distribución normal. (Barnett et al., 2009). Como gran fortaleza de este método destaca que no asume ningún modelo o conocimiento previo de las señales. Como debilidad de esta medida cabe destacar la dificultad de estimar las probabilidades condicionadas involucradas en la condición que se plantea.

La conectividad efectiva necesita medidas específicas de teoría de grafos que puedan tener en cuenta los sentidos de la interacción. Existen versiones de las medidas empleadas en estos trabajos (Cc, Mpl) adaptadas para trabajar con grafos direccionales. También es posible modificar algoritmos como el NBS para que realice los test en ambos sentidos y poder visualizar las conexiones distintas más relevantes con su orientación.

En ocasiones, debido a las particularidades de los métodos de conectividad, determinadas características de las señales os test de señales sustitutas (“surrogate test”) (Prichard y Theiler, 1994) realizan determinadas transformaciones en las series para detectar valores de conectividad no explicables por la actividad cortical. Una manera de obtener este tipo de señales para verificar medidas no lineales que se ha utilizado en la literatura (Le Van Quyen et al., 1998; Schiff et al., 1996) ha sido transformar las señales al dominio de la frecuencia, añadir una cantidad aleatoria a la fase de cada frecuencia obtenida y volver a transformar al dominio del tiempo, de esta manera se preservan las correlaciones lineales alterando las interdependencias no lineales. Si la conectividad registrada disminuye en las señales sustitutas esto indica que su origen es cortical. Este tipo de test resulta muy atractivo para utilizar en los próximos trabajos.

El método NBS se ha empleado para detectar las conexiones más fuertes o más débiles a nivel individual entre grupos. Este método emplea el concepto de componente conexo de la red para intentar reducir los falsos positivos (Zalesky et al., 2010). Recientemente se ha publicado un método llamado PARD (“parsimonious statistical method to detect groupwise differentially expressed functional connectivity networks”) (Chen et al., 2015). La diferencia entre este último y el NBS es que dentro de cada componente conexo detectado se realiza una parcelación en subredes con un número optimizado de nodos cada una, realizando

el test estadístico de permutación para cada una de estas subredes reduciendo el número de conexiones a comparar y por tanto el número de posibles falsos positivos.

Además, este método incorpora un criterio para seleccionar el umbral previo, facilitando la reproductibilidad de los resultados. Otra alternativa a estos métodos basados en buscar agrupaciones de conexiones para abordar el problema de las comparaciones múltiples es el clásico y simple “false discovery rate” (Benjamini y Hochberg, 1995), el cual no requiere el ajuste de un umbral previo y no busca que las conexiones estén agrupadas de determinada manera si no que las evalúa de manera individual. Una primera exploración usando este método sería recomendable en próximos análisis.

### **5.3.2 Parte experimental**

En relación al primer estudio sobre los pacientes de PD, una idea pudiera ser analizar pacientes sin medicar o comparar pacientes con diferentes estadios de evolución de la enfermedad. En relación a lo primero, tal y como se ha indicado en el sub apartado 4.3 del tercer capítulo, realizar el paradigma con sujetos sin medicar conlleva el riesgo de que no presenten la suficiente atención como para obtener un número significativo de respuestas. De todas formas la existencia de controversias en la literatura acerca de las capacidades cognitivas y la medicación constituye un aliciente de importancia para que este aspecto sea abordado desde la óptica del procesamiento contextual y su análisis de conectividad.

Con respecto a los citados déficits de memoria de trabajo que estos pacientes presentan, la secuencia predictiva podría complicarse incluyendo un mayor número de estándares. En un grupo de control con sujetos sanos se podría determinar un número de estímulos tales que mayoría de ellos pudiesen detectarla. Esta misma secuencia se aplicaría entonces a dos grupos experimentales, de sujetos sanos y de pacientes de PD. Podría entonces buscar el estímulo en el cual los pacientes pierden la noción de la secuencia y estudiar qué ocurre a nivel de la conectividad. Ésta también podría estudiarse utilizando una tarea específica de memoria de trabajo como la n-back.

En relación con el segundo estudio sería interesante comparar a los jugadores de videojuegos con un grupo de control que ni practicara deporte ni realizara actividad física, lo cual queda planteado para futuros proyectos.

Además, al haberse encontrado las diferencias en la conectividad empleando la serie de estímulos de baloncesto el efecto también podría haber sido debido a la ventaja que poseen estos últimos en la observación de su propio deporte (Babiloni et al., 2009). A este respecto podría plantearse una comparación entre jugadores de baloncesto para ambos tipos de estímulo. De todas maneras no se ha obtenido un tiempo de reacción especialmente reducido para los jugadores de baloncesto utilizando las imágenes de su deporte en comparación al resto de los

casos y un estudio previo empleando potenciales relativos a eventos tampoco ha sugerido una ventaja (Fogelson et al., 2012).

El empleo de otro tipo de imágenes reales no específicas del ámbito de uno de los grupos y la comparación de la conectividad de las dos sesiones de los jugadores de baloncesto entre sí, a pesar de que los resultados obtenidos no hayan apuntado a un efecto significativo del tipo de estímulo podría revelar la existencia de alguna diferencia entre las imágenes y la actividad de los sujetos, ya que desde el punto de vista de la conectividad esto no se ha investigado todavía.

Sería también interesante incluir otra serie con imágenes más representativas del baloncesto (Fogelson y Fernández del Olmo, 202), posiblemente en movimiento y buscar las diferencias entre los jugadores de baloncesto y jugadores de deportes individuales.

El empleo de números como estímulos estándares permitiría generar información predictiva derivada de operaciones aritméticas con los mismos. Este paradigma haría en principio un uso más intensivo de la memoria de trabajo (calcular y memorizar resultados intermedios) lo cual podría emplearse para buscar diferencias más profundas entre los jugadores del segundo experimento. Empleando los parámetros adecuados de teoría de grafos podría existir entonces la posibilidad de concluir algo acerca de la eficiencia neurológica en los deportistas.

La implementación auditiva del paradigma experimental y posterior análisis de la conectividad es algo no realizado hasta la fecha y podría ser interesante realizar estudios comparando ambas modalidades: visual y auditiva para descubrir con esta nueva técnica circuitos comunes al procesamiento en ambas modalidades. Además en este sentido podrían incluirse también series basadas en la estimulación térmica o táctil de la piel. También se podrían incluir paradigmas en los cuales la información predictiva se codificase de manera complementaria en otra modalidad sensorial ajena a la principal.

Otra idea sería la incorporación de algunas secuencias predictivas relativamente infrecuentes que no concluyesen con un objetivo, si no que continuase la cadena de estándares. Podría introducirse de manera implícita y observar si los sujetos se dan cuenta del “engaño” y qué circuitos funcionales están involucrados.



# **CAPÍTULO 6**

## *BIBLIOGRAFÍA*





- Abarbanel, H.D.I., Rulkov, N.F., Sushchik, M.M. (1996). Generalized synchronization of chaos: the auxiliary system approach. *Physical Review E*, 53(5), 4528–4535. doi: 10.1103/PhysRevE.53.4528
- Aglioti, S.M., Cesari, P., Romani, M., Urgesi, C. (2008). Action anticipation and motor resonance in elite basketball players. *Nature Neuroscience*, 11(9), 1109–1116. doi: 10.1038/nn.2182
- Babiloni, C., Del Percio, C., Rossini, P.M., Marzano, N., Iacoboni, M., Infarinato, F., Lizio, R., Piazza, M., Pirritano, M., Berlutti, G. (2009). Judgements of actions in expeRT: A high Resolution EEG study in elite athletes. *Neuroimage*, 45(2), 512–521. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.035
- Babiloni, C., Marzano, N., Infarinato, F., Iacoboni, M., Rizza, G., Aschieri, P., Cibelli, G., Soricelli, A., Eusebi, F., Del Percio, C. (2010). “Neural efficiency” of expeRT’ brain during judgement of actions: A high-resolution EEG study in elite and amateur karate athletes. *Behavioural Brain Research*, 207, 466–475. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.034
- Baddeley, A.D., Hitch, G. (1974). Working memory. *Medical research council, applied Psychology*, 15, 47–89. Recuperado de <https://app.nova.edu/toolbox/instructionalproducts/edd8124/fall11/1974-Baddeley-and-Hitch.pdf>
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*. 4(11), 417–423. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Badgaiyan, R.D. (2000). Executive control, Willed Actions, and Nonconscious Processing. *Human Brain Mapping* 9(1), 38–41. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(2000)9:1<38::AID-HBM4>3.0.CO;2-T
- Badre, D., Wagner, A.D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13), 2883–2901. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015

- Baillet, S., Moshier, J.C. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine* 18(6), 14–30. doi: 10.1109/79.962275
- Baldwin, K.B., Kutas, M. (1997). An ERP analysis of implicit structured sequence learning. *Psychophysiology*, 34(1), 74–86. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02418.x
- Barbey, A.K., Koenigs, M., Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49(5), 1195–1205. doi: 10.1016/j.cortex.2012.05.022
- Barch, D.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Forman, S.D., Noll, D.C., Cohen, J.D. (1997): Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 35(10), 1373–1380. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00072-9
- Barch, D.M., Carter, C.S, Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(3), 280–288. doi:10.1001/archpsyc.58.3.280
- Barnett, L., Barrett, A.B., Seth, A.K. (2009). Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. *Physical Review Letters* 103(23), 1–13. doi:10.1103/PhysRevLett.103.238701
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia* 49(2), 254–263. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.024
- Basset, D.S., Bullmore, E.T. (2017). Small world brain networks revisited. *Neuroscientist* 23(5), 499–516. doi: 10.1177/1073858416667720
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50(1-3), 7–15. doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3

