

**UNIVERSITAT DE VALENCIA.
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA.
DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA.**



**Análisis cuantitativo de
electroencefalogramas de sueño y vigilia.**

Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía que presenta
Maria Antonia Chornet Lurbe

Valencia 2004

JOSE ÁNGEL OTEO ARACO, Profesor Titular de Universidad, en el Departamento de Física Teórica de la Universidad de Valencia,

y

MANUEL ESCUDERO TORRELLA, Profesor Asociado del Departamento de Fisioterapia de la Universidad de Valencia y Jefe Clínico del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset

CERTIFICAN que la presente memoria **Análisis cuantitativo de electroencefalogramas de sueño y vigilia** ha sido realizada bajo su dirección por Dña. **M^a ANTONIA CHORNET LURBE**, y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, en cumplimiento de la legislación vigente, presentan ante la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia la referida memoria, y firman el presente certificado

en Valencia, a 9 de Junio de 2004

José Ángel Oteo

Manuel Escudero

*A Toni i Marina, als qui dec moltes hores
robades.*

Als meus pares.

Al meu sogre, Ximo.

Quiero agradecer a mis directores de tesis, y a la vez amigos, su ayuda y colaboración. A Jose Angel por la enorme paciencia en sus explicaciones y por su siempre atenta supervisión. A Manolo Escudero por la confianza depositada en mí para realizar este trabajo.

També a Pepe Ros per els seus útils comentaris i aclaracions, i per supost el seu ajut desinteresat.

Gracias a todo el personal del Servicio de Neurofisiología del Hospital Dr. Peset por su colaboración en el eficiente registro de las muestras. A Esther por los trabajos de impresión....

Finalmente recordar a M^aDolores Catalá a quien nunca di las gracias.

Sweet dreams are made of this....

Prácticamente toda la ciencia actual se basa en las matemáticas; precisamente, el nivel de madurez de una ciencia se valora a menudo según el nivel de matematización al que ha llegado.

Ian Stewart, *¿Es Dios un geómetra?*

Prefacio.

Cuando se le plantea a alguien con formación clínica la posibilidad de analizar el EEG desde un punto de vista que no sea el estrictamente clínico, la primera reacción es de escepticismo. Éste fue mi caso hace unos años al iniciar el trabajo que se recoge en esta memoria. Además, siendo una investigación de carácter multidisciplinar (neurofisiología, física y estadística), las primeras dificultades aparecieron en el plano mismo de la comunicación de ideas y conceptos. A título de ejemplo sirva comentar cómo la referencia a la frecuencia de un EEG tiene inevitablemente una interpretación muy distinta según la disciplina desde la que se plantee. Mientras que para un neurofisiólogo no entraña, en general, un problema especial el hecho de asignar mediante inspección visual una frecuencia a un grafoelemento de un EEG, alguien con una mera formación en física queda bloqueado ante la cuestión misma de asignar por inspección visual una frecuencia a una señal irregular, porque la noción de frecuencia instantánea de una señal irregular requiere de un cuidadoso planteamiento en su contexto.

Jerarquizar la importancia de las amplitudes, las frecuencias y los grafoelementos del EEG, y decidir qué aspectos del EEG era conveniente estudiar ha sido también una tarea que llevó un tiempo. Pero una vez establecida una base común, las discusiones sobre los métodos a utilizar o sobre la interpretación más plausible de los resultados obtenidos ha resultado ágil y satisfactoria.

Por supuesto, no todos los intentos de análisis del EEG de sueño/vigilia resultaron igualmente exitosos. En la memoria se recogen aquellos cuyo planteamiento e interpretación es más directo. Se han omitido prácticamente todas las fórmulas, en un esfuerzo por hacer más legible la lectura en un ámbito

médico, que han quedado sustituidas por las correspondientes explicaciones, haciendo énfasis en el aspecto intuitivo o visual de las ideas aplicadas.

La idea que se ha intentado reflejar en la memoria es la de que el tratamiento cuantitativo de la señal EEG nos enseña que efectivamente el EEG contiene más información de la que se usa en la práctica clínica. Así, cada aspecto analizado nos informa de propiedades básicas del EEG, aquellas originadas en las descargas neuronales y que después de un largo tránsito llegan al córtex en forma de mero vestigio debido al enorme número de combinaciones e interferencias ocurridas en la red de neuronas en el cerebro. Si esta información adicional dará lugar algún día a una aplicación práctica es aún una incógnita. En otro orden de cosas, quisiera aclarar que en ningún momento se ha pretendido plantear un análisis cuantitativo del EEG con un mero enfoque hacia el reconocimiento automatizado de fases de sueño/vigilia.

Después de los años, el escepticismo inicial se ha trocado en optimismo razonable. No sólo por la satisfacción personal de descubrir aspectos ocultos a la mera inspección visual del EEG, sino también por la perspectiva, aún lejana, de que este tipo de enfoque pueda ser de utilidad en la interpretación del EEG en la práctica clínica.

Índice.

CAPITULO 1. Introducción.	1
1.1 Objetivos.	2
1.2 Caos determinista y dinámica no lineal.	3
1.3 Antecedentes de la cuantificación del EEG en sueño.	5
1.4 Material utilizado: muestras EEG y metodología de obtención.	7
CAPITULO 2. Bases fisiológicas del electroencefalograma.	9
2.1 Introducción.	10
2.2 Estructura y función de la neurona individual.	10
2.3 Comportamiento colectivo de las neuronas. El sustrato del EEG.	16
2.4 Conceptos básicos en electroencefalografía.	19
2.4.1 Sincronización, oscilaciones y desincronización de redes neuronales.	19
2.4.2 Características del EEG normal en vigilia	21
2.4.3 Bases fisiológicas del sueño. El EEG normal durante el sueño.	23
2.4.3.1 Hallazgos EEG en el sueño normal.	24
2.4.3.2 Estadios del sueño.	26
2.4.3.3 Ciclos del sueño.	29
CAPITULO 3. Análisis fractal del EEG sueño/vigilia.	31
3.1 Introducción.	32
3.2 Cálculo de la dimensión fractal.	34
3.2.1 EEG integrado. Método de Higuchi.	35
3.2.2 Resultados: Estimación de la complejidad de la señal.	37
3.3 Cálculo de la lagunaridad.	39
3.3.1 Transformación del EEG original en una señal binaria.	40
3.3.2 Método de la ventana deslizante.	41

3.3.3 Resultados.	46
3.3.3.1 Perfiles de lagunaridad y tiempo característico.	46
3.3.3.2 Correlación entre dimensión fractal y tiempo característico.	49
3.4 Discusión y conclusiones del análisis fractal.	50
CAPITULO 4. Análisis de la amplitud en el EEG. Ley empírica de Hurst.	53
4.1 Introducción.	54
4.2 Estadística convencional de las amplitudes en el EEG	54
4.3 Método de Hurst o análisis R/S	56
4.4 Resultados	58
4.5 Conclusiones	63
CAPITULO 5. Análisis de frecuencias del EEG de sueño/vigilia.	67
5.1 Introducción.	68
5.1.1 Métodos basados en el dominio de la frecuencia. Transformada de Fourier.	68
5.1.2 Métodos basados en el dominio del tiempo. Análisis de Periodo.	70
5.2 Métodos utilizados en el análisis de frecuencias.	72
5.2.1 Transformada de Hilbert y de Fourier.	72
5.2.2 Análisis de periodo.	73
5.3 Resultados del análisis de frecuencias.	75
5.3.1 Frecuencias instantáneas.	75
5.3.2 Frecuencias de Hilbert sin suavizado.	76
5.3.3 Espectros universales de frecuencias.	80
5.3.4 Reconocimiento de fases.	85
5.4 Discusión y Conclusiones.	88
CAPITULO 6. Tiempos de residencia en el EEG de sueño/vigilia.	91
6.1 Introducción.	92

6.2 Método de cálculo del Tiempo de Residencia.	92
6.3 Resultados.	94
6.3.1 Distribución estadística de los tiempos de residencia.	94
6.3.2 Análisis de Hurst de los tiempos de residencia.	98
6.3.3 Tiempos de residencia: periodos de retorno.	101
CAPITULO 7. Consideraciones y conclusiones finales.	105
7.1 El EEG no es ruido neuronal.	106
7.2 El EEG contiene escalas de tiempo.	107
7.3 Organización de la información en el EEG.	108
7.4 Persistencia de la señal EEG.	108
7.5 Mecanismos generadores de la señal EEG.	109
7.6 Frecuencia instantánea y trazado de base en el EEG.	110
7.7 Propiedad de universalidad de los espectros de frecuencia de Hilbert.	110
7.8 Discriminación de las fases de sueño/vigilia.	111
7.9 Aportaciones de este trabajo desde el punto de vista clínico.	111
7.10 Conclusiones.	112
BIBLIOGRAFIA.	115

Capítulo 1.

Introducción.

- 1.1 Objetivos
- 1.2 Caos determinista y dinámica no-lineal.
- 1.3 Antecedentes de la cuantificación del EEG de sueño.
- 1.4 Material utilizado: muestras EEG y metodología de obtención.

1.1 Objetivos.

El objetivo de la presente memoria es obtener índices cuantitativos de la señal electroencefalográfica durante el sueño, de cálculo sencillo y estable, con la finalidad de aportar, en la medida de lo posible, nueva información que permita comprender el funcionamiento de los procesos neuronales eléctricos que generan el electroencefalograma, y en este contexto los mecanismos que se ponen en juego durante el sueño. Otra vertiente de este trabajo es la de caracterizar con un aceptable nivel de confianza, las distintas fases de sueño/vigilia.

La obtención y el análisis de registros polisomnográficos constituyen la base fundamental de la medicina clínica e investigación en patología del sueño. Durante más de treinta años esta metodología ha sido aplicada de forma generalizada siguiendo las directrices recogidas en las conocidas como “normas R&K” en referencia al Informe (*Rechtschaffen 1968*) coordinado por Rechtschaffen y Kales en 1968. En base a una inspección visual de los registros y con un entrenamiento adecuado, su utilización es todavía insustituible en la actividad clínica diaria. Aunque se han puesto de manifiesto importantes limitaciones en su uso práctico (*Himanen 2000*), el papel que han desempeñado en el estudio del sueño ha sido ampliamente reconocido (*Hirshkowitz 2000*).

Por no citar más que un ejemplo, la estructuración del sueño en fases (I, II, III/IV, REM) se logra básicamente por aplicación de ese estándar. Hay, sin embargo, que apuntar que el análisis basado en R&K es un buen indicador de la estructura global, la llamada arquitectura, del sueño; pero tiene limitaciones significativas cuando queremos conocer la denominada microestructura, que puede ser importante en el reconocimiento de períodos transicionales entre fases de sueño o en ciertas patologías como por ejemplo en el insomnio. No obstante estos comentarios, hay que dejar constancia del hecho que en paralelo a la utilización del protocolo R&K se ha venido investigando, y cada vez con más intensidad, en alternativas que permitan un análisis del sueño mediante técnicas cuantitativas más objetivas y automatizables (*Penzel 2000, Kuwahara 1998*). Sin ninguna duda ese será un paso fundamental que tendrá inmediatas

consecuencias clínicas. Sin embargo el fenómeno del sueño presenta tal complejidad que todavía se está lejos de alcanzar esos objetivos prácticos y en el camino para lograrlos son necesarios aún muchos más estudios realizados desde la perspectiva de la investigación básica. La idea de base consiste en admitir que el alto grado de coincidencia y consenso en la caracterización R&K de las diferentes fases de sueño/vigilia sólo es explicable si los correspondientes EEGs tienen rasgos objetivos característicos que, por mecanismos aún desconocidos en sus detalles, reflejan los complejos procesos electrofisiológicos que los originan.

En esa línea se inserta este trabajo, es decir, se trata de describir y aplicar una serie de herramientas con el fin de capturar esas características comunes existentes en el EEG y cuantificarlas. A grandes rasgos consiste en analizar por separado los canales EEG de la polisomnografía con el fin de obtener parámetros cuantitativos característicos de las distintas fases de sueño/vigilia. Conviene destacar que se aborda el problema desde una aproximación interdisciplinaria que combina técnicas de análisis de series temporales por una parte con la clasificación clínica de muestras de EEG en fases de sueño. Por esta razón la presente memoria está distribuida en dos primeros capítulos de introducción del tema, necesarios para la posterior comprensión de los resultados obtenidos, a los que siguen otros cuatro en los que se desarrollarán por separado los grandes grupos de métodos cuantitativos utilizados y sus resultados correspondientes. Estos capítulos tienen una distribución completa en la forma habitual de introducción, método, discusión y conclusiones. Finalmente la presente memoria concluye con un capítulo final de discusión y conclusiones globales a modo de sumario.

1.2 Caos determinista y dinámica no-lineal.

Muchos modelos matemáticos son una aproximación en la descripción de los fenómenos naturales o un intento de predecir su comportamiento, proporcionan una simplificación de la realidad y nos dan una visión parcial de ella. En muchos sistemas naturales no es posible predecir su evolución futura de forma exacta, ya que aunque se conocen las leyes que gobiernan dicho

comportamiento, son especialmente sensibles a las condiciones iniciales que solo se conocen de forma parcial y pueden originar perturbaciones importantes.

Hasta no hace mucho se pensaba que el comportamiento de la mayoría de sistemas biológicos era determinista, es decir, obedece a leyes determinadas y por lo tanto puede ser predicho o descrito fácilmente por medio de fórmulas determinísticas, el comportamiento se podría definir como *lineal*. Dicho concepto está fundamentado en el modelo de homeostasis propuesto por Claude Bernard y desarrollado posteriormente por Walter Canon (*Goldenberger 1990*).

Fruto de este modelo homeostático determinista, surge el concepto de la enfermedad como desequilibrio o pérdida de estabilidad del sistema. Dicho modelo es interesante desde el punto de vista teórico pero no aplicable en la práctica, ya que en muchos casos es precisamente el comportamiento estable el que indica la presencia de la enfermedad. Tal es el caso del sufrimiento fetal agudo en el cual la frecuencia cardíaca no varía aunque esté en un valor adecuado. Por lo anterior, la herramienta primordial para describir los fenómenos y tomar decisiones ha sido la estadística.

La mayoría de sistemas biológicos exhiben un comportamiento aparentemente desordenado, aunque globalmente son estables. Por ejemplo, se sabe que la frecuencia cardíaca normal puede estar entre 60-100 latidos por minuto, pero es imposible predecir con exactitud, la frecuencia cardíaca en el próximo instante a partir de un registro histórico.

Este tipo de comportamiento se observa en sistemas que tienen componentes físicos deterministas, pero que se encuentran influidos por factores externos variables e impredecibles y que la interacción entre ellos generan una dinámica compleja aparentemente aleatoria, llamada también de tipo *no-lineal*. Sin embargo pueden ser modelizados matemáticamente por ecuaciones que tienen un componente claramente determinista, pero que involucran la incertidumbre como parte del sistema. Este tipo de comportamiento de apariencia desordenada, con determinismo subyacente se le denomina "*caos determinista*" (*Navarro 2002*).

1.3 Antecedentes de la cuantificación del EEG de sueño.

Los análisis cuantitativos se han realizado desde las primeras descripciones de los fenómenos EEG que ocurrían durante el sueño. El objetivo inicial de estos análisis era descubrir patrones electrofisiológicos que no se mostraban con la simple inspección visual de los trazados EEG registrados en papel. Más tarde el otro objetivo fundamental fue aplicarlos a la lectura automática para así intentar ahorrar tiempo y costes económicos. La cantidad de datos electrofisiológicos registrados durante una noche es tan grande que el más simple análisis requiere un tiempo considerable. La experiencia muestra que a pesar de numerosos esfuerzos y de un obvio potencial de desarrollo, muy pocos métodos de lectura automatizada son usados de forma rutinaria y prácticamente ninguno de ellos en la práctica clínica (*Scher 1996*).