- Bechara, A., Damasio H., Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 10(3), 295–307.  
doi: 10.1093/cercor/10.3.295
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275 (5304), 1293–1295. doi: 10.1126/science.275.5304.1293
- Bell, A., Sejnowski, T.J. (1995). An information maximisation approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation* 7(6), 1129–1159.  
doi: 10.1162/neco.1995.7.6.1129
- Benjamini, Y., Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 57(1), 289–300. doi: 10.2307/2346101
- Berry, D.C., Dienes, Z. (1991). The relationship between implicit memory and implicit learning. *British Journal of Psychology* 82(3), 359–373.  
doi: 10.1111/j.2044-8295.1991.tb02405.x
- Blair, C. (2017). Educating executive function. *Wiley interdisciplinary reviews: cognitive science* 8(1-2), 1–6. doi: 10.1002/wcs.1403
- Bo, J., Jennett, S., Seidler, R.D. (2011). Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. *Experimental Brain Research.* 214, 73–81. doi: 10.1007/s00221-011-2807-8
- Bonacich, P. (2007). Some unique properties of eigenvector centrality. *Social Networks* 29(4), 555–564. doi: 10.1016/j.socnet.2007.04.002
- Bressler S.L., Menon V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277–290.  
doi: 10.1016/j.tics.2010.04.004
- Brown, R.G., Marsden, C.D., Quinn, N., Wyke, M.A. (1984). Alterations in cognitive performance and affect-arousal state during fluctuations in motor function in PD. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 47(5), 454–465.  
doi: 10.1136/jnnp.47.5.454.

- Brown, R.G., Marsden, C.D. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, 111(2), 323–345.  
doi: 10.1093/brain/111.2.323
- Brown, R.G., Marsden, C.D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in neurosciences*, 13(1), 21–29.  
doi: 10.1016/0166-2236(90)90058-I
- Brown P., Marsden, C.D. (1998). What do the basal ganglia do? *The Lancet*, 351(9118), 1801-1804. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11225-9
- Brown, R.G., Marsden, C.D., Quinn, N., Wyke, M.A. (1984). Alterations in cognitive performance and affect-arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 47(5), 454–465.
- Bullmore E., Sporns O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186–198, doi: 10.1038/nrn2575
- Buzsáki G. (2006). *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press
- Buzsáki G., Draguhn A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926–1929. doi: 10.1126/science.1099745
- Cajal, S.R. (1988). Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo. *Revista trimestral de histología normal y patológica*, 2, 33–63.
- Cao, H., Xu, X., Zhao, Y., Long, D., Zhang, M. (2011). Altered brain activation and connectivity in early Parkinson disease tactile perception. *American journal of neuroradiology*, 32(10), 1969–1974, doi: 10.3174/ajnr.A2672
- Cao, C., Slobounov, S. (2010). Alteration of cortical functional connectivity as a result of Traumatic brain injury revealed by graph theory, ICA, and sLORETA analyses of EEG signals. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 18(1), 11–19. doi: 10.1109/TNSRE.2009.2027704

- Capotosto, P., Babiloni, C., Romani, G.L., Corbetta, M. (2009). Fronto-parietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *Journal of Neuroscience*, 29(18), 5863–5872.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.0539-09.2009
- Cardinali, D.P. (2007). *Neurociencia aplicada. Sus fundamentos*. Buenos Aires, Argentina: Editorial médica Panamericana
- Casdagli, M., Eubank, S., Farmer, D., Gibson, J. (1991). State space reconstruction in the presence of noise. *Physica D.*, 51(1-3), 52–98.  
doi: 10.1016/0167-2789(91)90222-U
- Chaddock L., Neider M.B., Voss M.W., Gaspar J.G., Kramer A.F. (2011). Do Athletes excel at everyday tasks? *Medicine and science in sport and exercise*, 43(10), 1920–1926.  
doi: 10.1249/MSS.0b013e318218ca74.
- Chang, Y.K., Pesce, C., Chiang, Y.T., Kuo, C.Y. y Fong, D.Y. (2015). Antecedent acute cycling exercise affects attention control: an ERP study using attention network test. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(156), 1–13.  
doi: 10.3389/fnhum.2015.00156
- Chen, S., Kang, J., Xidng, Y., Wang, G. (2015). A parsimonious statistical method to detect groupwise differentially expressed functional connectivity networks. *Human Brain Mapping* 36(12), 5196–5206. doi: 10.1002/hbm.23007
- Cheung, R.S., Gibbs, P., Reilly, T., Tipton, M.J., Kozey, J. (2007). Survival at sea for mariners, aviators. *RTO/NATO. AC/323(HFM-152)TP/75*.
- Chisholm, J.D. (2010). Reduced attentional capture in action video game players. *Attention, perception & psychophysics*, 72(3). 667–671.  
doi: 10.3758/APP.72.3.667
- Christodoulakis, M., Papathanasiou, E.S., Anastasiadou, M., Papacostas, S. (2015). On the effect of volume conduction on graph theoretic measures of brain networks in epilepsy. *Modern electroencephalographic assessment techniques*, 91, 103–130.

- Chun, M.M., Jiang, Y. (1998). Contextual cueing: implicit learning and memory of visual context guides spatial attention. *Cognitive psychology*, 36(1), 28–71. doi: 10.1006/cogp.1998.0681
- Chun, M.M., Phelps, E.A. (1999). Memory deficits for implicit contextual information in amnesic subjects with hippocampal damage. *Nature neuroscience*, 2(9), 844–847. doi: 10.1038/12222
- Cohen J.D., Servan-Schreiber D. (1992). Context, Cortex, and Dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological review*, 99(1), 45–77. doi: 10.1037/0033-295X.99.1.45
- Cohen, N.J., Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207–210. doi: 10.1126/science.7414331
- Colon-Perez, L.M., Couret, M., Triplett, W., Price, C.C., Mareci, T.H. (2016). Small worldness in dense and weighted connectomes. *Frontiers in Physics*, 4(14), 1–34. doi: 10.3389/fphy.2016.00014
- Connolly T.M., Boyle E.A., MacArthur E., Hailey T., Boyle J.M. (2012): A systematic literature review of empirical evidence on computer games and serious games. *Computers & education*, 59(2), 661–686. doi: 10.1016/j.compedu.2012.03.004
- Conway, A.R., Engle, R.W. (1996). Individual differences in working memory capacity: more evidence for a general capacity theory. *Memory*, 4(6), 577–590. doi: 10.1080/741940997
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, 11(12), 1136–1143. doi: 10.1093/cercor/11.12.1136
- Cover, T.M., Thomas, J.A. (1991). *Elements of Information Theory*. USA: John Wiley & sons

- Creutzfeld, O.D., Watanabe, S., Lux, H.D. (1966). Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20(1), 1–18. doi: 10.1016/0013-4694(66)90136-2
- Crossman, A.R., Neary, D. (2007). *Neuroanatomía: texto y atlas en color*. Barcelona: Masson
- Coull, J.T., Nobre A.C. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current opinion in neurobiology*, 18(2), 137–144. doi: 10.1016/j.conb.2008.07.011
- Curran-Everett, D. (2000). Multiple comparisons: philosophies and illustrations. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative Physiology*, 279(1) 1–8. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R1
- Czigler, I., Csibra, G. (1990). Event-related potentials in a visual discrimination task: negative waves related to detection and attention. *Psychophysiology*, 27(6), 669–676. doi: 10.1111/j.1469-8986.1990.tb03191.x
- Darsaud, A., Wagner, U., Balteau, E., Desseilles, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Albouy, G., Dang-Vu, T., Collette, F., Boly, M., Schabus, M., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet, P. (2011). Neural precursors of delayed insight. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(8), 1900–1910. doi: 10.1162/jocn.2010.21550
- De Lau, L.M., Breteler, M.M., Epidemiology of Parkinson's disease (2006). *The Lancet Neurology*, 5(6), 525–535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- Delorme, A., Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9–21. doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009



- Delorme A., Sejnowski, T., Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher – order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1443–1449.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.004
- Del Percio, C., Iacoboni, M., Iuzio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Vecchio, F., Bertollo, M., Robazza, C., Comani, S., Limatola, C., Babiloni, C. (2010). Functional coupling of parietal alpha rhythms is enhanced in athletes before visuomotor performance: a coherence electroencephalographic study. *Neuroscience*, 175, 198–211. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.031
- Del Percio, C., Babiloni, C., Bertollo, M., Marzano, M., Iacoboni, M., Infarinato, F., Lizio, R., Stocchi, M., Robazza, C., Cibelli, G., Comiani, S., Eusebi, F. (2009). Visuo attentional and sensorimotor alpha rhythms are related to visuo motor performance in athletes. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3527–3540.  
doi: 10.1002/hbm.20776
- De Witt, S., Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour: a case for animal-human translational models. *Psychological Research*, 73(4), 463–476. doi: 10.1007/s00426-009-0230-6
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Diego, M.A., Field, T., Sanders, C., Hernandez-Reif, M. (2004). Massage therapy of moderate and light pressure and vibrator effects on EEG and hearth rate. *The international journal of neuroscience*, 114(1), 31–44.  
doi: 10.1080/00207450490249446
- Dimitriadis, S.I., Salis, C., Tarnanas, I., Linden, D.E. (2017). Frontiers in Neuroinformatics, 11–28. doi: 10.3389/fninf.2017.00028
- Di Russo, F., Taddei, F., Aprile, T., Spinelli D. (2006). Neural correlates of fast stimulus discrimination and response selection in top-level fencers. *Neuroscience letters*, 408(2), 113–118. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.085

- Dominey, P., Decety, J., Broussole, E., Chazot, G., Jeannerod, M. (1995).  
 Motor imagery of a lateralized sequential task is asymmetrically slowed in  
 hemi-Parkinson's patients. *Neuropsychologia*, 33(6), 727–741.  
 doi: 10.1016/0028-3932(95)00008-Q
- Donchin, E., Coles, M. (1988). Is the P300 component a manifestation of context  
 updating? *Behavioral and brain sciences*, 11(3), 357–374  
 doi: 10.1017/S0140525X00058027
- Douglas, R.J. y Martin, K.A. (2004). Neuronal circuits of the neocortex. *Annual  
 review of neuroscience*, 27, 419–451.  
 doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144152
- Dumont, M., Jurysta, F., Lanquart, J.P., Migeotte, P.F., van de Borne, P., Linkowski,  
 P. (2004). Independency between heart rate variability and sleep EEG:  
 linear/nonlinear?. *Clinical neurophysiology: official journal of the  
 International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(9), 2031–2040.  
 doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.007
- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R.,  
 Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in  
 clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch  
 negativity, P300, and N400. *Clinical neurophysiology: official journal of the  
 International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883–1908.  
 doi: 10.1016/j.clinph.2009.07.045
- Duncan, J., Burgess, P., Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe  
 lesions. *Neuropsychologia*, 33(3), 261–268.  
 doi: 10.1016/0028-3932(94)00124-8
- Elson, R.C., Selverston, A.I., Huerta, R., Rulkov, N.F., Rabinovich, M.I., Abarbanel,  
 H.D.I. (1998). Synchronous behavior of two coupled biological neurons.  
*Physical review letters*, 81(25). doi: 10.1103/PhysRevLett.81.5692

- Erdős, P., Rényi, A. (1959). On the evolution of random graphs. *Magyar Tud. Akad. Mat. Kutató Int. Közl.* 5, 17–61.
- Recuperado de  
<http://snap.stanford.edu/class/cs224w-readings/erdos60random.pdf>
- Eriksen, B.A., Eriksen C.W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & psychophysics*, 16(1), 143–149. doi: 10.3758/BF03203267.
- Estrin, T., Uzgalis, R. (1969). Computerized display of spatio temporal EEG patterns. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 16(3) 192–196. doi: 10.1109/TBME.1969.4502643
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology*, 85-119. New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Fahn, S., Elton, R., 1987. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D., Goldstein, M. (Eds.), *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Macmillan Health Care Information, Florham Park N.J., 153–163.
- Ferdinand, N.K., Jutta, K. (2017). Does language help regularity learning? The influence of verbalizations on implicit sequential regularity learning and the emergence of explicit knowledge in children, younger and older adults. *Developmental Psychology*, 53(3), 597–610. doi: 10.1037/dev0000262
- Fogelson N. (2015). Neural correlates of local contextual processing across stimulus modalities and patient populations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 52, 207–220.  
doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.016.
- Fogelson, N., Fernandez-del-Olmo, M. (2013). Implicit versus explicit local contextual processing. *Public Library of Science one*, 8(6), 1–9  
doi: 10.1371/journal.pone.0065914

- Fogelson N., Fernandez-Del-Olmo M., Acero R.M. (2012): Local contextual processing of abstract and meaningful real-life images in professional athletes. *Experimental brain research*, 219(1), 27–36.  
doi: 10.1007/s00221-012-3064-1
- Fogelson, N., Fernandez-del-Olmo, M., Santos-Garcia, D. (2011). Contextual Processing deficits in Parkinson’s disease: role of the frontostriatal system. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(3), 539–545.  
doi: 10.1016/j.clinph.2010.07.017
- Fogelson N., Li L., Li Y., Fernandez-del-olmo M., Santos-garcia D., Peled A. (2013): Brain and Cognition Functional connectivity abnormalities during contextual processing in schizophrenia and in Parkinson’ s disease. *Brain and cognition* 82(3), 243–253. doi: 10.1016/j.bandc.2013.05.001.
- Fogelson N., Shah M., Scabini D., Knight, R.T. (2009a): Prefrontal cortex is critical for contextual processing: Evidence from brain lesions. *Brain: a journal of neurology*, 132(11), 3002–3010. doi: 10.1093/brain/awp230
- Fogelson N., Wang X., Lewis J.B., Kishiyama M.M., Ding M., Knight R.T. (2009b): Multimodal effects of local context on target detection: evidence from P3b. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(9), 1680–1692.  
doi: 10.1162/jocn.2009.21071.
- Fogelson, N., Williams, D., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., Brown, P. (2006). Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cerebral cortex*, 16(1), 64–75.  
doi: 10.1093/cercor/bhi084
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198.  
doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

- Folstein, J.R., Van Petten, C.V. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the n-2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Freeman, L.C. (1977). A set of measures of centrality based on betweenness. *Sociometry*, 40(1), 35–41. doi: 10.2307/3033543
- Frensch, P.A., Miner, C.S. (1994). Effects of presentation rate and individual differences in short-term memory capacity on an indirect measure of serial learning. *Memory & cognition*, 22(1), 95–110. doi: 10.3758/BF03202765
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive neurosciences*, 9(10), 474–480. doi: 10.1016/j.tics.2005.08.011
- Friston, K.J. (1993). Functional connectivity: The principal component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1), 5–14. doi: 10.1038/jcbfm.1993.4
- Friston, K.J. (2000). The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 355(1394), 215–236. doi: 10.1098/rstb.2000.0560
- Furley P., Memmert D. (2010). Differences in spatial working memory as a function of team spoRT expertise: The Corsi Block-Tapping task in sport psychological assessment. *Perceptual and motor skills*, 110(3), 801–808. doi: 10.2466/pms.110.3.801-808.
- Funahashi, S., Bruce, C.J., Goldman-rakic, P.S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 61(2), 331–349. doi: 10.1152/jn.1989.61.2.331
- Fuster, J.M. (1997). *The prefrontal cortex*. London, UK: Elsevier.
- Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31(3-5), 373–385. doi: 10.1023/A:1024190429920

- Fuster, J.M. (2009). Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(11), 2047–2072. doi: 10.1162/jocn.2009.21280
- Fuster, J.M., Bressler, S.L., 2012. Cognit activation: a mechanism enabling temporal integration in working memory. *Trends in cognitive sciences* 16(4), 207–218. doi: 10.1016/j.tics.2012.03.005
- Gabrieli, J.D.E., Singh, J., Stebbins, G.T., Goetz, C.G. (1996). Reduced working Memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*, 10(3), 322–332. doi: 10.1037/0894-4105.10.3.321
- García-Porrero, J. y Hurlé, J. (2005): *Neuroanatomía humana*. Madrid, España: Editorial médica panamericana.
- Gazzaniga M.S. (2009). *The cognitive neurosciences*. Massachusetts, USA: MIT Press.
- Gazzaley, A., Nobre, A.C. (2012). Top-down modulation bridging selective attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 129–135. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.014
- Gibb, W.R.G., Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewi body to the pathogenesis of idiopathic PD. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 51(6), 745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745
- Gibson, J. F., Farmer, J.D., Casdagli, M., Eubank, S. (1992). An analytic approach to practical state space reconstrution. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 57(1-2), 1–30. doi: 10.1016/0167-2789(92)90085-2
- Giles, G.E., Cantelon, J.A., Eddy, M.D., Brunyé, T.T., Urry, H.L., Mahoney, C.R., Kanarek, R.B. (2017). Habitual exercise is associated with cognitive control and cognitive reappraisal success. *Experimental brain research*, 235(12), 3785–3797. doi: 10.1007/s00221-017-5098-x