Para obtener un acuerdo entre la lectura convencional y el análisis automático es necesario un reconocimiento similar de las ondas, para así aplicar los algoritmos correspondientes a las reglas de Rechtschaffen y Kales. Los parámetros más usados por prácticamente todos los sistemas son las ondas delta, el ritmo alfa, los husos de sueño, los movimientos oculares y el tono muscular. Con menos frecuencia se ha utilizado el ritmo beta y theta.

El paso previo al reconocimiento de estos parámetros es la eliminación de artefactos de las señales que van a ser analizadas. Los artefactos más importantes en la señal EEG son los procedentes de ECG, EOG, movimientos corporales y los procedentes del electrodo debido a movimiento o sudoración. Esta eliminación se ha realizado mediante filtros digitales o análisis de correlación. Posteriormente se realiza el preprocesado de la señal fundamentalmente mediante la conocida descomposición de Fourier (análisis espectral) y desarrollos posteriores en la misma línea (*Pigeau 1981, Durka 1996*). En los últimos años, podemos encontrar en la literatura intentos de aportar nuevos análisis cuantitativos basados en conceptos importados de la teoría del caos y de la geometría fractal (*Rey 1997, Stam 1999*). En la actualidad las imágenes fractales se han popularizado por su llamativo aspecto. Tal vez en base a ello, una simple inspección visual de un EEG por un observador no iniciado podría sugerirle una naturaleza fractal de estas señales. De hecho, ha habido recientemente tentativas de caracterización cuantitativa de EEG's mediante la

denominada dimensión fractal como un índice de no-linealidad . Sin embargo, esto no se ha traducido todavía en una proyección clínica útil.

A continuación se enumeran estos métodos junto con una pequeña descripción:

- ***Transformada de Fourier.*** En este tipo de análisis espectral se considera que el EEG está formado por trenes de ondas idénticas que se repiten de forma periódica (*Kuwahara 1988*). Son los análisis más utilizados y entre ellos el más común es la *Transformada Rápida de Fourier (TRF* o más corrientemente en su denominación inglesa *FFT*). Este método realiza una descomposición de la señal original en las ondas sinusoidales simples que la componen, y representándolas en función de su peso proporciona los espectros de las frecuencias contenidas en la señal original. Es más exacto cuanto más simple es la señal original.

- ***Wavelets.*** Durante la última década se han desarrollado métodos matemáticos y de procesamiento para representar y analizar señales que varían en el tiempo y el espacio, llamados *análisis por wavelets*. Estos análisis se refieren a una serie de técnicas que difieren de las técnicas tradicionales de Fourier en que son capaces de localizar la información en tiempo y en frecuencia, manipulando y descomponiendo señales no estacionarias que varían en el tiempo, como sería el EEG (*Palem 1982, Sleigh 1999, Unser 1996, Samar 1999, Durka 1996, zygierewicz 1999*).

- ***Análisis de Periodo.*** Es uno de los primeros análisis de EEG de sueño, ya que necesita poca capacidad de procesamiento y es muy rápido, además su resultado en la lectura de fases de sueño coincide en gran medida con los realizados visualmente. Considera la señal EEG como un fenómeno aperiódico compuesto por series de ondas EEG consecutivas (*Kuwahara 1988*), donde se pretende realizar una estadística de una serie de características clave, tales como el cruce por la línea de base o los picos máximos alcanzados.

- **Métodos basados en la cuantificación de la amplitud: Amplitud integrada.** Este método (*Harman 1967*) consiste en cuantificar el EEG integrando el voltaje total acumulado representado por ondas sucesivas durante una unidad de tiempo. Fue introducido por *Drohocki* en 1948, y ampliamente descrito por *Goldstein* durante los años 60. Esta integración proporciona una medida continua y acumulativa del área bajo las sucesivas ondas EEG, sin considerar su frecuencia. El material obtenido consiste en una serie de pulsos uniformes que son proporcionales al área acumulada bajo las ondas. Estos pulsos pueden ser presentados por unidad de tiempo como medida del voltaje acumulado. *Goldstein* acuñó el término de “*electrogénesis*” para referirse al número de estos pulsos acumulados por unidad de tiempo.

- **Métodos basados en medidas no lineares.** En las últimas décadas se ha introducido la idea de que los fenómenos neurofisiológicos pueden ser caóticos por naturaleza (*Fell 1996*). La dinámica no lineal y la teoría del caos muestran que sistemas no lineales simples pueden tener un comportamiento altamente complejo (*Huupponen 2002*). Así se han aplicado en el análisis del EEG muchos métodos basados en estas teorías. En el caso del análisis de sueño se han aplicado varios de estos métodos con el fin de discriminar fases de sueño como son la *dimensión de correlación*, el *exponente mayor de Lyapunov*, y la *entropía aproximada de Kolmogorov* (*Paluš 1999, Pradhan 1995, Pradhan 1995, Shen 2003*).

1.2 Material utilizado: muestras EEG y metodología de obtención.

Las muestras se tomaron a partir de registros polisomnográficos realizados en el laboratorio de sueño a 23 pacientes remitidos para diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño. Se utilizó para el registro un polígrafo digital con software de registro y análisis *Alice 3.1 v. 1.19* de

Healthdyne Technologies Inc. trabajando a una frecuencia de muestreo de 100 Hz. El montaje utilizado para el registro EEG fue de dos canales monopolares centrales (C3-A2, C4-A1), el filtro de pasa-baja estaba en 45 Hz y el de pasa-alta estaba en 0.55 Hz. Además se registraron los parámetros habituales en este tipo de estudios: movimientos oculares, tono muscular del mentón, movimiento de los miembros inferiores, ECG, intervalo R-R, ronquido, posición corporal, saturación de oxígeno, flujo respiratorio nasobucal y movimientos respiratorios de tórax y abdomen.

Los registros totales de cada polisomnografía fueron de aproximadamente 7 horas de duración. Se realizó una lectura visual siguiendo las normas internacionales de R&K seleccionando de cada fase de sueño y de vigilia en estado de relajación mental fragmentos de 30 segundos de duración lo que, teniendo en cuenta la frecuencia de muestreo, origina muestras de 3000 puntos por canal. A las muestras elegidas para nuestro análisis se les exigió:

- a) Ser completamente representativas de cada fase, siguiendo los mencionados criterios de R&K.
- b) Corresponder a épocas libres de artefactos de cualquier origen en los canales EEG (ej: ECG, EMG, corriente alterna)
- c) No ir acompañadas de alteraciones respiratorias (apneas e hipoapneas) o cardíacas (arritmias, taquicardia o bradicardia).

En cada paciente las muestras seleccionadas corresponden a períodos de sueño de características normales, repartidos de forma dispersa a lo largo de la duración de todo el registro polisomnográfico, intentando siempre elegir muestras de un sueño con una arquitectura global organizada (este concepto se describe de forma más extensa en el siguiente capítulo).

Al igual que en la práctica clínica, la fase III y IV de sueño se consideraron una conjunta llamada sueño de ondas lentas. En el total de muestras correspondientes a los 23 sujetos, cada uno de ellos contribuye con 6 muestras por fase de sueño/vigilia y por canal, excepto para algunas excepciones donde se recogieron menos de 6 muestras. El número total de muestras fue 1368.

Capítulo 2.

Bases fisiológicas del electroencefalograma.

2.1 Introducción

2.2 Estructura y función de la neurona individual.

2.3 Comportamiento colectivo de las neuronas. El sustrato del EEG.

2.4 Conceptos básicos en electroencefalografía.

2.4.1 Sincronización, oscilaciones y desincronización de redes neuronales.

2.4.2 Características del EEG normal en vigilia.

2.4.3 Bases fisiológicas del sueño. El EEG normal durante el sueño.

2.4.3.1 Hallazgos EEG en el sueño normal.

2.4.3.2 Estadios de sueño.

2.4.3.3 Ciclos del sueño.

2.1 Introducción.

El cerebro fue definido por *Young* en 1978 como un conjunto de células nerviosas que contienen los programas de acción que aseguran la supervivencia de un individuo detectando los eventos relevantes, internos o externos, y los comparan con sus estándares o con su registro de memoria de eventos y acciones anteriores (*Basar 1998*).

La actividad eléctrica registrada en superficie, sobre el cuero cabelludo, resulta del flujo de corriente extracelular producida por los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios de muchas neuronas sumadas. Este comportamiento colectivo de las neuronas es particularmente evidente en determinadas situaciones como el sueño, la vigilia y en relajación mental, así como, en estados patológicos como el coma y la epilepsia. Una forma de poder estudiar esta forma de funcionamiento es mediante técnicas que registran la actividad de multitud de neuronas corticales simultáneamente.

2.2 Estructura y función de la neurona individual.

La unidad elemental de la que está compuesto el sistema nervioso, la neurona, es el punto de partida lógico para la descripción de su actividad eléctrica. Consta de tres elementos básicos: el cuerpo celular, las dendritas y el axón (*Kandel 2000*).

- En el **cuerpo celular** se realizan una serie de actividades bioquímicas de soporte de la actividad neuronal, y es donde se sitúa la información genética de la célula. No forma parte directamente de la función de transmisión y soporte de la información.
- Las **dendritas** son punto receptor de la información y se disponen en forma ramificada, como un árbol fractal, para conseguir una gran superficie. La información recibida en las dendritas pasará a ser una información de salida en el punto inicial del axón.
- El **axón** tiene ramas locales, llamadas recurrentes colaterales, hacia neuronas vecinas en proximidad y un tronco principal que lleva la

información a largas distancias. Los troncos principales de los axones de varias neuronas viajan todos juntos formando los tractos o vías, y terminan dividiéndose ampliamente sobre otras neuronas dispersas que reciben también la información de otras muchas neuronas, realizando un proceso de integración; o bien pueden acabar en unas pocas divisiones sobre una población de neuronas diana, más agrupadas.

La estructura de las neuronas nos indica la función de dendritas y axones (*Sobrino 1986*). Así por regla general, en las neuronas con axón, la información es recogida por una amplia superficie que corresponde al árbol de dendritas, y converge hacia el segmento inicial del axón, donde es encauzada en una información de salida única que posteriormente divergirá en las ramificaciones del axón.

Las dendritas generan actividad eléctrica que se inicia en las sinapsis ampliamente distribuidas por el árbol dendrítico (*Freeman 1992*). Cada sinapsis actúa como una pequeña batería con una impedancia interna alta, por tanto su resistencia a la corriente no varía con la carga exterior (*figura 2.1*). Con la llegada de los neurotransmisores a la terminal postsináptica se produce una apertura de canales iónicos dando lugar a una despolarización o hiperpolarización de esta membrana. El potencial de membrana cambia, lo que implica una variación en la carga interna que tendrá un curso temporal lento (mayor duración), generando una corriente que principalmente difunde de forma pasiva hacia la dendrita en dirección al cuerpo neuronal, pero también se producen otras corrientes iónicas que cruzan la membrana en dirección inversa, es decir hacia el espacio extracelular. La corriente principal genera un potencial que va decreciendo exponencialmente conforme se aleja, pero gracias a su mayor duración puede unirse a otras procedentes de otras terminales postsinápticas. Estos bucles de corriente generados en todas las ramas dendríticas convergen hacia el cuerpo celular, sumándose o sustrayéndose (si son inhibitorios) hasta llegar a la membrana de la parte inicial del axón, que funcionalmente se convierte en una zona de disparo o gatillo (*figura 2.1*).

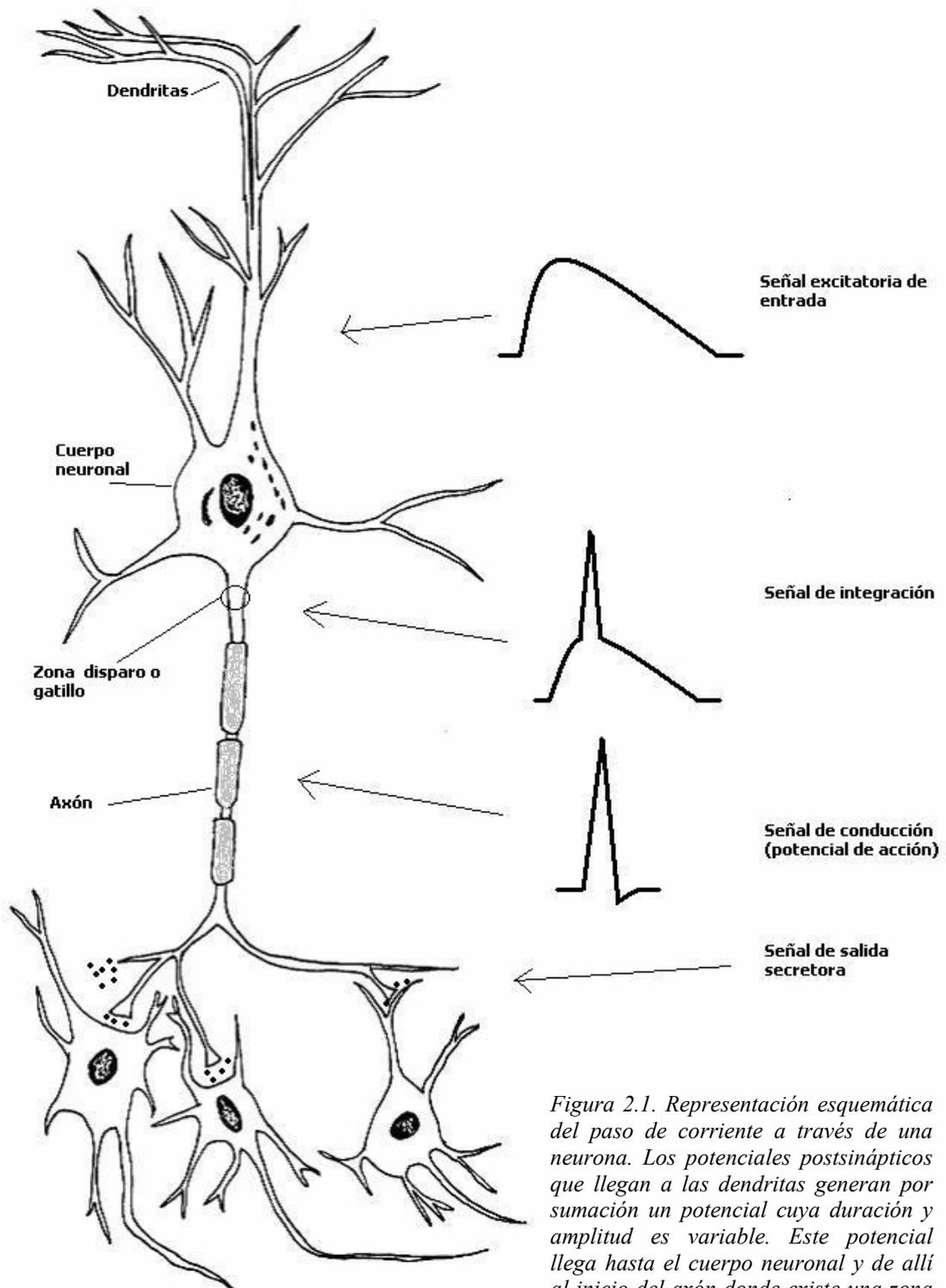


Figura 2.1. Representación esquemática del paso de corriente a través de una neurona. Los potenciales postsinápticos que llegan a las dendritas generan por sumación un potencial cuya duración y amplitud es variable. Este potencial llega hasta el cuerpo neuronal y de allí al inicio del axón donde existe una zona de disparo que integrará el potencial dando lugar a un potencial de acción. El potencial de acción se dispara en trenes cuya frecuencia y duración dependen de la amplitud y duración del potencial excitatorio de entrada.

Existen tres clases de sinapsis:

- Sinapsis excitatorias: la corriente entra en la dendrita y discurre a lo largo de ella alejándose hacia el cuerpo neuronal, también cruza la membrana y retorna hacia el espacio sináptico.
- Sinapsis inhibitorias que causan un bucle de corriente que circula hacia el exterior de la membrana, y también hacia dentro llegando incluso hasta la zona gatillo.
- El tercer tipo es el de las sinapsis modulatorias, estas no inducen un bucle de corriente, en realidad producen un cambio en la resistencia de las sinapsis vecinas inhibitorias o excitatorias.