- Gobel, E.W., Blomeke, K., Zadikoff, C., Simuni, T., Weintraub, S., Reber, P.J. (2013). Implicit perceptual-motor skill learning in mild cognitive impairment and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 27(3), 314–321. doi: 10.1037/a0032305
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13473–13480
- Gomez Beldarrain, M., Grafman, J., Ruiz de Velasco, I., Pascual-Leone, A., Garcia-Monco, C. (2002). Prefrontal lesions impair the implicit and explicit learning of sequences on visuomotor tasks. *Experimental brain research*, 142(4), 529–538.
- Gong D., He H., Ma W., Liu D., Huang M., Dong L., Gong J., Li J., Luo C., Yao D. (2016): Functional Integration between salience and central executive networks: A role for action video game experience. *Journal of neural transplantation & plasticity*. doi: 10.1155/2016/9803165
- Graf, P., Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Learning, memory and cognition* 11(3), 501–518. doi: 10.1037/0278-7393.11.3.501
- Granger, C.W.J. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross spectral methods. *Econometrica*, 37(3), 424–438. doi: 10.2307/1912791
- Green C.S., Bavelier D. (2012): Learning, attentional control, and action video games. *Current biology*, 22(6), R197–R206 doi: 10.1016/j.cub.2012.02.012.
- Green S., Bavelier D. (2003): Action video game modifies visual selective attention. *Nature* 423, 534–537. doi: 10.1038/nature01647
- Greenstein, B. y Greenstein, A. (2000). *Color atlas of neuroscience*. Stuttgart, Germany: Thieme

- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2011). *Tratado de fisiología médica*. Barcelona, España: Elsevier.
- Halliday, G., Lees, A., Stern, M. (2011). Milestones in Parkinson's Disease, clinical and pathologic features. *Movement Disorders*. 28(6), 1015–1021.  
doi: 10.1002/mds.23669
- Harlow, J.M. (1869). Passage of an iron bar through the head. Recuperado de <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0957154X9300401407>
- Hatfield B.D., Haufler A.J., Hung T., Spalding T.W. (2004): Electroencephalographic Studies of Skilled Psychomotor Performance. *Journal of clinical Neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(3), 144–156.  
doi: 10.1097/00004691-200405000-00003
- He Y., Evans A. (2010): Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Current opinion in neurology*, 23(4), 341–350.  
doi: 10.1097/WCO.0b013e32833aa567
- Hemsley, D.R. (2005). The Schizophrenic Experience: Taken out of context?. *Schizophrenia bulletin*, 31(1). 43–53. doi: 10.1093/schbul/sbi003
- Herrero, M.T., Barcia, C., Navarro, J.M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the international Society for Pediatric Neurosurgery*, 18(8), 386–404.  
doi: 10.1007/s00381-002-0604-1
- Herrmann C.S., Munk M.J.H., Engel A.K. (2004) Cognitive functions of  $\gamma$ -band activity: memory match and utilization. *Trends in cognitive sciences*, 8(8), 347-355. doi: 10.1016/j.tics.2004.06.006
- Hillman, C.H., Kramer, A.F., Belopolsky, A.V., Smith, D.P. (2006). A cross sectional examination of age and physical activity on performance and event-related brain potentials in a task switching paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 59(1), 30–39. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.04.009



- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4), 500–544.
- Hoeh, M.M., Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5), 427–442. doi: 10.1212/WNL.17.5.427
- Hommel, B., Ridderinkhof, R., Theeuwes, J. (2002). Cognitive control of attention and action: Issues and trends. *Psychological research*, 66(4), 215–219. doi: 10.1007/s00426-002-0096-3
- Hopfinger, J.B., Buonocore, M.H., Mangun, G.R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature neuroscience*, 3(3). 284–291. doi: 10.1038/72999
- Hramov, A.E., Koronovskii, A.A. (2005). Time scale synchronization of chaotic Oscillators. *Physica D: Nonlinear phenomenonam*, 206(3-4) 252–264. doi: 10.1016/j.physd.2005.05.008
- Husain, M., Rorden, C. (2003). Nonspatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nature reivews neuroscience*, 4, 26–36. doi: 10.1016/B978-012375731-9/50061-6
- Iwadate M., Mori A., Ashizuka T., Takayose M., Ozawa T. (2005): Long-term physical exercise and somatosensory event-related potentials. *Experimental brain research*, 160(4), 528–532. doi: 10.1007/s00221-004-2125-5
- Jenkins I.H., Jahanshani M., Jueptner M., Passingham R.E., Brooks D.J. (2000). Selfinitiated versus externally triggered movements II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123(6), 1216-1228. doi: 10.1093/brain/123.6.1216
- Jensen, O., Gelfand, J., Lisman, J.E. (2002). Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with Memory Load during retention in a short term memory task. *Cerebral Cortex*, 12(8):877–882. doi: 10.1093/cercor/12.8.877

- Jiménez, L., Vázquez, G.A. (2011). Implicit sequence learning and contextual cueing do not compete for central cognitive resources. *Journal of Experimental Psychology: Human perception and Performance*, 37(1), 222–235. doi: 10.1037/a0020378
- Jin H., Xu G., Zhang J.X., Gao H., Ye Z., Wang P., Lin H., Mo L., Lin C.D. (2011): Event-related potential effects of superior action anticipation in professional badminton players. *Neuroscience letters*, 492(3), 139–144. doi: 10.1016/j.neulet.2011.01.074.
- Johnson R. (1986): A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology*, 23(4), 367–384. doi: 10.1111/j.1469-8986.1986.tb00649.x
- Jung, T.P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T.W., Mckeown, M.J., Iragui, V., Sejnowski, T.J. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* 37(2), 163–178. doi: 10.1111/1469-8986.3720163
- Kandel, E.R. et al. (1981): *Principles of neural science*. Mc Graw Hill Medical.
- Kantz, H., Schreiber, T., 1997. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge, UK: Cambridge university press.
- Kaplan, D., Glass, L. (1995). *Understanding nonlinear dynamics*. New York, USA: Springer Science.
- Kayser, J. (2009). Current source density (CSD) interpolation using spherical splines CSD Toolbox (Version1.1)  
Recuperado de <http://psychophysiology.cpmc.columbia.edu/Software/CSDtoolbox>. *New York State Psychiatric Institute: Division of Cognitive Neuroscience*.
- Kayser J., Tenke C.E. (2006): Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(2), 348–368. doi: 10.1016/j.clinph.2005.08.034

- Kennel, M.B., Brown, R., Abarbanel, H.D.I. (1992). Determining embedding for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical review A*, 45(6), 3403–3411. doi: 10.1103/PhysRevA.45.3403
- Kennerley, S.W., Walton, M.E. (2011). Decision making and reward in frontal cortex. Complementary evidence from neurophysiological and neuropsychological studies. *Behavioral Neuroscience* 125(3), 297–317. doi: 10.1037/a0023575
- King, J.A., Korb, F.M., Egner, T. (2012). Priming of control: implicit contextual cuing of top-down attentional set. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(24), 8192–8200.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.0934-12.2012
- Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H., Elger, C., (1999). The ten-twenty electrode system of the international federation. *International federation of clinical physiology*, 52, 3–6.
- Klimesh, W., Doppelmayr, M., Pachinger, Th., Ripper, B. (1997). Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band. *Neuroscience Letters*, 238(1-2) 9–12. doi: 10.5772/8909
- Kramer, M.A., Kolaczyk, E.D., Kirsh, H.E. (2008). Emergent network topology at seizure onset in humans. *Epilepsy research*, 79(2-3) 173–186.  
doi: 10.1016/j.eplesyres.2008.02.002
- Kray, J., Lindenberger, U. (2000). Adult age differences in task switching. *Psychology and Aging*, 15(1), 126–147. doi: 10.1037/0882-7974.15.1.126.
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs & Aging*, 16(5), 365–379. doi: 10.2165/00002512-200016050-00006
- Lachaux, J.P., Rodríguez, E., Martinerie, J., Varela, F. (1999). Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194–208.  
doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C

- Lakatos P., Karmos G., Mehta A.D., Ulbert I., Schroeder C.E. (2008): Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science*, 320(5872), 110–113. doi: 10.1126/science.1154735
- Le Van Quyen, M., Martinerie, J., Navarro, V., Boon, P., D'Havé, M., Adam, C., Renault, B., Varela, F., Baulac, M. (2001). Anticipation of epileptic seizures from standard EEG Recordings. *The Lancet*, 357(9251), 183–188. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03591-1
- Lebedev, A.V., Westman, E., Simmons, A., Lebedeva, A., Siepel, F.J., Pereira, J.B., Aarsland, D. (2014). Large-scale resting state network correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease and related dopaminergic deficits. *Frontiers in systems neuroscience*, 8(45), 1–12. doi: 10.3389/fnsys.2014.00045
- Levi, B.J., Wagner, A.D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224, 40–62. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x
- Lewicki, P., Hill, T., Bizot, E. (1988). Acquisition of procedural knowledge about a Pattern of stimuli that cannot be articulated. *Cognitive psychology*, 20(1) 24–37. doi: 10.1016/0010-0285(88)90023-0
- Lewis, S.J.G., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., Owen, A.M. (2003a). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645–654. doi: 10.1016/S0028-3932(02)00257-9
- Lewis, S.J.G., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M. (2003b). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The journal of neuroscience*, 23(15), 6351–6356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06351.2003