La integración de todas las corrientes dendríticas a nivel del soma neuronal se dirige en forma de un potencial de amplitud y duración variable hacia el inicio del axón, lugar donde la membrana plasmática es especialmente sensible a los cambios de potencial, y tiene un umbral de despolarización más bajo que el resto de la membrana. En este punto se produce el cambio de una corriente que llega en forma de un potencial variable en duración y amplitud a un potencial de tipo “todo o nada”, es decir, un *potencial de acción*, que será descargado en trenes cuya frecuencia dependerá de la amplitud del potencial que le llega, y de una duración que también dependerá de este potencial. Es decir, una señal de tipo analógico como es un potencial continuo en su duración en el tiempo, es convertida en una señal tipo digital (potenciales de acción con una determinada frecuencia), en pulsos que no son superponibles en el tiempo. Este mecanismo es fundamental para que el axón transporte la corriente a larga distancia sin atenuación.

¿A qué corresponden los potenciales registrados en el EEG?

Los potenciales postsinápticos, es decir, aquellos que se generan con los bucles de corriente hacia el exterior o el interior en las terminales sinápticas dendríticas, tanto de origen inhibitorio como excitatorio, sumados a los generados por las corrientes procedentes de las neuronas vecinas son los que producen los cambios de potencial que se registran de forma macroscópica en el EEG (Daly 1990).

Aunque los potenciales postsinápticos son de voltaje mucho menor que los potenciales de acción, la corriente extracelular asociada a su generación se distribuye mucho más ampliamente que la de los potenciales de acción, debido a que son de mayor duración (15-200 msec o más) y envuelven más área de superficie de membrana. Dependiendo de si el potencial es excitatorio o inhibitorio la membrana postsináptica puede ser despolarizada o hiperpolarizada.

El punto donde las corrientes de iones entran o salen se denominan respectivamente *sumideros* o *fuentes* y están situados en la superficie de las membranas excitables. Estos puntos son activos cuando existe un cambio en la permeabilidad causada por la actividad sináptica y los iones entran o salen. Si situamos respecto a estos puntos un electrodo extracelular, su polaridad dependerá de su posición respecto a los sumideros o fuentes activos. Esto significa que un mismo evento eléctrico visto por dos electrodos distintos situados extracelularmente, puede coincidir o no en el signo del potencial. Como los electroencefalogramas reflejan la sumación de potenciales postsinápticos de miles o incluso millones de neuronas corticales, los registros de superficie no pueden ser usados con el objetivo de determinar la naturaleza de los eventos sinápticos que contribuyen a una onda EEG. Por ejemplo un potencial negativo en cuero cabelludo puede corresponder a una excitación superficial o a una profunda inhibición de las neuronas (*figura 2.3*).

La contribución de la actividad de las neuronas individuales al EEG puede entenderse observando un circuito cortical simplificado y algunos principios eléctricos básicos. Recuerdese que las neuronas piramidales son las principales neuronas de proyección cortical. Sus dendritas apicales están orientadas perpendicularmente a la superficie celular, y reciben diversas aferencias sinápticas. La actividad sináptica de las células piramidales se considera la principal fuente de actividad del EEG. Cuando se produce un *potencial postsináptico excitador* (PPSE) se produce un flujo de corriente sobre la dendrita apical de la neurona piramidal (*figura 2.2*). La corriente fluye al interior de la dendrita en el punto de generación del PPSE, creando una entrada de corriente. Después se completa un bucle fluyendo a lo largo de la dendrita y de nuevo hacia fuera por otros puntos de la membrana, creando una corriente de salida. La magnitud del voltaje creado por la corriente sináptica es

aproximadamente igual al previsto por la ley del Ohm ($V=IR$), donde V es el voltaje, I es la corriente, y R la resistencia. Como la resistencia de la membrana (R_m) es mayor que la de la solución de sales del medio extracelular (R_e), el voltaje registrado a través de la membrana con un electrodo intracelular (electrodo 1) es mayor que el de un electrodo situado cerca de la entrada de la corriente (electrodo 2).

En el lugar de generación del PPSE un electrodo extracelular detecta el flujo de corriente que se aleja del electrodo al citoplasma como una deflexión hacia abajo. Sin embargo, un electrodo extracelular cerca de la salida tiene la polaridad contraria. Pero este fenómeno variará dependiendo de cual sea la capa donde se situó la neurona piramidal, pudiendo ser inversa cuando se trate de una neurona más proximal. En la corteza las aferencias excitatorias del hemisferio contralateral entran en contacto fundamentalmente con las partes distales de las dendritas de las neuronas de las capas 2 y 3, mientras que las aferencias tálamo corticales terminan en la capa 4. La actividad medida por el electrodo de EEG de superficie tendrá polaridades opuestas para estas dos aferencias, incluso cuando el fenómeno eléctrico básico, la despolarización de la membrana, es el mismo. Los PPSE en las capas superficiales y los *potenciales postsinápticos inhibitorios* (PPSI) de las capas profundas aparecerán como potenciales hacia arriba (negativos), mientras que los PPSE de las capas profundas y los PPSI de las capas superficiales tienen potenciales hacia abajo (positivos) (*figura 2.3*).

Aunque la actividad sincrónica del EEG, tal como los potenciales evocados, los husos de sueño, y las descargas epilépticas muestran una buena correlación con los potenciales postsinápticos, no es así para las ondas EEG no rítmicas, que tiene poca relación con la actividad registrada en neuronas individuales. Las razones son varias:

- Probablemente la razón más importante es estadística: el EEG representa el comportamiento medio de grandes grupos de neuronas. Las variaciones individuales en esta media son posibles. Cuando las ondas EEG son rítmicas, es posible que la mayor parte de las neuronas del grupo se comporten de forma similar. Con la actividad EEG arrítmica, la

- correlación entre una célula individual y el resultado reflejado en el EEG es baja.
- Los electrodos de superficie que registran relativamente un gran conjunto de neuronas pueden estar mal posicionados respecto a un microelectrodo que registra un área mucho más pequeña.
 - El EEG representa la actividad generada en gran parte en las dendritas apicales, mientras que los registros con microelectrodos reflejan primariamente la actividad que ocurre en el soma o cerca. Un electrodo somático registra de forma incompleta los eventos que suceden distalmente en las dendritas, y que son los que principalmente contribuyen a las corrientes iónicas registradas en superficie.
 - En los potenciales EEG pueden contribuir muchos elementos corticales, mientras que en los registros microcelulares se utilizan preferentemente las células piramidales porque son las más fáciles de aislar. Aunque las principales neuronas que contribuyen al EEG son las neuronas piramidales, recientemente se han aportado otras clases de corrientes iónicas que pueden contribuir a las corrientes generadoras de las ondas EEG. Se ha registrado varios tipos de actividad en motoneuronas de mamíferos, en células de Purkinje y en células piramidales del hipocampo con corrientes especiales de iones no localizadas en la sinapsis. En qué medida contribuyen a los registros EEG en cuero cabelludo se desconoce y necesita más investigación.

2.3 Comportamiento colectivo de las neuronas. El sustrato del EEG.

El electroencefalograma es la técnica neurofisiológica que registra la actividad colectiva y espontánea de las neuronas, fundamentalmente del córtex cerebral. Básicamente consiste en el registro de la diferencia de potencial entre dos puntos (electrodos) situados sobre el cuero cabelludo, que corresponderá a la suma de las contribuciones procedentes de muchas poblaciones neuronales, y cuya magnitud total dependerá de su geometría y distancia a los puntos de registro. Muchas de estas contribuciones son ruido que procede de los electrodos y de los residuos de la actividad cercanos; así el registro sin filtrado

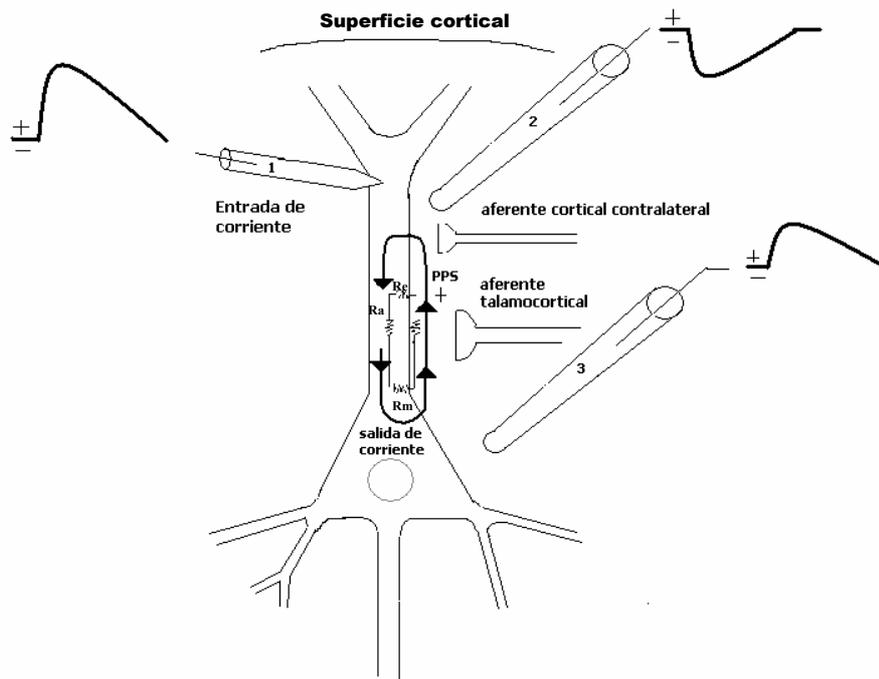


Figura 2.2. Patrón de flujo de la corriente eléctrica de un potencial postsináptico excitador (PPSE) de la dendrita apical de una neurona piramidal de la corteza cerebral. Extraído de Kandel 2000.

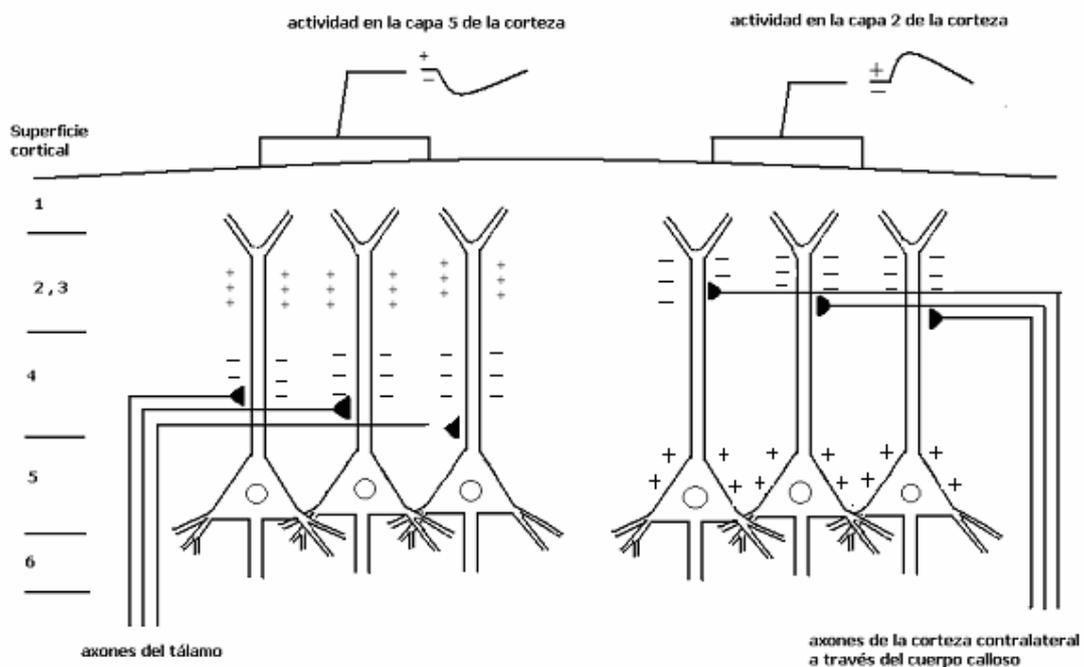


Figura 2.3. La polaridad del EEG de superficie depende de la localización de la actividad sináptica en la corteza. Extraído de Kandel 2000.

de un EEG sería similar a los sonidos de las voces de una fiesta en un lugar cerrado con las ventanas abiertas, entrando el ruido del tráfico. Colocando más próximos los electrodos de registro, es posible tener acceso a la actividad media del potencial de campo de un generador sobre otros, y usando filtros para las altas frecuencias (de paso bajo) es posible eliminar buena parte de este ruido.

El conjunto de localizaciones donde se sitúan los electrodos superficiales se denomina montaje. Los montajes pueden constar de disposiciones monopolares en las cuales cada electrodo registra la actividad eléctrica en un punto (electrodo activo) con respecto a un lugar distante (electrodo indiferente o de referencia) como el lóbulo de la oreja. Por el contrario, pueden haber pares de electrodos del cuero cabelludo conectados entre sí, y en este caso ambos electrodos son activos. La *figura 2.6* se trata de un montaje bipolar típico.

La actividad eléctrica del EEG es una medida atenuada del flujo de corriente extracelular. Pero no todas las células contribuyen en igual medida. El EEG de superficie representa la actividad de las neuronas corticales próximas al electrodo de EEG. Así, las estructuras profundas como el hipocampo, el tálamo o el tronco encéfalo no contribuyen de forma directa en el EEG de superficie.

Como ya se ha introducido anteriormente el EEG representa el comportamiento medio de grandes poblaciones de neuronas agregadas. Cuando las ondas EEG son rítmicas, las células de un determinado grupo se comportan de forma análoga, por tanto hay mucha correlación entre la actividad individual de la célula y su reflejo en el EEG (*figura 2.4*). Pero cuando la actividad es arrítmica esta correlación es baja (*figura 2.5-2.6*). Los factores que gobiernan los potenciales registrados en la superficie craneal son:

- El voltaje de la descarga cortical.
- El área incluida en la actividad sincrónica.
- El grado de sincronía.
- La localización de los generadores del dipolo en relación con las circunvoluciones del manto cortical.

La ritmicidad es el término que se usa para caracterizar secuencias de ondas regulares recurrentes de igual forma y duración (*Steriade 1990*). Ejemplos de este comportamiento son los patrones espontáneos como el ritmo alfa y los husos del sueño (*figura 2.6-2.8*), las ondas rápidas similares a los husos de sueño

que generan algunos fármacos, o la actividad patológica de los episodios ictales y de los brotes de ondas lentas. Las ondas rítmicas del EEG reflejan la tendencia de partes del cerebro a generar oscilaciones colectivas. Su origen puede estar en oscilaciones globales de poblaciones de neuronas que descargan en una región cortical de forma conjunta o pueden ser debidas a proyecciones de estructuras cerebrales profundas o también deberse a una combinación de ambos mecanismos. Se desconoce la función de muchos de estos comportamientos oscilatorios de las neuronas, e incluso pueden no representar un epifenómeno funcional, es decir, puede ser que grandes grupos de neuronas oscilen a la vez sólo de forma accidental.

2.4 Conceptos básicos en electroencefalografía.

2.4.1 Sincronización, oscilaciones y desincronización de redes neuronales.

Las frecuencias EEG son uno de los más importantes códigos en que se refleja la función cerebral. Los ritmos inducidos en estas frecuencias se clasifican como señales, y pueden ser considerados como códigos rítmicos. Las ondas electroencefalográficas adoptan distintos patrones que se relacionan con distintos estados de comportamiento, y se describen como actividades sincronizadas o desincronizadas.