- Lewis, S.J.G., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M. (2005).  
Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-  
shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43(6), 823–832.  
doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.001
- Leistedt, S.J., Coumans, N., Dumont, M., Lanquart, J.P., Stam, C.J.,  
Linkowski, P. (2009). Altered sleep brain functional connectivity in acutely  
depressed patients. *Human brain mapping*, 30(7), 2207–2219.  
doi: 10.1002/hbm.20662
- Li L., Diaz-Brage P., Fernandez-Lago H., Fogelson N. (2018): Processing of  
implicit versus explicit predictive contextual information in Parkinson's  
disease. *Neuropsychologia*, 109, 39–51.  
doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.12.006.
- Li L., Zhang J-X., Jiang T. (2011): Visual Working Memory Load-Related Changes in  
Neural Activity and Functional Connectivity. *Public Library of Science one*,  
6(7), e22357.  
doi: 10.1371/journal.pone.0022357.
- Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., Luo, C., Lu, G., Chen,  
H. (2010). Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal  
lobe epilepsy. *Public Library of Science one*, 5(1), e8525.  
doi: 10.1371/journal.pone.0008525
- Libenson, M.H. (2010). *Practical approach to electroencephalography*. USA:  
Elsevier.
- Lillekjendlie, B., Kugiumtzis, D., Christophersen, N. (1994). Chaotic time series.  
*Modeling, identification and control*, 15(4), 225–243.  
doi: 10.1142/S0129065712003067
- Lithari, C., Klados, M.A., Papadelis, C., Pappas, C., Albani, M., Bamidis, P.D.  
(2011). How does the metric choice affect brain functional connectivity  
networks?. *Biomedical signal processing and control*, 7(3), 228–236.  
doi: 10.1016/j.bspc.2011.05.004

- Litvak, V., Jha, A., Eusebio, A., Oostenveld, R., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Hariz, M.I., Friston, K., Brown, P. (2011). Resting oscillatory cortico Subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* 134(2), 359–374. doi: 10.1093/brain/awq332
- Llinás R., Ribary U. (1993) Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America USA*, 90(5): 2078-2081. doi: 10.1073/pnas.90.5.2078
- Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 79(2), 81–93. doi: 10.1016/0013-4694(91)90044-5
- MacDonald, A.W., Carter, C.S., Kerns, J.G., Ursu, S., Barch, D.M., Holmes, A.J., Stenger, V.A., Cohen, J.D. (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and Context processing deficits to schizophrenia in never medicated patients with first episode psychosis. *The American journal of psychiatry*, 162(3), 475–484. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.475
- MacDonald, A.W, Cohen, J.D., Stenger, V.A., Carter, C.S. (2000). Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835–1838. doi: 10.1126/science.288.5472
- Maestú, F., Pereda, E., Del Pozo, F. (2015). *Conectividad funcional y anatómica del cerebro humano*. Barcelona, España: Elsevier.
- Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T.P., Sejnowski, T.J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Advances in Neural Information processing systems*, 8, 145–151.
- Recuperado de <http://papers.nips.cc/paper/1091-independent-component-analysis-of-electroencephalographic-data.pdf>
- Mareš, M. (2008). The saga of minimum spanning trees. *Computer science review* 2(3), 165–221. doi: 10.1016/j.cosrev.2008.10.002

- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Péligrini-Issac, M., Lehericy, S., Benali, H., Doyon, J. (2008). Regions, systems, and the brain. Hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Medical Image Analysis*, 12(4), 484–496. doi: 10.1016/j.media.2008.02.002
- Martínez K., Solana A.B., Burgaleta M., Hernández-Tamames J.A., Álvarez-Linera J., Román F.J., Alfayate E., Privado J., Escorial S., Quiroga M.A., Karama S., Bellec P., Colom R. (2013): Changes in resting-state functionally connected parietofrontal networks after videogame practice. *Human brain mapping*, 34(12), 3143–3157. doi: 10.1002/hbm.22129
- Maslov, S., Sneppen, K. (2002). Specificity and stability in topology of protein Networks. *Science*, 296(5569), 910–913.
- McDermott., A.F., Bavelier, D., Green, C.S. (2014). Memory abilities in action video game players. *Computers in human behavior*, 34, 69–78.  
doi: 10.1016/j.chb.2014.01.018
- Mead, C. (1990). Neuromorphic electronic systems. *Proceedings of the IEEE*, 78(10), 1629–1636. doi: 10.1109/5.58356
- Meehan, S.K., Randhawa, B., Wessel, B., Boyd, L.A. (2011). Implicit sequence-specific motor learning after subcortical stroke is associated with increased prefrontal brain activations: an fMRI study. *Human brain mapping*, 32(2), 290–303. doi: 10.1002/hbm.21019.
- Meier, B., Weiermann, B., Gutbrod, K., Stephan, M.A., Cock, J., Mür, R.M., Kaelin-Lang, A. (2013). Implicit task sequence learning in patients with Parkinson's disease, Frontal lesions and amnesia: the critical role of fronto–striatal loops. *Neuropsychologia* 51(14), 3014–3024.  
doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.009
- Mesulam, M. (2012). The evolving landscape of human cortical connectivity: facts and inferences. *Neuroimage*, 62(4), 2182–2189.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.033

- Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C.J., Breakspear, M., Bitsios, P., Vourkas, M.,  
Erimaki, S., Zervakis, M. (2006). Small-world networks and disturbed  
Functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 87(1-3),  
60–66. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.028
- Milgram, S. (1967). The Small World Problem. *Psychology Today*, 1(1), 61–67.  
Recuperado de  
<http://snap.stanford.edu/class/cs224w-readings/milgram67smallworld.pdf>
- Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function,  
2001. *Annual review of neuroscience*. 24, 167–202.  
doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Mima T., Steger J., Schulman A.E., Gerloff C., Hallett M. (2000b),  
Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle  
activity in humans. *Clin Neurophysiol* 111(2): 326-337.  
doi: 10.1016/S1388-2457(99)00229-1
- Mishra J., Zinni M., Bavelier D., Hillyard S.A. (2011): Neural basis of superior  
performance of action videogame players in an attention-demanding task.  
*The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for  
Neuroscience*, 31(3), 992–998. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4834-10.2011
- Moisala M., Salmela V., Hietajärvi L., Carlson S., Vuontela V., Lonka K.,  
Hakkarainen K., Salmela-Aro K, Alho K (2017): Gaming is related to  
enhanced working memory performance and task-related cortical activity.  
*Brain research*, 1655, 204–215.  
doi: 10.1016/j.brainres.2016.10.027.
- Moll L., Kuypers H.G. (1977). Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral  
changes in visually guided reaching behavior. *Science*, 198(4314): 317-319.  
doi: 10.1126/science.410103



- Mongeon, D., Blanchet, P., Messier, J. (2013). Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on adaptation to explicit and implicit visuomotor perturbations. *Brain and cognition*, 81(2), 271–282.  
doi: 10.1016/j.bandc.2012.12.001
- Mori, S., Van Zijl, P.C.M. (2001). Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR in biomedicine*, 15(7-8), 468–480.  
doi: 10.1002/nbm.781
- Montez, T., Linkenkaer-Hansen, K., van Dijk, B.W. (2006). Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors. *NeuroImage*, 33(4), 1117–1125. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.066
- Mumtaz, W., Ali, S.S.A., Yasin, M.A.M., Malik, A.S. (2017). A machine learning framework involving EEG based functional connectivity to diagnose major depressive disorder (MDD). *Medical & biological engineering & computing*, 56(2), 233–246. doi: 10.1007/s11517-017-1685-z
- Nakamoto H., Mori S. (2008): Effects of stimulus-response compatibility in mediating expert performance in baseball players. *Brain research*, 1189, 179–188.  
doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.096
- Nakata H., Yoshie M., Miura A., Kudo K. (2010): Characteristics of the athletes' brain: Evidence from neurophysiology and neuroimaging. *Brain research reviews* 62(2), 197–211. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.006
- Niso, G., Bruña, R., Pereda, E., Gutiérrez, R., Bajo, R., Maestú, F., del Pozo, F., (2013). HERMES: Towards an integrated toolbox to characterize functional and effective brain connectivity. *Neuroinformatics online*, 11(4), 405–434.  
doi: 10.1007/s12021-013-9186-1
- Nissen, M.J., Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive psychology*, 19(1), 1–32.  
doi: 10.1016/0010-0285(87)90002-8

- Norman, D.A., Shallice, T. (1980). Attention to action: willed and automatic control of behavior. *Proceedings of the lake wilderness attention conference. Technical report, 10*, 1–31.
- Recuperado de <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a094713.pdf>
- Nunez, P.L., Srinivasan, R. (1981). *Electric fields of the brain*. USA: Oxford University Press.
- Nunez, P., Srinivasan, R., Westdorp, A.F., Wijesinghe, R.S., Tucker, D.M., Silberstein, R.B., Cadusch, P.J. (1997). EEG coherency I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 103*(5), 499–515. doi: 10.1016/S0013-4694(97)00066-7
- Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Rodríguez, M., Lanciego, J.L., Artieda, J., Gonzalo, N., Olanow, C.W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neuroscience, 23*(1), S8–S19.
- doi: 10.1016/S1471-1931(00)00028-8
- O'Leary K.C., Pontifex M.B., Scudder M.R., Brown M.L., Hillman C.H. (2011): The effects of single bouts of aerobic exercise, exergaming, and videogame play on cognitive control. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 122*(8), 1518–1525.
- doi: 10.1016/j.clinph.2011.01.049.
- Olde Dubbelink, K.T., Schoonheim, M.M., Deijen, J.B., Twisk, J.W., Barkhof, F., Berendse, H.W. (2014). Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology 83*(22), 2046–2053.
- doi: 10.1212/WNL.0000000000001020
- Oppenheim, A.V., Schafer, R.W. (2009). *Tratamiento de señales en tiempo discreto*. España: Pearson.
- Oppenheim, A.V., *6.341 Discrete-Time Signal Processing*. Massachusetts Institute of Technology: MIT OpenCourseWare, <https://ocw.mit.edu>.
- License: Creative Commons BY-NC-SA.