Oscilación y sincronía son dos conceptos íntimamente relacionados. *Oscilación* corresponde a la variación en la amplitud del potencial registrado entre dos electrodos, de una forma periódica y repetida, con una determinada frecuencia. Corresponden a un estado de *sincronía* en que grupos de neuronas varían su potencial de forma conjunta y periódica, con una misma frecuencia, debido a distintas formas de interacción entre ellas. Estos potenciales difieren en frecuencia y amplitud máxima de una localización a otra de registro y en los distintos estados de conciencia. En teoría estos cambios de las ondas de potencial son un índice directamente medible de la actividad cerebral. Las ondas de potencial registradas de forma convencional pueden variar de 0.5 Hz

hasta 100 Hz, y también en amplitud de 10-200 microvoltios. Sería lo que ocurre en las fases de sueño lento (NREM) (*figura 2.4*), y en el ritmo alfa.

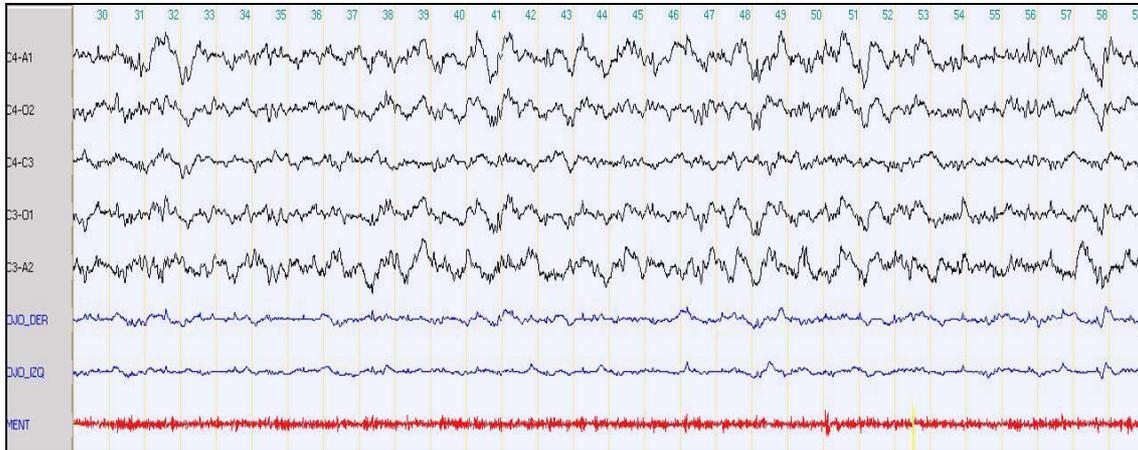


Figura 2.4. Sueño NREM en fase IV. Ondas delta de gran amplitud y sincronizadas en todos los canales. (Registro realizado a $7\mu\text{V}/\text{mm}$, $15\text{mm}/\text{seg}$, constante de tiempo de 0.3seg y filtro de paso bajo a 35Hz).

El concepto de **desincronización** corresponde al registro EEG donde la actividad sincronizada es reemplazada por otra de baja amplitud y ondas rápidas en el circuito tálamo-cortical. Es lo que ocurre cuando se bloquean los husos de sueño en el despertar desde el sueño NREM, o sincronizado, y también cuando se pasa al sueño REM o desincronizado (*figura 2.5*).

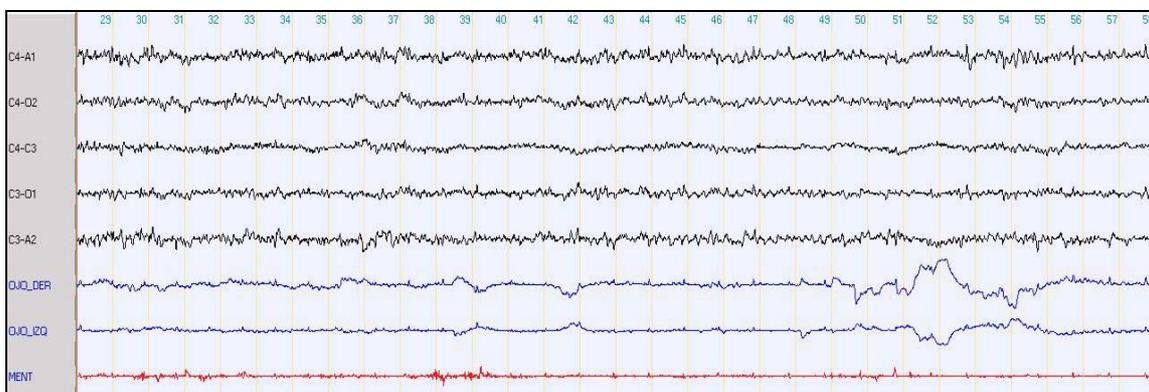


Figura 2.5. EEG desincronizado correspondiente a sueño REM (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4)

2.4.2 Características de EEG normal en vigilia.

a) Actividad alfa.

La actividad alfa (*figura 2.6*) está en el rango de frecuencias de 8-13 Hz (*Gil-Nagel 2002*). Se debe distinguir del llamado *ritmo alfa* que según la definición de la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica es: “Ritmo de 8-13 Hz, que se presenta en la vigilia en la región posterior, con mayor voltaje en las áreas occipitales. Su amplitud es variable, generalmente inferior a los 50 μ V en los adultos. Se aprecia mejor en condiciones de relajación física y relativa inactividad mental, y es bloqueado o atenuado por la actividad visual o mental”. El límite inferior de los 8 Hz es importante, ya que en el EEG del adulto en vigilia no deben existir frecuencias por bajo de este límite. Para un individuo la frecuencia alfa permanece constante a través de su vida adulta, variando poco hasta la vejez, donde se produce un declive en la frecuencia (*Markand 1990*). Es el ritmo más frecuente dentro de la banda de la actividad alfa y su origen está en el córtex visual y en los núcleos visuales del tálamo, estas dos áreas oscilan de forma coherente y desde éstas el ritmo difunde hacia otras zonas.

La distribución topográfica es muy importante para el reconocimiento del ritmo alfa normal, y su diferenciación de otras actividades en el mismo espectro de frecuencias. Normalmente tiene su mayor expresión en las áreas occipitales, pero también se distribuye sobre zonas parietales y temporales posteriores. En ocasiones, es posible encontrarlo en sujetos jóvenes en regiones centrales e incluso frontales. Los potenciales más anteriores son de menor amplitud y frecuentemente tienen menor reactividad.

Para ser considerado fisiológico, el ritmo alfa debe mostrar reactividad ante distintos estímulos. El más utilizado es el visual, con la apertura y cierre de los ojos, que induce una importante disminución de amplitud o la desaparición del ritmo (bloqueo). Otras activaciones como la mental pueden atenuar el ritmo alfa, pero la respuesta en este caso no es tan notoria, ya que es de menor magnitud, e incluso puede no existir en personas normales.

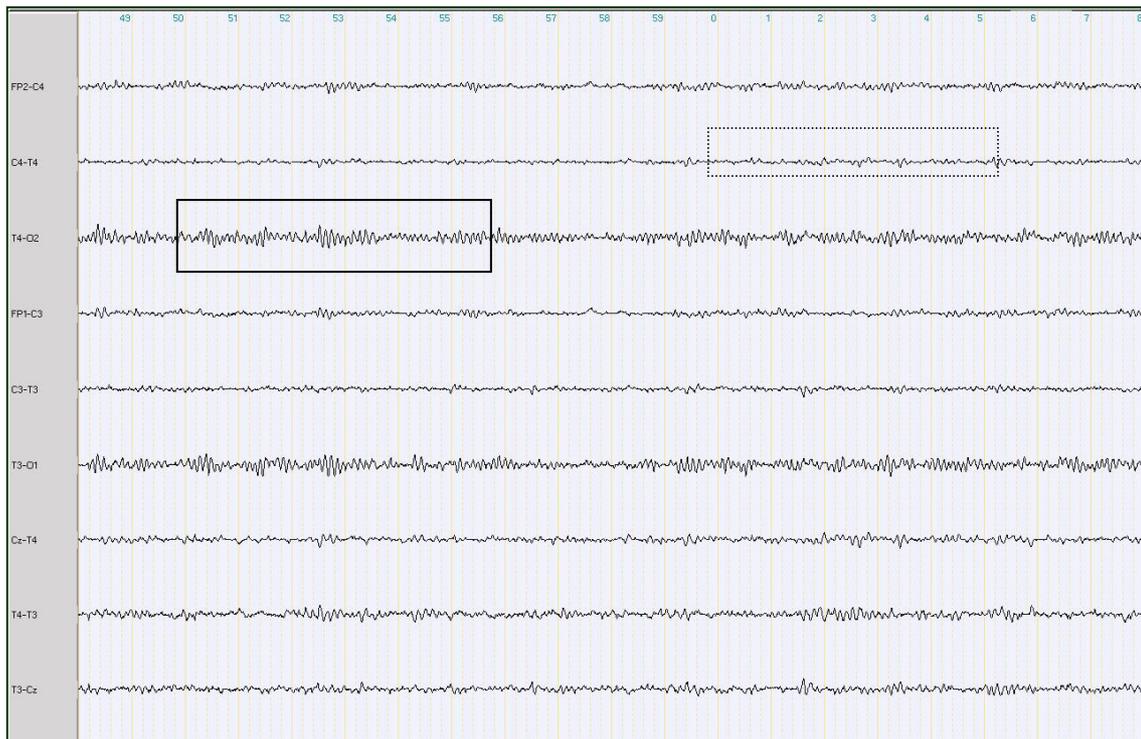


Figura 2.6. Trazado EEG correspondiente a un estado de vigilia en relajación mental. En el recuadro con línea continua se destaca un detalle del ritmo alfa, con línea discontinua detalle del ritmo beta. (Registro realizado a $10 \mu\text{V}/\text{mm}$, $15\text{mm}/\text{seg}$, constante de tiempo de 0.3seg y filtro de paso bajo a 35Hz).

Las fluctuaciones del ritmo alfa, especialmente en la reducción de su frecuencia en 1-2 Hz, con o sin cambios en la distribución espacial y con rápida reversibilidad ante los estímulos, pueden indicar el inicio de somnolencia, especialmente si esta variación se asocia con la aparición de movimientos oculares lentos. Pueden existir de forma conjunta varios ritmos alfa que difieren en sus componentes de frecuencia.

Dentro de la banda de frecuencias alfa existen otros ritmos menos frecuentes:

- *Ritmo Mu*. Se trata de un ritmo con una frecuencia situada dentro de la parte baja de la banda alfa (llegando incluso hasta los 7 Hz), con una amplitud igual o superior al alfa y situado sobre la región rolándica. Su reactividad depende del movimiento, es decir, puede ser bloqueado con un movimiento contralateral pasivo o activo, y reaparece con la inmovilidad (Delay 1978)

- *Alpha variant*. Se trata en realidad de un ritmo lento con la misma topografía y reactividad que el alfa. En realidad se trata de un armónico del ritmo alfa, es decir si el alfa es de 10 Hz, este ritmo será de 5 Hz. Puede aparecer solo o junto con un ritmo alfa de base de una forma asimétrica. La apertura de los ojos o una excitación sensorial también lo harán desaparecer, pero no es constante que vuelva a aparecer con el cierre de los ojos (*Delay 1978*)

b) Actividad Beta.

Se definen varias bandas beta: de 13-18 Hz, de 18-25 Hz y en torno a los 25 Hz (*Gil-Nagel 2002*). Casi todos los sujetos normales presentan esta actividad en regiones anteriores en el intervalo de 18-25 Hz de un voltaje habitualmente de 20 μ V (*figura 2.6*). Su distribución es frontocentral, y sin fase entre ambos hemisferios. Puede haber reactividad ante estímulos táctiles y actividad motora de las extremidades contralaterales. Sustituye al ritmo alfa cuando éste se bloquea.

Esta actividad está incrementada durante la fase I de sueño. Barbitúricos, benzodiazepinas y otros fármacos sedantes aumentan la actividad beta (*Kozelka 1990*), las frecuencias más aumentadas son de 18-25 Hz y en regiones frontocentrales.

2.4.3 Bases fisiológicas del sueño. El EEG normal durante el sueño.

El cerebro humano tiene dos modos de funcionamiento normales: la vigilia y el sueño (tanto REM como no REM). La vigilia facilita el conocimiento del entorno y permite la reactividad necesaria ante los cambios del medio. El sueño es un estado de desconexión del entorno, inhibición motora y percepción de la actividad generada internamente por el propio cerebro: los ensueños.

En el sueño no REM el EEG muestra una actividad de gran sincronización (husos de sueño, actividad lenta) que contribuye a la desaferenciación del córtex. Las neuronas corticales y talámicas se hiperpolarizan progresivamente y participan de forma masiva de las oscilaciones generadas dentro del mismo circuito tálamocortical, lo cual impide

a las neuronas ser activadas por estímulos externos o responder a ellos. La sincronización existente en sueño lento determina que las neuronas de distintos sistemas corticales oscilen juntas impidiendo la división temporoespacial de la actividad neuronal necesaria para el procesamiento de la información. En el sueño no REM la aferencia sensorial está bloqueada desde el tálamo.

En REM, el EEG es básicamente desincronizado (similar a la vigilia o el adormecimiento) y probablemente expresa un estado de vigilancia interna. Aunque los estímulos externos pueden alcanzar la corteza, son ignorados o excepcionalmente se incorporan a la actividad onírica en curso (ensueños).

2.4.3.1 Hallazgos EEG en el sueño normal.

Los hallazgos EEG normales que permiten describir las distintas fases de sueño se pueden separar en dos etapas principales: adormecimiento y verdadero sueño.

- *Adormecimiento.* En la transición entre la vigilia y el sueño se produce un enlentecimiento de la frecuencia del ritmo alfa y posteriormente se sustituye por una actividad más irregular y lenta. Los ritmos beta anteriores se acentúan transitoriamente, aunque va aumentando la actividad theta difusa, que puede presentarse en forma de brotes breves. Se acompaña de movimientos oculares lentos horizontales, normalmente con una frecuencia menor a 0.5 Hz.

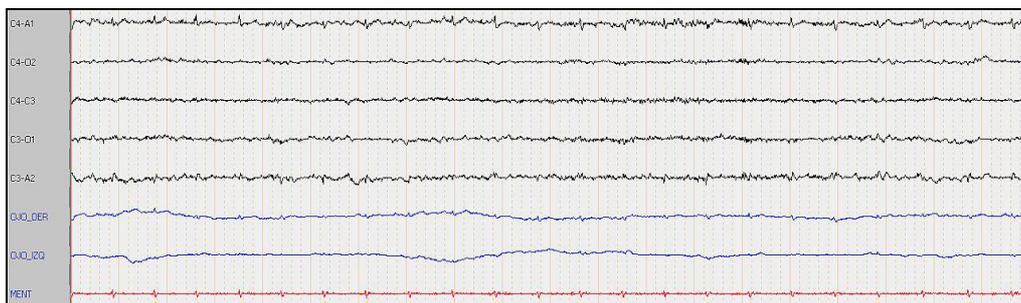


Figura 2.7. Muestra de fase I con EEG de características descritas en el texto, y movimientos lentos de los ojos. (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4)

- Sueño. Durante el sueño existen una serie de hallazgos EEG característicos.

a) *Ondas lentas durante el sueño*: tienen una distribución amplia, aunque de predominio en regiones posteriores. Conforme profundiza el sueño, estas ondas se hacen más sincronas, de mayor amplitud y menor frecuencia. Están originadas en las neuronas bipolares del córtex cerebral situadas paralelamente unas a otras, con mucha probabilidad las neuronas piramidales (figura 2.4).

b) *Ondas agudas positivas occipitales*: se definen como ondas monofásicas y triangulares, de amplitud moderada, aspecto escarpado y polaridad positiva. Aparecen en regiones occipitales y se producen independiente o simultáneamente en ambos hemisferios. Pueden ser aisladas o repetirse en forma arrítmica entre 1 a 6 por segundo.

c) *Ondas agudas de vértex*: son ondas de polaridad negativa, amplias, aisladas, bilaterales y sincronas, de máxima amplitud en el vértice (Cz), que muchas veces se extienden hacia áreas frontales. Son de mayor amplitud en sujetos jóvenes. Aunque sincronas, su amplitud puede variar entre un lado y otro, ocasionando asimetrías cambiantes de lado (figura 2.8).