- Owen, A.M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 10(6), 525–537.  
Doi: 10.1177/1073858404266776
- Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E., Robbins, T.W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*. 28(10). 1021–1034. doi: 10.1016/0028-3932(90)90137-D
- Owen, A.M, Evans, A.C., Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, 6(1), 31–38.  
doi: 10.1093/cercor/6.1.31
- Owen, A.M, McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, 25(1), 46–59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Padilla, C., Pérez, L., Andrés, P. (2014). Chronic exercise keeps working memory and inhibitory capacities fit. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(49) 1–10. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00049
- Padoa-Schioppa, C., Conen, K.E. (2017). Orbitofrontal cortex: a neural circuit for economic decisions. *Neuron*, 96(4), 736–754.  
doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.031
- Palmer, J. (1990). Attentional limits on the perception and memory of visual Information. *Journal of experimental psychology: human perception and performance*, 16(2), 332–350. doi: 10.1037/0096-1523.16.2.332
- Palmer, S.J., Lee, P.W., Wang, Z.J., Au, W.L., McKeown, M.J. (2010). Theta, beta But not alpha-band EEG connectivity has implications for dual task performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 16(6), 393–397. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.03.001

- Pantev C., Makeig S., Hoke M., Galambos R., Hamson S., Gallen C. (1991) Human auditory evoked  $\gamma$ -band magnetic fields. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(20), 8996-9000.  
doi: 10.1073/pnas.88.20.8996
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy. *Neuropsychiatry classics*, 223–236. Recuperado de  
<https://neuro.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E.M., Grafman, J., Hallett, M. (1996). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental brain research*, 107(3), 479–485.
- Pereda, E., Quiroga, R.Q., Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, 77(1-2), 1–37.  
doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.10.003
- Pereda, E., Rial, R., Gamundi, A., González, J. (2001). Assessment of changing interdependencies between human electroencephalograms using nonlinear methods. *Physica D: Nonlinear phenomena*, 148(1-2). 147–158  
doi: 10.1016/S0167-2789(00)00190-1
- Perner, J., Lang, B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends in cognitive neurosciences*. 3(9), 337 – 344.  
doi: 10.1016/S1364-6613(99)01362-5
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF (1989): Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurology*, 72(2), 184–187. doi: 10.1016/0013-4694(89)90180-6
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1456) 781–795.  
doi: 10.1098/rstb.2005.1631

- Pijnenburg, Y.A.L., vd Made, Y., van Cappellen van Walsum, A.M., Knol, D.L., Scheltens, Ph., Stam, C.J. (2004) EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(6) 1332–1339.  
doi: 10.1016/j.clinph.2003.12.029
- Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J. (2001). *Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences*. USA: Cambridge University Press.
- Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Cadavid, C., Mancheno, S., Mejía, S. (1998). Executive dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Intern. Journal of Neuroscience*, 96(1-4), 177–196.  
doi: 10.3109/00207459808986466
- Pitts, M.A., Martínez, A., Hillyard, S.A. (2012). Visual processing of contour patterns under conditions of inattention blindness. *Journal of cognitive neuroscience*, 24, 287–303.  
doi: 10.1162/jocn\_a\_00111
- Polich, J., Criado, J.R. (2006). Neuropsychological and neuropharmacology of P3a and P3b. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 60(2), 172–185.  
doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
- Polich J., Lardon M.T. (1997): P300 and long-term physical exercise. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 103(4), 493–498.  
doi: 10.1016/S0013-4694(97)96033-8
- Pollmann, S., Manginelli, A.A. (2009). Early implicit contextual change detection in anterior prefrontal cortex. *Brain research*, 1263, 87–92.  
doi: 10.1016/j.brainres.2009.01.039
- Posner, M.I. (1980). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13, 25–42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325

- Posthuma D., de Geus E.J., Mulder E.J.C.M., Smit D.J., Boomsma D.I., Stam C.J. (2005): Genetic components of functional connectivity in the brain: the heritability of synchronization likelihood. *Human brain mapping*, 26(3), 191–198. doi: 10.1002/hbm.20156
- Postle, B.R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139(1), 23–38.  
doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.005
- Poulsen, C., Luu, P., Davey, C., Tucker, D.M. (2005). Dynamics of task sets: evidence from dense-array event-related potentials. *Brain research. Cognitive brain research*, 24(1), 133–154.  
doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.008
- Praamstra, P., Pope, P. (2007). Slow brain potential and oscillatory EEG manifestations of impaired temporal preparation in Parkinson's disease. *Journal of neurophysiology*, 98(5), 2848–2857. doi: 10.1152/jn.00224.2007
- Prichard, D., Theiler, J. (1994), Generating surrogate data for time series with several Simultaneously measured variables. *Physical review letters*, 73(7), 951–954. doi: 10.1103/PhysRevLett.73.951
- Proakis, J.G., Manolakis, D.G. (1996), *Digital signal processing. Principles, algorithms and Applications*. USA: Prentice-Hall.
- Raghavachari S., Kahana M.J., Rizzuto D.S., Caplan J.B., Kirschen M.P., Bourgeois B., Madsen J.R., Lisman J.E. (2001): Gating of human theta oscillations by a working memory task. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(9), 3175–3183.
- Raichlen D.A., Bharadwaj P.K., Fitzhugh M.C., Haws K.A., Torre G-A., Trouard T.P., Alexander G.E. (2016): Differences in Resting State Functional Connectivity between Young Adult Endurance Athletes and Healthy Controls. *Frontiers in human neuroscience*, 10(610), 1–14. doi: 10.3389/fnhum.2016.00610

- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862), 170–176. doi: 10.1126/science.3291116
- Reber, A.S. (1967). Implicit learning of artificial grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6(6), 855–863. doi: 10.1016/S0022-5371(67)80149-X
- Reber, A.S. (1989). Implicit learning and tacit knowledge: An essay on the cognitive unconscious. *Journal of Experimental Psychology*, 118(3), 219–235.  
doi: 10.1037/0096-3445.118.3.219
- Redolar, D. (2013): *Neurociencia cognitiva*. España: Editorial médica panamericana.
- Ritter W., Simson R., Vaughan H.G., Friedman D. (1979): A brain event related to the making of a sensory discrimination. *Science*, 203(4387), 1358–1361  
doi: 10.1126/science.424760
- Robertson, I.H., Mattingley, J.B., Rorden, C., Driver, J. (1998). Phasic alerting of neglect patients overcomes their spatial deficit in visual awareness. *Nature*, 395 169–172. doi: 10.1038/25993
- Robertson, E.M., Tormos, J.M., Maeda, F., Pascual-Leone, A. (2001). The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cerebral cortex* 11(7), 628–635.  
doi: 10.1007/BF00230427
- Robinson, S.J. (2012). When disaster strikes: Human behavior in emergency situations. Recuperado de  
<http://clock.uclan.ac.uk/9573/1/Human%20Behaviour%20Paper%202012.pdf>
- Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A., Skinhøj E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movement in man. *Journal of neurophysiology*, 43(1): 118-136. doi 10.1152/jn.1980.43.1.118
- Rosales, F., García-Dopico, A., Bajo, R., Nevado, A. (2004). An efficient implementation of the Synchronization likelihood algorithm for functional connectivity. *Neuroinformatics*, 13(2), 245–258.  
doi: 10.1007/s12021-014-9251-4

- Rose, M., Haider, H., Salari, N., Büchel, C. (2011). Functional dissociation of hippocampal mechanism during implicit learning based on the domain of associations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(39), 13739–13745.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-11.2011
- Rostami, M., Hosseini, S.M., Takahashi, M., Sugiura, M., Kawashima, R. (2009). Neural bases of goal-directed implicit learning. *Neuroimage* 48(1), 303–310.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.007
- Rostami, M., Hosseini S.M.H., Takahashi, M., Sugiura, M., Kawashima, R. (2009). Neural bases of goal-directed implicit learning. *Neuroimage*, 48(1), 303–310.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.007
- Rowan, A.J., Tolunsky, E. (2004). *Conceptos básicos sobre EEG*. Madrid, España: Elsevier.
- Rubinov M., Knock S.A., Stam C.J., Micheloyannis S., Harris A.W.F., Williams L.M., Breakspear M. (2009): Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Human brain mapping*, 30(2), 403–416.  
doi: 10.1002/hbm.20517
- Rubinov, M., Sporns, O. (2010). Complex network measure of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059–1069.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Saint-Cyr, J.A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 103–127. doi: 10.1017/S1355617703910125
- Sanchez, D.J., Gobel, E.W., Reber, P.J. (2010). Performing the unexplicable: Implicit task performance reveals individually reliable sequence learning without explicit knowledge. *Psychonomic bulletin & review*, 17(6). 790–796.  
doi: 10.3758/PBR.17.6.790



- Sauseng, P., Klimesch, W., Schabus, M., Doppelmayr, M. (2005). Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 57(2), 97–103.  
doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.03.018
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., Brooks, D.J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's Disease. *Brain*, 131(5), 1294–1302.
- Schendan, H.E., Tinaz, S., Maher, S.M., Stern, C.E. (2013). Frontostriatal and Medio temporal lobe contributions to implicit higher-order spatial sequence learning declines in aging and Parkinson's disease. *Behavioral neuroscience*, 127(2), 204–221. doi: 10.1037/a0032012.
- Schiff, S.J., So, P., Chang, T., Burke, R.E., Sauer, T. (1996). Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Physical review E*, 54(6), 6708–6724.  
doi: 10.1103/PhysRevE.54.6708
- Schneider, W., Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84(1), 1–66.
- Schomer, D.L., Lopes da Silva, F.H. (2011). *Niedermeyer's electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Wolters Kluwer.
- Scoville, W.B., Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Schreiber, T. (2000). Measuring information transfer. *Physical review letters*. 85(2). 461–464. doi: 10.1103/PhysRevLett.85.461
- Seger, C.A. (1994). Implicit learning. *Psychological Bulletin*, 115(2), 163–196.