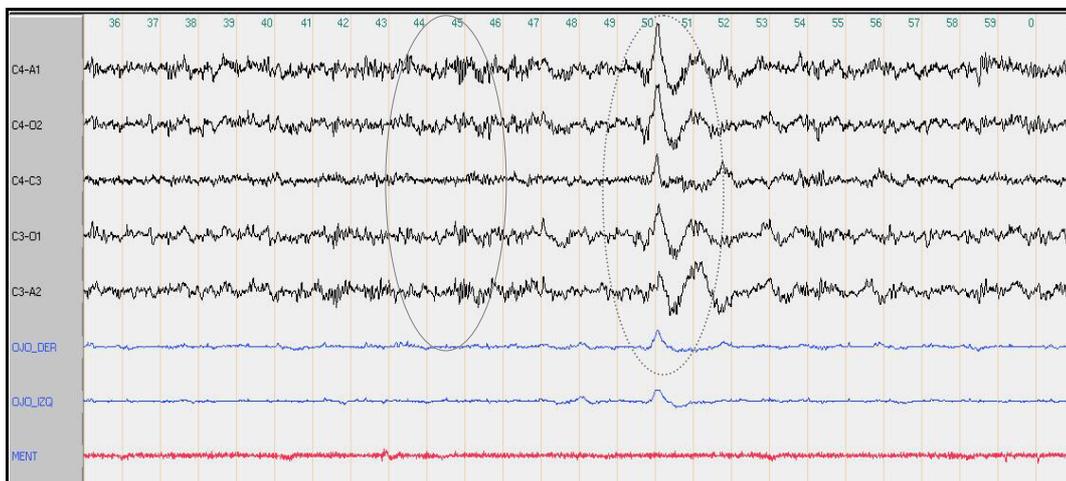


Figura 2.8. Sueño en fase II con ondas agudas de vértex en trazo discontinuo y husos de sueño en trazo continuo. (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4).

d) *Husos del sueño*: trenes rítmicos de ondas de 10-14 Hz de menor amplitud que las ondas de vértex (figura 2.8). Presentan una variación de la amplitud que les da el aspecto de “husos”. Aparecen sobre todo en áreas centrales y simultáneamente en ambos hemisferios, habitualmente de forma

simétrica. Progresan hacia regiones frontales conforme el sueño profundiza. Su duración es de 0.5 a 2-3 segundos. Su generador es el núcleo reticular talámico (NRT), este núcleo es una hoja de neuronas que cubren las superficies rostral, lateral y ventral del tálamo, actúa como marcapasos proyectando hacia otros núcleos del tálamo y estos a su vez sobre el córtex cerebral.

e) *Complejos K*: formados por combinaciones de ondas de gran voltaje asociadas a un huso de sueño (figura 2.9). Son difásicos, es decir, una parte inicial negativa, y una fase posterior positiva más lenta sobre la cual se superponen los husos del sueño.

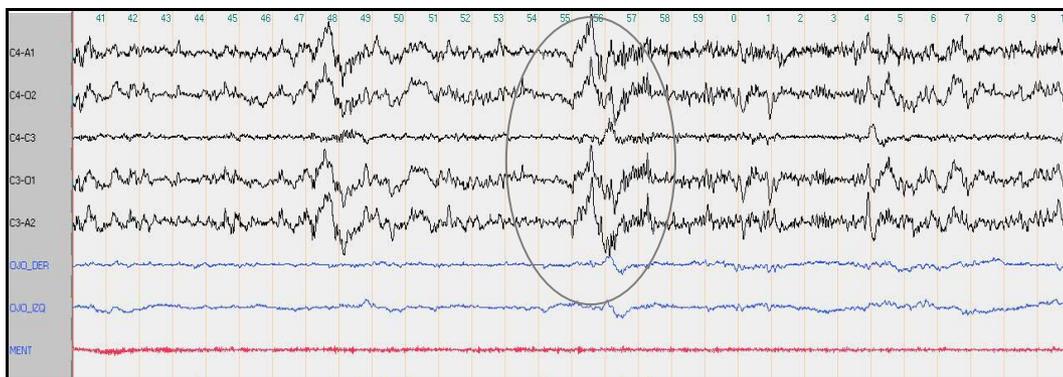


Figura 2.9. Detalle de complejo K en sueño de fase II. (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4)

f) *Alertamientos (arousals o activaciones)*: son cambios bruscos de la frecuencia del trazado EEG. Puede incluir actividad theta o alfa, o frecuencias mayores de 16 Hz, pero no husos de sueño. La actividad delta o los complejos K pueden considerarse activación si suponen un cambio en la frecuencia del EEG. La modificación de la frecuencia debe persistir al menos 3 segundos y debe acompañarse de un incremento del tono muscular en el sueño REM.

2.4.3.2 Estadios del sueño.

La clasificación en los distintos estadios de sueño se hace de forma estandarizada según las normas R&K (*Rechtschaffen 1968*), ya mencionadas en el anterior capítulo. En estas normas se hacen una serie de recomendaciones para realizar los estudios poligráficos y su posterior lectura, de forma que los resultados obtenidos sean comparables entre los distintos laboratorios. Básicamente en cuanto a la lectura recomiendan utilizar periodos de duración

definida, llamados épocas, que suelen ser de 20 o 30 segundos, y que se mantendrán durante todo el registro. Además se dan una serie de pautas y descripciones para identificar las fases que, en forma breve, son las siguientes:

- *Fase I:* patrón difuso mixto de frecuencias de bajo voltaje con predominio de la actividad theta (entre 2-7 Hz) y alfa (menor del 50% del trazado) (*figura 2.7*). Los movimientos oculares lentos son típicos. La actividad tónica del EMG puede ser menor que la de la vigilia relajada. Pueden observarse ondas agudas de vértex y ondas agudas positivas occipitales al final de la fase pero con ausencia de complejos K o husos de sueño. Según las normas R&K la transición de la vigilia a fase I se caracteriza por un enlentecimiento global del EEG y cuando existe ritmo alfa, se produce en él una disminución en la cantidad, amplitud y frecuencia. Cuando la actividad alfa combinada con la de bajo voltaje es menor del 50 % se considera como fase I.
- *Fase II:* se observan complejos K y husos de sueño sobre un patrón mixto de frecuencias y relativo bajo voltaje. Las ondas lentas de 7 Hz se hacen más predominantes, sincronas y bilaterales (*figura 2.8-2.9*). Desaparece la actividad beta. La actividad delta representa menos del 20%. Persisten las ondas de vértex y las ondas agudas occipitales. Según las normas R&K la fase II comienza con la aparición de los husos de sueño y complejos K que deben ser mayores a 0.5 segundos, si estos no se registran durante un período mayor de 3 minutos se debe identificar el trazado como de fase I.
- *Fase III:* presencia de una moderada proporción (20-50%) de ondas muy lentas (igual o menores a 2 Hz) y de gran amplitud (mayores de 75 μ V) (normas R&K). Pueden o no aparecer complejos K y los husos de sueño (*figura 2.10*).

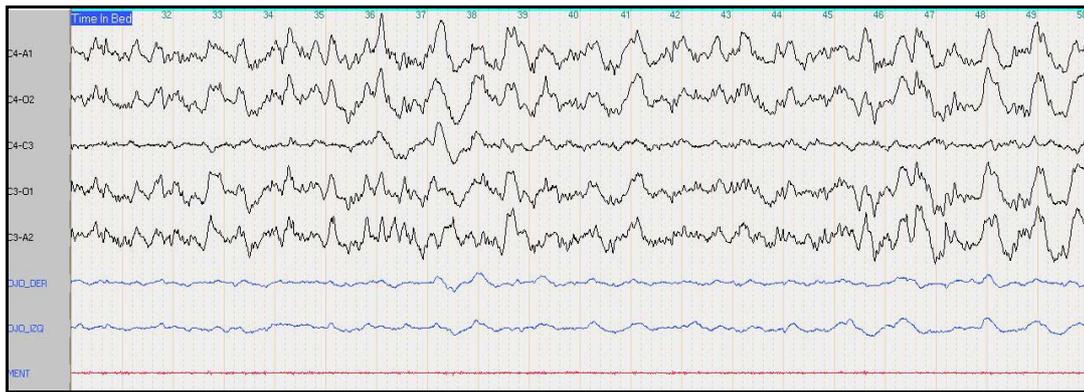


Figura 2.10. Sueño NREM en fase III. (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4)

- **Fase IV:** la actividad lenta descrita en el estadio III ocupa más del 50% del trazado (normas R&K), los complejos K se mezclan con esta actividad lenta y prácticamente desaparecen los husos de sueño y las ondas agudas positivas occipitales. En la práctica se suelen considerar los estadios III y IV conjuntamente como sueño lento o de ondas lentas, porque no se ha demostrado diferencias fisiológicas importantes entre ambos estadios del sueño profundo. (figura 2.10).
- **Fase REM:** se caracteriza por un patrón mixto de frecuencias, de relativo bajo voltaje, con movimientos oculares rápidos que acontecen de forma episódica e irregular y actividad muscular tónica nula o extremadamente reducida. Esporádicamente suele aparecer una actividad muscular fásica muy breve (figura 2.5). En ocasiones puede aparecer una actividad alfa, con una frecuencia menor en 1-2 Hz a la que se registra en vigilia. También se pueden ver series de ondas de 2-5 Hz en forma de “dientes de sierra” de menos de 10 segundos de duración, a nivel central y frontal (figura 2.11). Según las normas R&K se inicia la fase REM cuando desaparecen los husos de sueño, complejos K u ondas lentas y el EEG pasa a ser de bajo voltaje con mezcla de frecuencias durante una o más épocas antes de que comiencen los movimientos oculares. La actividad EMG debe tener la misma amplitud que después de los movimientos oculares. En el caso de que la actividad EMG persista alta la fase REM tendrá comienzo cuando caiga de amplitud, siempre que aparezcan los movimientos oculares antes de los próximos husos de sueño o complejos K. La fase REM concluye cuando aumenta el tono EMG, pasando a fase I

hasta que aparezcan los husos de sueño o complejos K, o fase II si aparecen directamente.

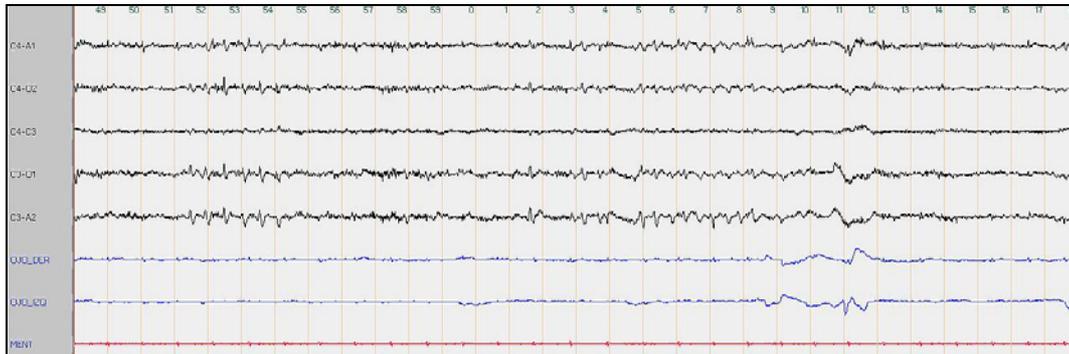


Figura 2.11. Sueño REM, en detalle ondas en forma de “dientes de sierra”. (Parámetros técnicos igual que la figura 2.4)

2.4.3.3 Ciclos del sueño.

A lo largo de la noche las distintas fases de sueño se suceden de forma previsible y ordenada con unas secuencias características o ciclos de sueño. El primer ciclo comienza desde la vigilia, y tras una latencia de 10-20 minutos se inicia el sueño, habitualmente en fase I, con posterior progresión a estadios de sueño cada vez más profundos, hasta la aparición del sueño REM.

Después de la primera fase REM, el sueño vuelve de nuevo a estadios más superficiales para ir profundizando progresivamente y llegar a una nueva fase REM, con lo que se completa otro ciclo de sueño. La primera parte de la noche contiene más sueño lento, mientras que el último tercio de la noche contiene mayor proporción de sueño REM.

Cada ciclo dura entre 80-120 minutos, siendo el primero de la noche el más breve. La primera fase REM aparece a los 70-90 minutos después de iniciarse el sueño. Durante una noche un adulto normal suele presentar del orden de 5-7 ciclos completos.

La proporción de fases de sueño durante la noche varía en función de la edad. Conforme se envejece, el porcentaje de estadios III, IV y REM disminuye, de forma que la mayoría del sueño se realiza a expensas de estadios de sueño más ligero.

Capítulo 3.

Análisis fractal del EEG.

- 3.1 Introducción.
- 3.2 Cálculo de la dimensión fractal.
 - 3.2.1 EEG integrado. Método de Higuchi.
 - 3.2.2 Resultados: estimación de la complejidad de la señal.
- 3.3 Cálculo de la lagunaridad.
 - 3.3.1 Transformación del EEG original en una señal binaria.
 - 3.3.2 Método de la ventana deslizante.
 - 3.3.3 Resultados.
 - 3.3.3.1 Perfiles de lagunaridad y tiempo característico.
 - 3.3.3.2 Correlación entre la dimensión fractal y tiempo característico.
- 3.4 Discusión y conclusiones del análisis fFractal.

3.1 Introducción.

En su libro “The Fractal Geometry of Nature” Benoit Mandelbrot introdujo el concepto de geometría fractal (*Mandelbrot 1983,1994*), que es aquella capaz de caracterizar estructuras irregulares, permitiendo introducir la noción de dimensiones fraccionarias. Este tipo de matemática se ha revelado útil en la caracterización de los fenómenos, estructuras y procesos naturales.

Las estructuras fractales son, a menudo, vestigios o residuos producidos por sistemas dinámicos no lineales o estocásticos. Cada vez que un proceso caótico ha generado una estructura o proceso natural (la costa, la atmósfera, una montaña, un helecho...) es probable que haya dado lugar a una estructura fractal. Los fractales aparecen bajo una amplia variedad de condiciones. Objetos irregulares como la costa o los árboles muestran características fractales. Por otra parte la estructura fractal aparece en sistemas no lineales, como la turbulencia; así por ejemplo, parece como si los árboles vasculares imitan los patrones de turbulencia. Las estructuras fractales también se encuentran en superficies que requieren un eficaz intercambio como los alvéolos en el pulmón porque optimiza la relación entre volumen y superficie de intercambio. Una de las ventajas que aporta este tipo de estructuras es la considerable tolerancia al error.

Pero la geometría fractal no sólo aparece en estructuras morfológicas como las descritas previamente. Procesos funcionales como por ejemplo el ritmo cardiaco, tiene una naturaleza fractal, consecuencia de la dinámica caótica de la frecuencia cardiaca adaptándose a las necesidades cambiantes del organismo. Esta forma de comportamiento parece ser una medida de seguridad y una capacidad de adaptación a los cambios y requerimientos continuos del medio ambiente, así cuando aparecen periodicidades regulares es signo de enfermedad (por ejemplo la disminución de la variabilidad del intervalo R-R en pacientes con neuropatías que afectan la fibra nerviosa autónoma). En el caso de la función cerebral, el EEG, también sería el reflejo de una actividad muy compleja que genera una señal irregular en el tiempo (*Pritchard 1992*).

Se pueden construir modelos simples para describir objetos o procesos naturales. Por ejemplo la esfera sería un modelo de la Tierra o un cilindro lo

sería de un vaso sanguíneo. Con estos modelos se pueden hacer estimaciones aproximadas de su estructura como sería la longitud, volumen o diámetro. Sin embargo muchas estructuras complejas no pueden reducirse a descripciones geométricas simples. Ejemplos de este tipo serían en el cuerpo humano la estructura trabecular ósea, los vasos sanguíneos, las redes de neuronas o el árbol bronquial pulmonar. Tampoco sería fácil de caracterizar con la geometría convencional una señal como el EEG, por ejemplo ¿cuál sería la longitud de un EEG?

Las estructuras fractales tienen una serie de interesantes propiedades:

- Autosemejanza. El llamado triángulo de Sierpinski, aunque de origen artificial, es un ejemplo (*figura 3.1*). El triángulo mayor está formado por cuatro triángulos pequeños, cada uno de ellos está formado por otros cuatro triángulos. Un objeto fractal como este exhibe la autosemejanza en todas las escalas de observación, desde el objeto completo hasta el nivel microscópico.
- Falta de una escala bien definida. Un buen ejemplo serían las nubes. Todas parecen similares a pesar de su tamaño, e incluso es difícil apreciar su tamaño si no tenemos un elemento externo de referencia.

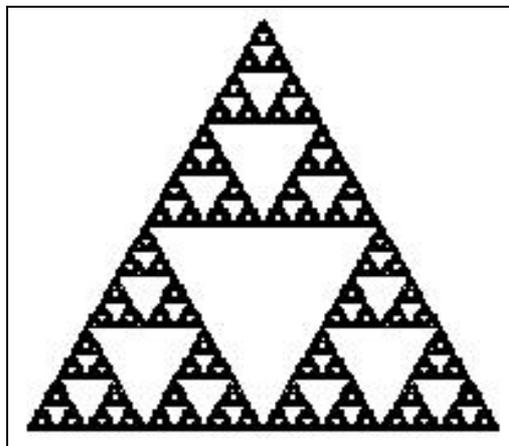


Figura 3.1. Triángulo de Sierpinski.

Es frecuente encontrar en la naturaleza estructuras que se asemejan a los fractales. Un objeto natural no mantendrá su estructura a todas las escalas, desde una infinitamente grande hasta otra infinitamente pequeña; por lo tanto, un modelo fractal es aquí sólo una aproximación. Sin embargo, si un objeto posee una estructura detallada en una amplia variedad de escalas, entonces un

fractal puede ser un modelo más adecuado que una curva o una superficie uniforme.

3.2 Cálculo de la dimensión fractal.

Hay muchas maneras de medir la dimensión de un espacio. La forma más convencional sería la dimensión topológica, que es útil para caracterizar objetos regulares. Una línea tiene una dimensión topológica uno, un plano o círculo dos, y un cubo sería un ejemplo tres dimensiones. Pero cuando nos planteamos objetos más irregulares como un copo de nieve, la topología dice que tendría la misma dimensión que un círculo. Por tanto es necesario encontrar una definición de dimensión que amplíe la topológica y refleje las propiedades métricas de objetos complejos e irregulares. Junto con el concepto de fractal, Mandelbrot también introdujo el de *Dimensión Fractal* (DF) (Mandelbrot 1983,1994). Como parece obvio el contorno de la *figura 3.2* no es una línea quebrada ordinaria pero tampoco se retuerce de manera que llena completamente un plano. Su dimensión fractal está entre uno y dos, es decir, es una dimensión fraccionaria, y por esto se le denomina dimensión fractal.

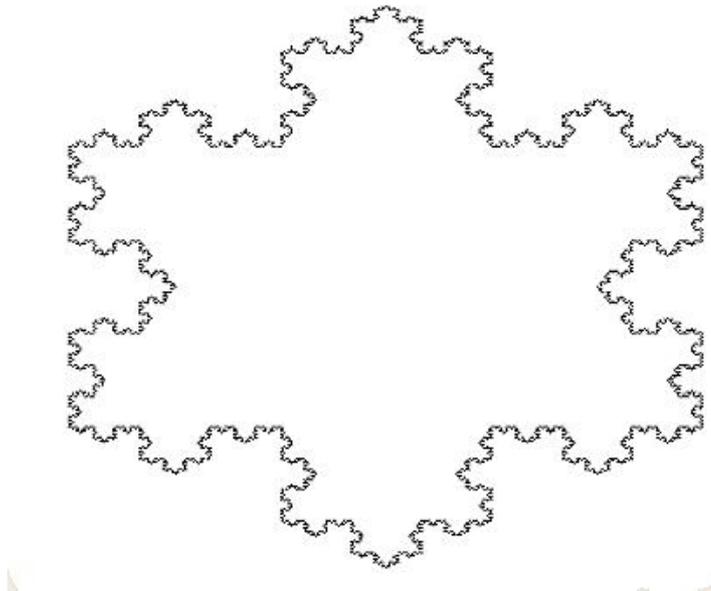


Figura 3.2. La curva de copo de nieve de Von Koch tiene una longitud infinita y encierra un área finita. Su dimensión fractal es de 1.26 y fue uno de los primeros fractales que se inventaron.

La *dimensión fractal* es una medida de la complejidad de objetos irregulares, que no pueden ser descritos con las formas geométricas clásicas. En el campo de las señales biomédicas este tipo de cuantificaciones se ha aplicado extensamente, sobre todo en la electrocardiografía. También se ha aplicado en electroencefalografía con distintas finalidades (*Chornet 2002*), como por ejemplo el análisis de trazados epilépticos con la intención de hallar parámetros predictores de crisis, estudios cognitivos e incluso en la distinción de fases de sueño (*Martinerie 1998, Lehnertz 1998*).

3.2.1 EEG integrado. Método de Higuchi.

El cálculo de la dimensión fractal como parámetro cuantificador puede realizarse mediante muchos métodos que en general dan resultados ligeramente diferentes. En este estudio en concreto, se utilizó el método de Higuchi (*Feder 1998*) para el cálculo de la DF de las muestras de sueño/vigilia, pero previamente se deben realizar una serie de transformaciones sobre la señal original.

Para realizar este cálculo debemos realizar una transformación previa con la señal EEG: en nuestras muestras de 30 segundos a cada valor que la amplitud toma en un determinado momento en el tiempo se le suman los valores de amplitud que tomó previamente (*Figura 3.3*). De esta manera se genera una nueva representación de la señal, que será un *EEG integrado*. Sobre éste se realiza la medición de su longitud (L) con distintas resoluciones del instrumento de medida o “regla” (t). A medida que disminuimos el valor de t , por tanto aumentando la resolución, es posible considerar en la medición los pequeños detalles de la señal, los valles y los picos, así como todas sus irregularidades. Así mientras la resolución de la medida crece de forma lineal (t disminuye), la longitud (L) obtenida para la señal crece de modo exponencial (*tabla 3.1*). Es decir, al dividir por dos la longitud de la regla (pasar de $1/4$ a $1/8$) L se multiplica por cinco (pasa de 10 a 50). Una nueva reducción a la mitad (de $1/8$ a $1/16$) hace que L se multiplique por 8 (de 50 a 500)....

t	1	1/4	1/8	1/16
L	5	10	50	400

Tabla 3.1. Longitud obtenida según la resolución de la regla.

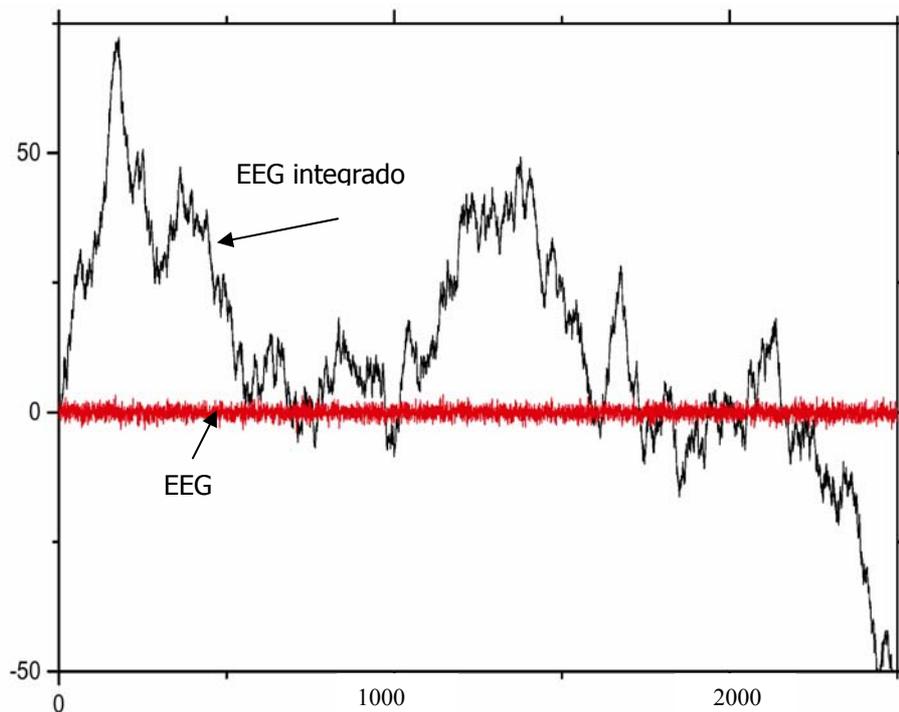


Figura 3.3. EEG original y EEG integrado, cuya longitud se pretende medir. Se representan en esta figura 2.500 puntos de la muestra EEG.

Cuando representamos en una gráfica doblemente logarítmica los valores de t frente a los de L se obtienen patrones como los de la figura 3.3. La primera parte de la gráfica, donde t toma valores pequeños, adopta una forma lineal. Es en esta zona donde se calculará la pendiente de la recta de ajuste. La pendiente así obtenida será el valor de la *dimensión fractal*.

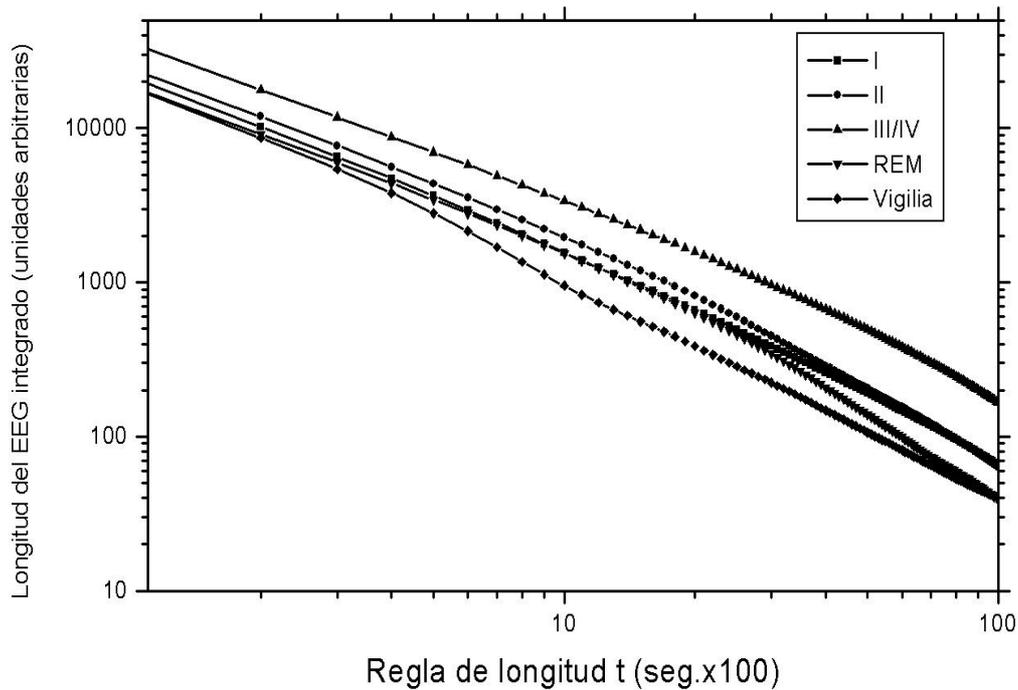


Figura 3.4. Cálculo de la DF para cinco muestras por fase de sueño/ vigilia. Se determina por la pendiente de la zona lineal.

3.2.2 Resultados: estimación de la complejidad de la señal.

Como ya se ha introducido anteriormente la complejidad de la señal viene dada por su *dimensión fractal*. En el caso de una señal aleatoria la DF es 1.5, mientras que para una señal regular es 1. El valor obtenido para los EEG de vigilia y sueño, se sitúa dentro de este rango dependiendo de que tipo de muestra se trate.

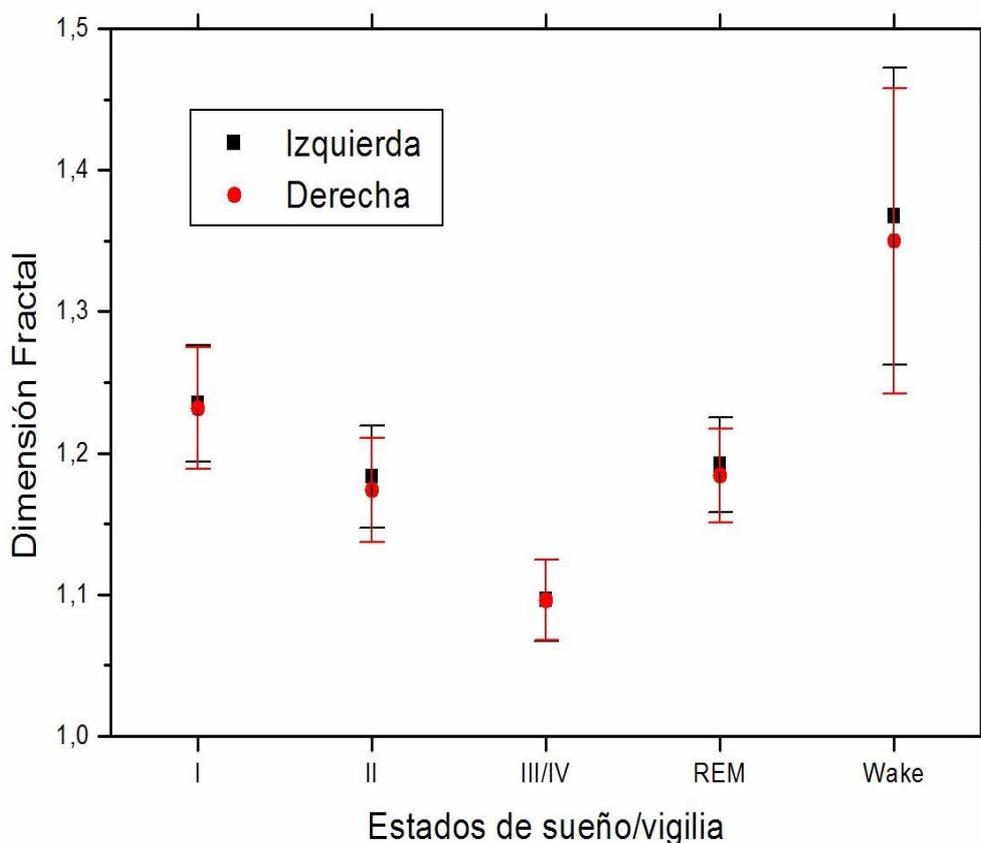


Figura 3.5. Resultados del cálculo de la DF con el método de Higuchi por fases de sueño/vigilia.

Fase I	Fase II	Fase III	REM	Vigilia
1.23±0.04	1.19±0.04	1.10±0.03	1.19±0.03	1.36±0.11

Tabla 3.2. Valor promedio de la DF ± error típico.

Según nuestros resultados (figura 3.5 y tabla 3.2) el valor de la DF en las muestras de vigilia se sitúa aproximadamente en 1.4, próximo al valor de la señal aleatoria. El resto de fases de sueño toman valores menores de DF, disminuyendo progresivamente a medida que se profundiza en el sueño, siendo alrededor de 1.1 en el sueño delta o fases III/IV, muy cercano al comportamiento de la señal regular. El sueño REM se sitúa en los valores propios de las fases superficiales de sueño NREM, pero siempre incluido dentro

de los valores de una verdadera fase de sueño. No existen diferencias importantes entre los valores obtenidos para los canales correspondientes al hemisferio izquierdo o derecho.