- Shah, P., Miyake, A. (1996). The separability of working memory resources for spatial thinking and language processing: an individual differences approach. *Journal of experimental psychology. General*, 125(1), 4–27.  
doi: 10.1037/0096-3445.125.1.4
- Shipp, S. (2007). Structure and function of the cerebral cortex. *Current Biology*, 17(12), 444–449. doi: 10.1016/j.cub.2007.03.044
- Silberstein, P., Pogosyan, A., Kuhn, A.A., Hotton, G., Tisch, S., Kupsch, A., Dowsey Limousin, P., Hariz, M.I., Brown, P. (2005). Corticocortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain : a journal of neurology*, 128(6), 1277–1291. doi: 10.1093/brain/awh480
- Simón, V.M. (1997). La participación emocional en la toma de decisiones. *Psicothema*, 9(2), 365–376. Recuperado de:  
<http://psicothema.com/pdf/106.pdf>
- Singer W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual review of physiology*, 55, 349–374.
- Skidmore, F., Korenkevych, D., Liu, Y., He, G., Bullmore, E., Pardalos, P.M. (2011). Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neuroscience letters*, 499(1), 47–51.  
doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.030
- Slagter, H.A., van Wouwe, N.C., Kanoff, K., Grasman, R.P., Claassen, D.O., van den Wildenberg, W.P., Wylie, S.A. (2016). Dopamine and temporal attention: an attentional blink study in Parkinson's disease patients on and off medication. *Neuropsychologia*, 91, 407–414.
- Smith, E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657–1661. doi: 10.1126/science.283.5408.1657
- Spiegel, M.R., Stephens, L.J. (2007). *Schaum's outline of theory and problems of statistics*. USA: McGraw Hill.

- Squire, L., Berg, D., Bloom, F., Du Lac, S., Ghosh, A., Spitzer, N., 2008.  
*Fundamental neuroscience*. Canada: Elsevier.
- Squire, L.R., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., Raichle, M.E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional Anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(5), 1837–1841.  
doi: 10.1073/pnas.89.5.1837
- Squires, N.K., Squires, K.C., Hillyard, S.A. (1975). Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man.  
*Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 38(4), 387–401.  
doi: 10.1016/0013-4694(75)90263-1
- Squires, K.C., Wickens, C., Squires, N.K., Donchin, E. (1976). The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential.  
*Science*, 193(4258), 1142–1146. doi: 10.1126/science.959831
- Stam, C.J. (2010). Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *Journal of the neurological sciences*, 289(1-2), 128–134. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.028
- Stam, C.J., Breakspear, M., van Cappellen van Walsum, A.M., van Dijk, B.W. (2003). Nonlinear synchronization in EEG and whole head MEG recordings of Healthy subjects. *Human brain mapping*, 19(2): 63–78.  
doi: 10.1002/hbm.10106
- Stam, C.J., de Bruin, E.A. (2004). Scale free dynamics of global functional connectivity in the human brain. *Human brain mapping*, 22(2), 97–109.  
doi: 10.1002/hbm.20016
- Stam, C.J., Jones, B.F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A.M., Montez, T., Verbunt, J.P.A., de Munck, J.C., van Dijk, B.W., Berendse, H.W., Scheltens, P. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting state functional connectivity in Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 32(3), 1335–1344. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.033

- Stam, C.J., Jones, B.F., Nolte, G., Breakspear, M., Scheltens, P. (2007).  
Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease.  
*Cerebral Cortex*, 17(1), 92–99. doi: 10.1093/cercor/bhj127
- Stam, C.J., Reijneveld, J.C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks  
in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1), 1–19.  
doi: 10.1186/1753-4631-1-3
- Stam, C.J., Tewarie, P., Van Dellen, E., van Straaten, E.C., Hillebrand, A., Van  
Mieghem, P. (2014). The trees and the forest: characterization of complex  
brain networks with minimum spanning trees. *International journal of  
psychophysiology : official journal of the International Organization of  
Psychophysiology*, 92(3), 129–138. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.04.001
- Stam, C.J., van Dijk, B.W. (2002). Synchronization likelihood: an unbiased measure  
of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D:  
Nonlinear Phenomena*, 163(3-4), 236–251.
- Stam C.J., van Straaten E.C.W. (2012): The organization of physiological brain  
networks. *Clinical neurophysiology: official journal of the International  
Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067–1087.  
doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.011.
- Stam C.J., Nolte G., Daffertshofer A. (2007): Phase lag index: Assessment of  
functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished  
bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11), 1178–1193.  
doi: 10.1002/hbm.20346
- Stefanics, G., Hangya, B., Hernádi, I., Winkler, I., Lakatos, P., Ulbert, I. (2010).  
Phase entrainment of human delta oscillations can mediate the effects of  
expectation on reaction speed. *The journal of Neuroscience*, 30(41), 13578–  
13585. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0703-10.2010
- Steriade, M. (2005). Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons.  
*Trends in neurosciences*, 28(6), 317 – 324. doi: 10.1016/j.tins.2005.03.007

- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R.R., Lopes da Silva, F.H., Mesulam, M.M. (1990).  
Basic mechanism of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and  
Clinical Neurophysiology*, 76(6), 481–508.
- Stoffers, D., Bosboom, J.L.W., Deijon, J.B., Wolters, E., Ch, Stam, C.J., Berendse,  
H.W. (2008). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage  
Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage*, 41(2), 212–222.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.027
- Strogatz, S.H. (1997). *Nonlinear dynamics and chaos*. USA: Perseus Books
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of  
Experimental Psychology: General*, 18(6), 643-662. doi: [10.1037/h0054651](https://doi.org/10.1037/h0054651)
- Stroth S., Kubesch S., Dieterle K., Ruchow M., Heim R., Kiefer M. (2009). Physical  
fitness, but not acute exercise modulates event-related potential indices for  
executive control in healthy adolescents. *Brain research*, 1269, 114–124.  
doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.073.
- Sturm, W., de Simone, A., Krause, B.J., Specht, K., Hesselmann, V.,  
Radermacher, I., Herzog, H., Tellmann, L., Müller-Gärtner, H.W., Willmes,  
K. (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-  
Parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere.  
*Neuropsychologia*, 37(7), 797–805.  
doi: 10.1016/S0028-3932(98)00141-9
- Suwazono S., MacHado L., Knight R.T. (2000). Predictive value of novel stimuli  
modifies visual event-related potentials and behavior. *Clinical  
neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical  
Neurophysiology*, 111(1), 29–39. doi: 10.1016/S1388-2457(99)00186-8
- Szczepanski, S.M., Knight, R.T. (2014). Insights into human behavior from lesions to  
the prefrontal cortex. *Neuron*, 83(5), 1002–1018. doi:  
10.1016/j.neuron.2014.08.011

- Takens F. (1981) Detecting strange attractors in turbulence. In: Rand D., Young LS. (eds) *Dynamical Systems and Turbulence*, Warwick 1980. *Lecture Notes in Mathematics*, vol 898. Springer, Berlin, Heidelberg
- Tallon-Baudry C., Bertrand O. (1999) Oscillatory  $\gamma$  activity in humans and its role in object representation. *Trends in cognitive sciences*, 3(4), 151-162. doi: 10.1016/S1364-6613(99)01299-1
- Tan B., Kong X., Yang P., Jin Z., Li L. (2013): The difference of brain functional connectivity between eyes-closed and eyes-open using graph theoretical analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013(976365), 1-15. doi: 10.1155/2013/976365
- Tan X-Y., Pi Y-L., Wang J., Li X-P., Zhang L-L., Dai W., Zhu H., Ni Z., Zhang J., Wu Y. (2017): Morphological and Functional Differences between Athletes and Novices in Cortical Neuronal Networks. *Frontiers in human neuroscience* 10(660), 1–10. doi: 10.3389/fnhum.2016.00660
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 28(3), 281–296. doi: 10.1006/brcg.1995.1258
- Tekin, S. y Cummings, J.L. (2002). Frontal subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(2), 647–654. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00428-2
- Tenke, C.E., Kayser, J. (2005). Reference free quantification of EEG spectra: Combinig current source density (CSD) and frequency principal component analysis (PCA). *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116, 2826–2846.
- Te Woerd, E.S., Oostenveld, R., de Lange, F.P., Praamstra, P. (2017). Impaired auditory to motor entrainment in Parkinson's disease. *Journal of neurophysiology*, 117(5), 1853–1864. doi: 10.1152/jn.00547.2016