3.3 Cálculo de la lagunaridad.

En ocasiones la dimensión fractal no es suficiente para caracterizar la complejidad de una estructura o señal. La *lagunaridad* es un concepto relacionado con la *dimensión fractal* y también introducido por Mandelbrot (Mandelbrot 1983,1994) para describir la mayor o menor homogeneidad de una muestra en atención a la distribución y extensión de sus huecos. Estructuras de igual dimensión fractal pueden tener distinta *lagunaridad* (figura 3.6) (Chornet 2000,2001). Este análisis pretende concretar los rasgos particulares del conjunto de datos del EEG en una “*textura*”, y posteriormente aplicarle una serie de mediciones para obtener índices cuantitativos

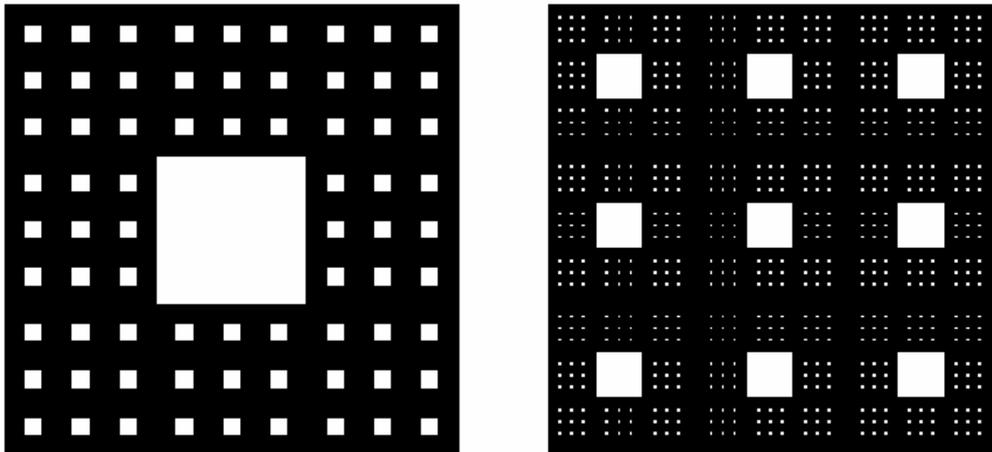


Figura 3.6. Figuras geométricas denominadas “alfombra” de Sierpinski. Las dos tienen la misma dimensión fractal pero lagunaridad distinta.

3.3.1 Transformación del EEG original en una señal binaria.

Dada la gran complejidad de los datos directamente registrados en un EEG puede resultar conveniente una hipótesis simplificadora. Como tal se propone extraer de esos datos otros que, a la vez que guardan memoria de la estructura de los originales, sean de más fácil tratamiento. Los resultados demostrarán que una buena estrategia en esta dirección consiste en sustituir cada EEG por lo que vamos a denominar EEG binario. Para obtenerlo se ha seguido el siguiente sencillo protocolo:

- a) Se calcula el valor medio de los datos de la muestra del EEG original y se sustrae esta media del valor de cada uno de estos datos. Con lo que se obtiene una nueva serie de datos con valor medio nulo (*figura 3.7 a*).
- b) Se reemplaza cada valor positivo de la nueva serie de datos por el valor 1 y cada valor nulo o negativo por el valor 0.

La sucesión de 1's y 0's constituyen el EEG binario (*figura 3.7 b*). Cada señal registrada en el EEG original corresponde a una diferencia de potencial con una amplitud y un signo. El EEG binario sería una representación simbólica que codifica mediante un alfabeto de dos símbolos (1,0) los signos de aquellas señales, una vez se han desplazado para que tengan valor medio nulo y así hacer más significativas las comparaciones entre ellas. Al proceder de esta manera se prescinde de la información que pueda estar representada por los valores absolutos de aquellas diferencias de potencial. La elección de los valores numéricos 1 y 0 es arbitraria pero esto no afecta a la utilidad de la propuesta: simplemente se quiere obtener índices numéricos que permitan diferenciar entre fases distintas.

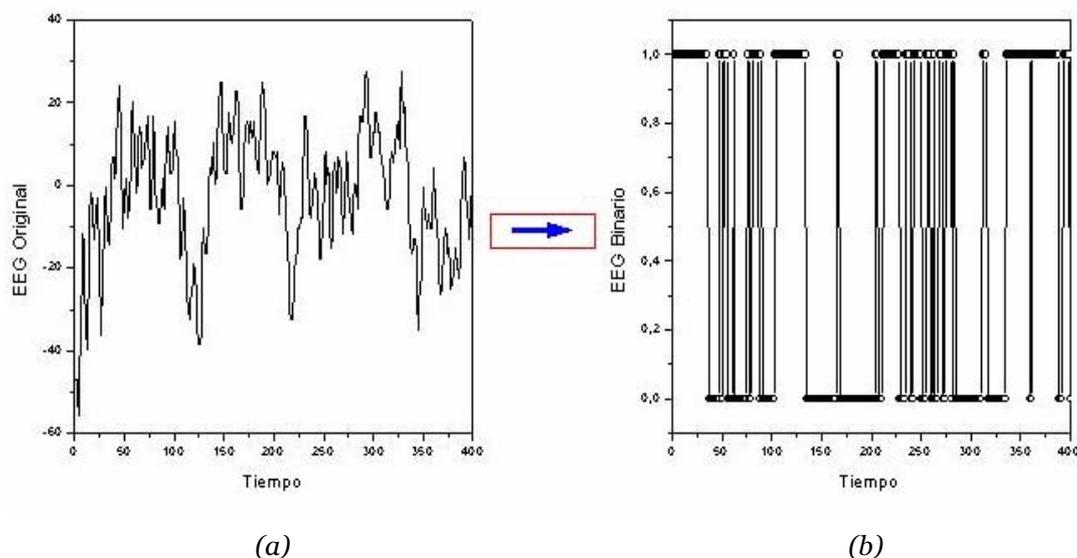


Figura 3.7. Muestra un ejemplo del resultado de este proceso: a partir de un canal EEG, como el de la figura 3.7(a), se obtiene la representación binaria de la figura-3.7(b), que tiene el aspecto de un código de barras cuya textura se pretende cuantificar. Se trata, por tanto, de caracterizar la distribución de espacios blancos / negros en la gráfica.

Si consideramos el tipo de textura que podemos obtener de distintos patrones de origen conocido, como por ejemplo el originado mediante un procedimiento aleatorio, entonces debe contener huecos (i.e. espacios blancos) de cualquier tamaño en la misma proporción. Si, por el contrario, la señal de partida tiene algún tipo de regularidad, ello debe traducirse en que el patrón no contendrá huecos de todos los tamaños posibles. Una situación intermedia interesante puede darse cuando el patrón en cuestión aparezca con características aleatorias si éste se estudia a una escala suficientemente grande, mientras que estudiado a escalas pequeñas refleja algún tipo de regularidad. La cuestión importante sería entonces averiguar la escala a la que se produce la transición entre sendas características.

3.3.2 Método de la ventana deslizante.

Para definir la *lagunaridad* de un patrón binario con M datos tomados a intervalos regulares se seguirá el método conocido como *ventana deslizante* (Allain 1991). Supongamos que se desliza paso a paso una ventana de longitud τ (siempre menor que la longitud total de la muestra) paralela el eje de abscisas, tal y como se representa en la Figura 3.8 (b). En cada posición, esta ventana está

ocupada por un número v de líneas verticales que corresponden a valores 1 en el *EEG binario*. Se dice entonces que la *ventana deslizante* tiene, en esa localización, un peso v .

Si se repite esta operación para todas las posiciones posibles de la *ventana deslizante* entonces se podrá construir una distribución de frecuencias para los pesos de la *ventana deslizante*: $n(v, \tau)$, que es el número de veces que el peso v aparece al haber recorrido el patrón completo con una ventana temporal de duración τ . Si se prefiere, esta distribución de frecuencias se puede convertir en una distribución de probabilidad $Q(v, \tau)$ sin más que dividir por el número total de posiciones ($M - \tau + 1$) que ocupa una ventana de tamaño τ para cubrir toda la muestra. Para que este análisis sea realista se necesitan muestras con un número suficiente de puntos.

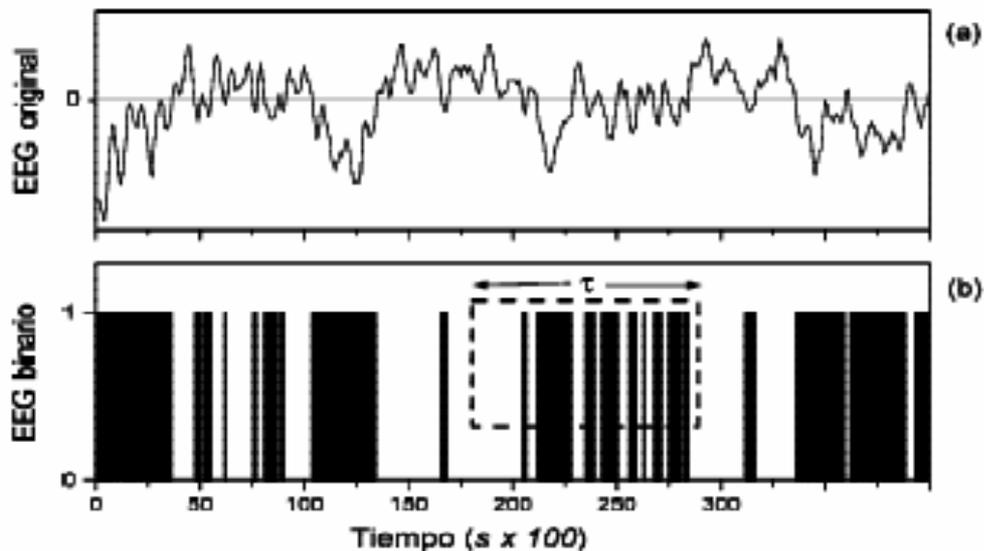


Figura 3.8. a) Muestra de un canal de EEG original; b) EEG binario resultante. En trazado discontinuo se representa la ventana deslizante de tamaño τ .

De esta distribución se calculan dos estadísticos: sus momentos de primer orden (o media) y de segundo orden:

$$Z^{(1)}(\tau) = \sum_{v=1}^M v Q(v, \tau)$$

$$Z^{(2)}(\tau) = \sum_{v=1}^M v^2 Q(v, \tau)$$

y a partir de ellos se define la *lagunaridad* como el cociente:

$$\Lambda(\tau) = \frac{Z^{(2)}}{[Z^{(1)}]^2}$$

Con el fin de familiarizarse con el significado de este concepto resulta interesante estudiar sus valores para algunos casos particulares. Consideremos una serie temporal, un EEG binario en este caso, con M datos igualmente espaciados en el tiempo de los que n_0 son ceros y n_1 unos ($M = n_0 + n_1$). Se considera la ventana mínima $\tau=1$. Es claro que ahora en una ventana sólo cabe un dato y por lo tanto su peso sólo puede ser $v=0$ ó $v=1$, y $Z^{(1)} = n_1/M$, $Z^{(2)} = n_1/M$, y $\Lambda(\tau=1) = M/n_1$. Si, como sucede con frecuencia, la ocurrencia de “ceros” y “unos” en una muestra es similar, pues están en proporción aproximada 1:1, $\Lambda(\tau=1)$ tomará valores alrededor de 2.

En el otro extremo, considerando la ventana máxima, $\tau=M$, una única ventana basta para cubrir toda la muestra y su peso es $v = n_1$ y $n(v = n_1, \tau=M) = 1$. Así $Z^{(1)} = n_1$, $Z^{(2)} = n_1^2$ y $\Lambda(\tau=M) = 1$.

Calculando la *lagunaridad* $\Lambda(\tau)$ para un rango de tamaños de ventana se obtiene el *perfil de lagunaridad* de la serie temporal, aquí *EEG binario* estudiado. Por razones prácticas conviene representar $\Lambda(\tau)$ frente a τ en forma de gráfica doblemente logarítmica (es decir $\log[\Lambda(\tau)]$ frente a $\log[\tau]$). Como consecuencia de los comentarios anteriores en estas gráficas el valor de la ordenada en el origen será próximo a $\log(2) = 0.30$, mientras que se anulará para $\tau=M$, ya que $\log(1) = 0$.

Dado que las ventanas pequeñas pueden detectar huecos con mayor probabilidad, esperamos que Λ tome valores altos para τ pequeño; y viceversa, el valor de Λ se hará pequeño cuando τ crezca, puesto que no cabe esperar que en general las ventanas queden completamente sin ocupar. Un patrón escasamente poblado tendrá un valor de lagunaridad superior al de un patrón poblado densamente, para un mismo valor del tamaño de la ventana. Además, para una proporción “cero/unos” y una ventana de longitud τ fijas tenemos que: mayor lagunaridad implica mayor agrupamiento de los puntos, es decir, menor homogeneidad en su distribución.

En la sección siguiente se mostrará la aplicación de estas ideas a los *EEG binarios* obtenidos de los EEG de las distintas fases de sueño/vigilia. Con el fin de poder comparar estos resultados con patrones estándar se construyen los *perfiles de lagunaridad* de tres series temporales modelo obtenidas por procedimientos bien establecidos.

Se consideran las señales correspondientes a las tres situaciones siguientes:

- a) un pulso periódico;
- b) una señal aleatoria (sin escalas de tiempo características, por tanto)
- c) un pulso constituido por segmentos de 10 puntos que a su vez quedan distribuidos aleatoriamente.

Si se convierten estas señales en series temporales binarias siguiendo el algoritmo descrito más arriba y recorremos visualmente los patrones obtenidos observándolos con una ventana de tamaño τ es posible que nuestras conclusiones dependan del valor τ .

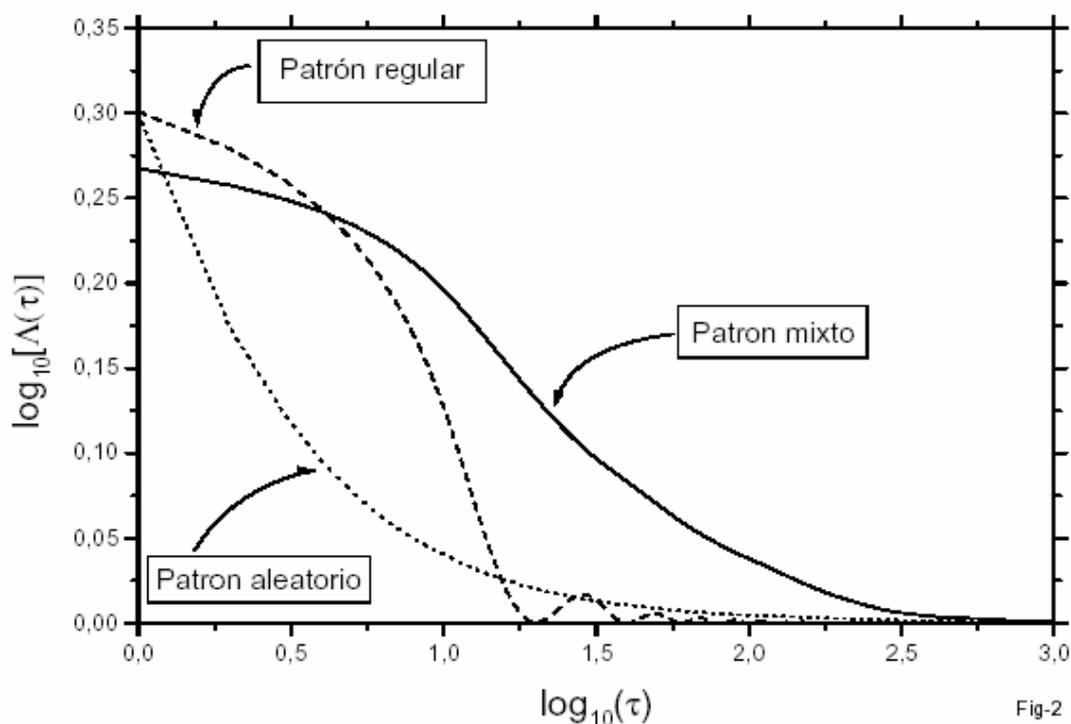


Figura 3.9. Perfiles de lagunaridad para: pulso periódico (línea discontinua), señal aleatoria (línea punteada), pulso mixto (línea continua). Ver casos a, b, c en el texto.