- Te Woerd, E.S., Oostenveld, R., de Lange, F.P., Praamstra, P. (2014). A shift from prospective to reactive modulation of beta-band oscillations in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 100, 507–519.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.039
- Teramoto, H., Morita, A., Ninomiya, S., Akimoto, T., Shiota, H., Kamei, S. (2016). Relation between resting state Front-Parietal EEG coherence and executive function in parkinson's disease. *BioMed Research International* 2016(4), 1–6. doi: [10.1155/2016/2845754](https://doi.org/10.1155/2016/2845754)
- Teuber, H.L. (1964). The riddle of frontal lobe function in Man. *Neuropsychology review (2009)*, 19(1), 25–46. doi: 10.1007/s11065-009-9088-z
- Tewarie, P., Hillebrand, A., Schoonheim, M.M., van Dijk, B.W., Geurts, J.J.G., Barkhof, F., Polman, C.H., Stam, C.J. (2013). Functional brain network analysis using minimum spanning trees in Multiple Sclerosis: An MEG source-space study. *NeuroImage*, 88, 308–318.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.022
- Tison, F., Dartigues, F., Auriacombe, S., Letenneur, L., Boller, F., Alperovitch, A., (1995). Dementia in Parkinson's disease. A population based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology*, 45(4), 705–708. doi: 10.1212/WNL.45.4.705
- Thatcher, R.W., Biver, C.J., North, D.M. (2004). EEG and Brain connectivity: A tutorial. Recuperado de <http://www.brainm.com/software/pubs/brain/Brain%20Connectivity-A%20Tutorial.pdf>
- Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., Farmer, J.D., 1992. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 58 (1-4), 77–94. doi: 10.1016/0167-2789(92)90102-S

- Thut, G. (2006): Alpha-Band Electroencephalographic Activity over Occipital Cortex Indexes Visuospatial Attention Bias and Predicts Visual Target Detection. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(37), 9494–9502. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006
- Tinaz, S., Lauro, P., Hallett, M., Horovitz, S.G. (2016). Deficits in task-set maintenance and execution networks in Parkinson's disease. *Brain structure and Function*, 221(3), 1413–1425. doi: 10.1007/s00429-014-0981-8
- Tortora, G.J. y Derrickson, D. (1975). *Principles of anatomy and physiology*. USA: Wiley
- Trisolini, D.C., Petilli, M.,A. & Daini, R. (2017). Is action video gaming related to sustained attention of adolescents?. *The quarterly journal of experimental psychology*, 71(5), 1033–1039.
- Turk-Browne, N.B., Yi, D.J., Chun, M.M., 2006. Linking implicit and explicit memory: common encoding factors and shared representations. *Neuron* 49, 917–927. doi: 10.1080/17470218.2017.1310912
- Tulving, Endel, Schacter, Daniel L., Stark, Heater, A. (1982). Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *Journal of experimental psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 8(4), 336–342. doi: 10.1037/0278-7393.8.4.336
- Uhlhaas P.J., Singer W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155–168. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.020
- Unsworth, N., Engle, R.W. (2005). Individual differences in working memory capacity and learning: evidence from the serial reaction time task. *Memory & cognition*, 33(2), 213–220. doi: 10.3758/BF03195310



- Utianski, R.L., Caviness, J.N., van Straaten, E.C., Beach, T.G., Dugger, B.N., Shill, H.A., Driver-Dunckley, E.D., Sabbagh, M.N., Mehta, S., Adler, C.H., Hentz, J.G. (2016). Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(5), 2228–2236. doi: 10.1016/j.clinph.2016.02.017
- Van Asselen, M., Almeida, I., Andre, R., Januário, C., Gonçalves, A.F., Castelo-Branco, M. (2009). The role of the basal ganglia in implicit contextual learning: a study of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(5), 1269–1273. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.008
- Van Spaendonck, K.P., Berger, H.J., Horstink, M.W., Borm, G.F., Cools, A.R. (1995). Card sorting performance in Parkinson's Disease: a comparison between acquisition and shifting performance. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(6), 918–925. doi: 10.1080/01688639508402440
- Van Wijk, C.M., Stam, C.J., Daffertshofer, A. (2010). Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *Public Library of Science one*. 5(10), 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0013701
- Vertes, R.P. (2005). Hippocampal rhythm. A tag for short time memory. *Hippocampus* 15(7), 923–935. doi: 10.1002/hipo.20118
- Vijayalakshmi, R., Nandagopal, D., Dasari, N., Cocks, B., Dahal, N., Thilaga, M. (2015). Minimum connected component – A novel approach to detection of Cognitive load induced changes in functional brain networks. *Neurocomputing* 170. 15–31. doi: 10.1016/j.neucom.2015.03.092
- Vila, J. (1996). Una introducción a la psicofisiología clínica. Madrid, España: Pirámide.

- Von Stein A., Sarnthein J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: From local  $\gamma$  to long range alpha/theta synchronization. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 38(3), 301–313.  
doi: 10.1016/S0167-8760(00)00172-0
- Voss M.W., Prakash R.S., Erickson K.I., Boot W.R., Basak C., Neider M.B., Simons D.J., Fabiani M., Gratton G., Kramer A.F. (2012). Effects of training strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks. *Neuroimage*, 59(1), 138–148.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.052.
- Wang X-J. (2010): Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiological reviews*, 90(3), 1195–1268.  
doi: 10.1152/physrev.00035.2008.
- Wang, C., Xu, J., Zhao S., Lou, W. (2015). Graph theoretical analysis of EEG effective Connectivity in vascular dementia patients during a visual oddball task. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(1), 324–334.  
doi: 10.1016/j.clinph.2015.04.063
- Ward T. B., Kolomyts Y. (2010). Cognition and creativity, in *The Cambridge Handbook of Creativity*, eds Kaufman J. C., Sternberg R. J., editors. (Cambridge: Cambridge University Press), 93–112  
doi: 10.1017/CBO9780511763205.008
- Watts D., Strogatz S. (1998): Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393(6684), 440–442. doi: 10.1038/30918
- Werheid, K., Koch, I., Reichert, K., Brass, M. (2007). Impaired self-initiated task preparation during task switching in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 45(2), 273–281. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.07.007

- Werheid, K., Zysset, S., Müller, A., Reuter, M., von Cramon, D.Y. (2003). Rule learning in a serial reaction time task: an fMRI study on patients with early Parkinson's disease. *Brain research. Cognitive brain research*, 16(2), 273–284. doi: 10.1016/S0926-6410(02)00283-5
- Wilhelm, O., Hildebrandt, A., Oberauer, K. (2013). What is working memory capacity, and how can we measure it?. *Frontiers in psychology*, 4(433), 1–22 doi: 10.3389/fpsyg.2013.00433
- Wilson, R.A., Keil, F.C. (1999). *The MIT encyclopedia of the cognitive sciences*. USA: The MIT Press.
- Wilkinson R.T., Morlock H.C. (1967). Auditory evoked response and reaction time. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 23(1), 50–6. doi: 10.1016/0013-4694(67)90140-X
- Wilkinson, L., Beigi, M., Lagnado, D.A., Jahanshahi, M. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 25(3), 286–294. doi: 10.1037/a0021753
- Wilkinson, L., Khan, Z., Jahanshahi, M. (2009). The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2564–2573. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.003
- Wolfe, J. (1994). Guided search 2.0. A revised model of visual search. *Psychonomic Bulletin & review*, 1(2), 202–238. doi: 10.3758/BF03200774
- Wolf S., Brölz E., Keune P.M., Wesa B., Hautzinger M., Birbaumer N., Strehl U. (2015). Motor skill failure or flow-experience? Functional brain asymmetry and brain connectivity in elite and amateur table tennis players. *Biological psychology* 105, 95–105. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.01.007

- Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. (2011).  
Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.  
*European journal of epidemiology*, 26(1), 1–58.  
doi: 10.1007/s10654-011-9581-6
- Wu S., Cheng C.K., Feng J., D'Angelo L., Alain C., Spence I. (2012). Playing a First-  
person Shooter Video Game Induces Neuroplastic Change. *Journal of  
cognitive neuroscience*, 24(6), 1286–1293.  
doi: 10.1162/jocn\_a\_00192
- Wu, S., Spence, I. (2013). Playing shooter and driving videogames improves top-  
down guidance in visual search. *Attention, perception & psychophysics*,  
75(4), 673–686. doi: 10.3758/s13414-013-0440-2.
- Yi, D.J., Chun, M.M. (2005). Attentional modulation of learning-related repetition at-  
tenuation effects in human parahippocampal cortex. *The Journal of  
neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(14),  
3593–3600. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4677-04.2005
- Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T. (2010): Network-based statistic: Identifying  
differences in brain networks. *Neuroimage*, 53(4), 1197–1207.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.041
- Zeki, S., Shipp, S. (1988). The functional logic of cortical connections. *Nature*  
335, 311–317. doi: 10.1038/335311a0