En la figura 3.9 se muestran los *perfiles de lagunaridad* correspondientes. Al patrón regular le corresponde un perfil de lagunaridad claramente cóncavo hacia abajo (lo denominaremos simplemente cóncavo) mientras que al patrón aleatorio le corresponde uno cóncavo hacia arriba (que denominaremos convexo). El tercer patrón, constituido por bloques repartidos aleatoriamente, revela la existencia de una escala propia al presentar una transición de perfil cóncavo a perfil convexo. El punto en el que tiene lugar esta transición ocurre aproximadamente en el valor $\tau=10$, que es precisamente la escala propia de regularidad con la que se ha construido la señal original. A la inversa, parece por tanto pertinente utilizar el *perfil de lagunaridad* para definir una escala de tiempos asociada al proceso representado por una serie temporal.

En el caso de los *EEGs binarios* se propone como un procedimiento conveniente para caracterizar esa transición e introducir una escala de tiempo propia, el asociarle a cada *perfil de lagunaridad* el valor T de la duración temporal de la ventana para el cual la curvatura de la gráfica es máxima. Se proporciona así un procedimiento objetivo y sistemático para disponer de un

indicador numérico que caracterice la vigilia relajada y los estados de sueño en fases I, II, III-IV, REM.

Una prueba de contraste de que el índice T refleja efectivamente una estructura de los EEG binarios originada por procesos fisiológicos sería el hecho de que si se reordenan de forma aleatoria los mismos datos contenidos en cada EEG, en la serie temporal resultante desaparecen esas características y resulta un patrón de lagunaridad aleatorio. Es lo que se denomina una prueba de contraste mediante datos subrogados.

3.3.3 Resultados.

3.3.3.1 Perfiles de lagunaridad y tiempo característico.

Con el cálculo de la *lagunaridad* de las muestras de EEG se determinan los *perfiles de lagunaridad* para cada una y se obtiene un patrón de comportamiento similar en todos ellos. La primera parte de la curva presenta un perfil cóncavo, es decir, se comporta de una forma similar al patrón regular. La segunda parte toma un aspecto convexo, y se comporta según un patrón aleatorio. Se ha calculado para cada sujeto, por fase de sueño/vigilia y canal derecha/izquierda, el valor T de la duración τ de la ventana móvil para el que se da la curvatura máxima. Éste es el **tiempo característico T** que proponemos como indicador cuantitativo de cada fase de sueño y vigilia. La *figura 3.10* muestra *perfiles de lagunaridad* típicos de las distintas fases.

La *figura 3.11* presenta el valor promedio de T y el error típico, con un intervalo de confianza del 95% para cada fase de sueño y la vigilia. No hay diferencia significativa entre los resultados de los canales izquierdos y derecho. Este resultado es el esperado dentro de un patrón de normalidad. Así pues, si no hacemos distinción entre canales, la estadística se duplica y obtenemos unos valores promedio de T para cada fase de sueño/vigilia (*tabla 3.3*).

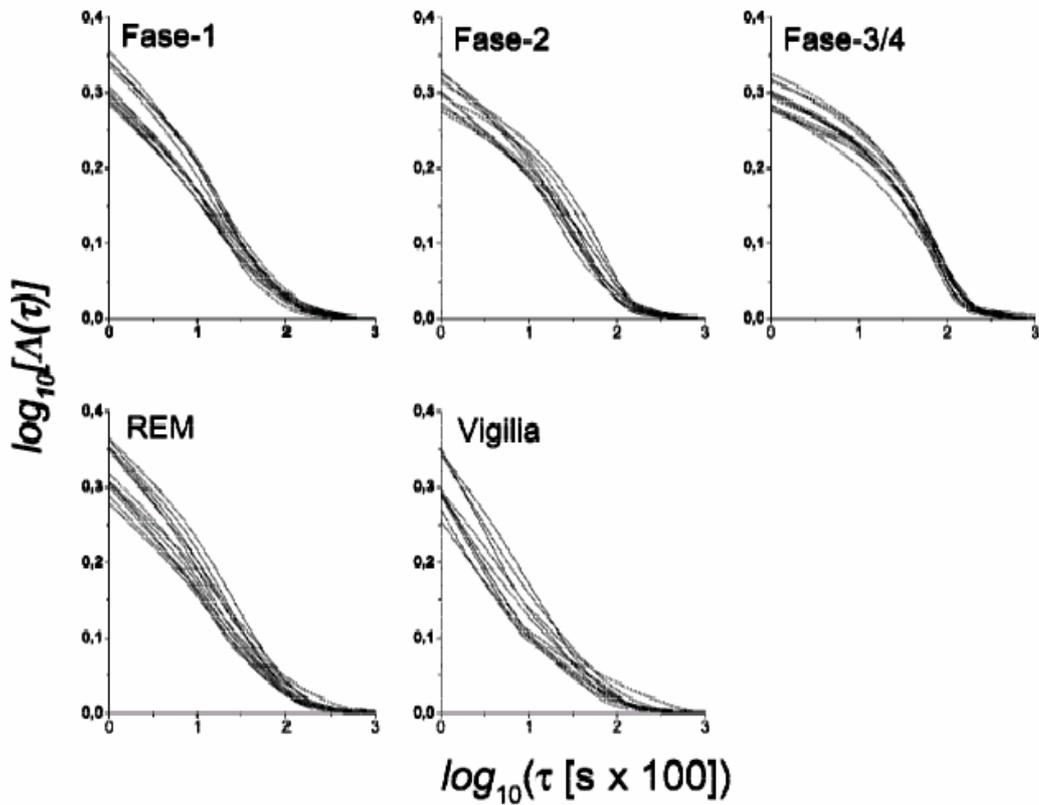


Figura 3.10. Perfiles de lagunaridad para 12 muestras de las distintas fases de sueño/vigilia de un único sujeto.

Fase I	Fase II	Fase III	REM	Vigilia
0.43±0.06	0.73±0.06	1.12±0.04	0.65±0.08	0.12±0.01

Tabla 3.3. Valor promedio de $T \pm$ error típico en segundos.

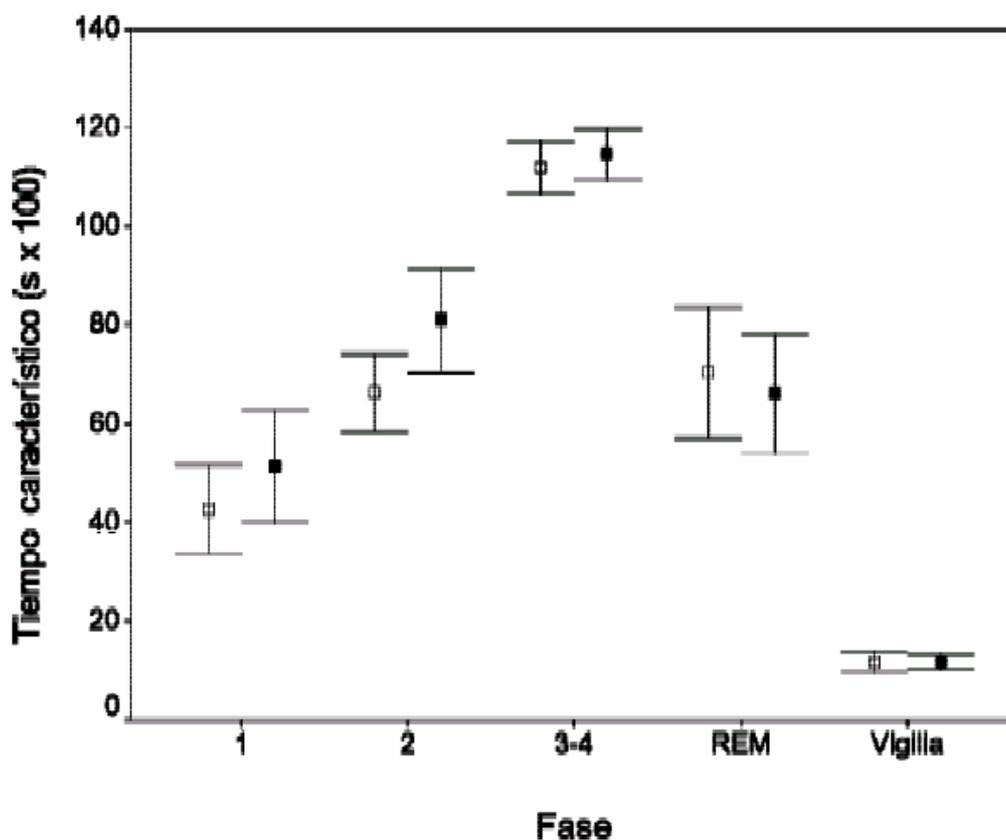


Figura 3.11. Valores medios de los tiempos característicos de las distintas fases de sueño/vigilia. La barra representa el error típico de la media (IC 95%). Símbolos sólidos (huecos) representan los canales izquierdos (derecho).

	Fase I	Fase II	Fase III-IV	REM	Vigilia
Fase I	-	0.000	0.000	0.001	0.000
Fase II	0.000	-	0.000	0.007	0.000
Fase III-IV	0.000	0.000	-	0.000	0.000
REM	0.000	0.985	0.000	-	0.000
Vigilia	0.000	0.000	0.000	0.000	-

Tabla 3.4. Análisis post hoc (Tukey) de la significación dada por ANOVA de un factor. Valores por debajo (encima) de la diagonal corresponden al canal izquierdo (derecho).

La tabla 3.4 muestra los niveles de significación por fases de sueño/vigilia del análisis post hoc (Tukey) de la comparación de medias. Se aprecia que la vigilia, por un lado, y el sueño en sus distintas fases, por otro, se diferencian

claramente por el valor de T al nivel de significación 0,05 (Figura 3.11). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de un factor con el programa informático SPSS v.10.

3.3.3.2 Correlación entre dimensión fractal y tiempo característico.

Si representamos la *dimensión fractal* frente al *tiempo característico* obtenemos una gráfica en la que se muestra una correlación prácticamente lineal entre ambos valores. Conforme la dimensión fractal aumenta el *tiempo T característico* es menor, y viceversa (figura 3.12).

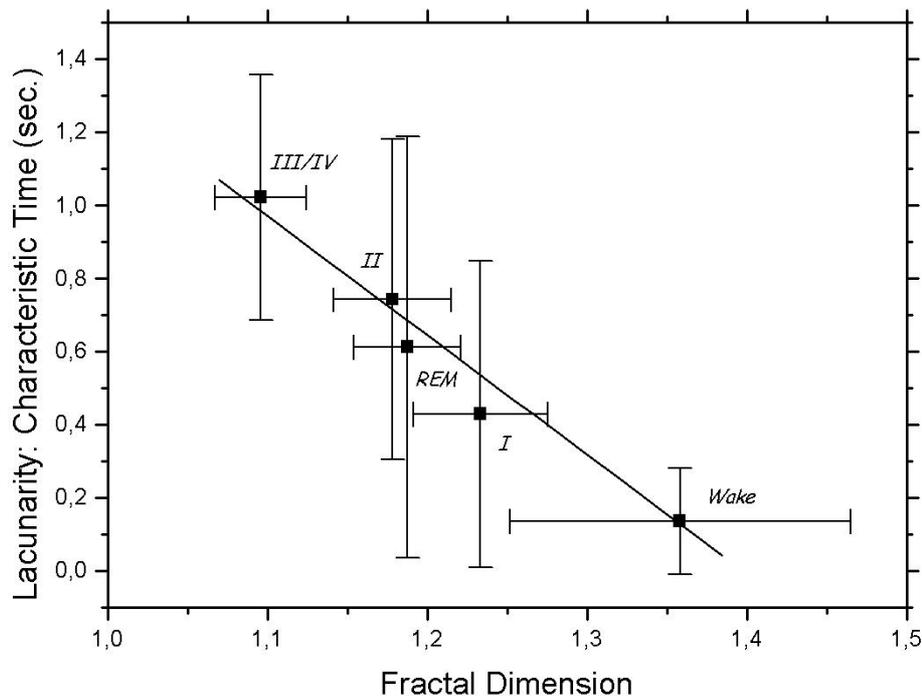


Figura 3.12. Correlación entre tiempos característicos y DF para las distintas fases de sueño/vigilia.

3.4 Discusión y conclusiones del análisis fractal.

Si la estructura de una señal temporal es puramente aleatoria, entonces no puede transportar ningún tipo de información útil. Las señales recogidas durante un EEG deben en principio ser portadoras de información pues son un vestigio de impulsos eléctricos generados por el cerebro con el propósito de transmitir órdenes de carácter fisiológico. Con los resultados del cálculo de la *dimensión fractal* obtenemos que los valores para los EEG de vigilia son muy próximos a los de las señales aleatorias, pero no llegan a serlo porque transportan información (<1.5). Cuando comienza el sueño progresivamente los valores van disminuyendo hasta llegar a los más bajos correspondientes al sueño delta, aproximándose al comportamiento de una señal regular. Es decir con el sueño la señal EEG se simplifica, se hace menos compleja. Esto no implica que contenga más información que el sueño superficial o que la vigilia, si no que probablemente circula menos por unidad de tiempo, porque con el sueño el individuo progresivamente se desconecta del medio exterior, y el registro del EEG durante el sueño de fase profundas sea el reflejo únicamente de la información necesaria para el mantenimiento de la homeostasis corporal. La *dimensión fractal*, y con ella la cuantificación de la complejidad, proporciona datos acerca de cómo se dispone y organiza la información circulante en los distintos estadios fisiológicos que se cumplen durante el sueño. Así en la vigilia existe mucha información procedente tanto de procesos homeostáticos, como sensoriales, cognitivos, motores, reguladores etc... Cuando el cerebro duerme, progresivamente muchos de estos procesos se detienen o ralentizan hasta llegar a mínimos. Los resultados para el sueño REM también son coherentes con esta visión, porque durante esta fase existe una mayor actividad cerebral en la corteza cerebral, pero está desconectada de los estímulos procedentes del mundo exterior, por tanto en global existe menos información en circulación y en procesamiento que la que puede haber durante la vigilia.

Además si se admite que la información se propaga en trenes de ondas, se puede plantear una serie de cuestiones como por ejemplo cual sería la duración promedio de estos trenes que contienen información. Estas duraciones pueden constituir escalas de tiempo que podrán ser constantes o dependerán de los procesos fisiológicos subyacentes a la señal EEG, como serían las distintas fases

de sueño. También se puede plantear cuál es la relación de estos paquetes entre sí, si se disponen de forma aleatoria o lo hacen guardando un patrón que también depende del estado fisiológico. En definitiva ¿cómo queda todo esto reflejado en el EEG?. Estas duraciones o escalas de tiempo son las que se pretende cuantificar con el *tiempo T característico*, que tendría tres características según los resultados:

- *Independencia de la época*: para cada sujeto y cada fase, los valores de T son compatibles entre sí, independientemente del momento de la noche en el que se toma la muestra.
- *Universalidad*: los valores de T de cada fase para los diferentes sujetos son perfectamente compatibles. Esto refuerza la interpretación de que T se asocia a características físicas/fisiológicas objetivas de la actividad cerebral en cada fase de sueño/vigilia.
- *Simetría*: las señales procedentes de los canales derecho e izquierdo generan estadísticamente el mismo valor de T .

En cuanto a la dependencia de T con la fase de sueño/vigilia se observa que su valor crece desde la fase I a la III/IV, en concordancia con la disminución correspondiente de la frecuencia de base del trazado. Por otra parte, es importante enfatizar que este análisis distingue el sueño paradójico (REM) de la fase I y de la vigilia en relajación mental. Recordemos que en la inspección visual el trazado electroencefalográfico del sueño REM puede ser muy similar al de estas fases, por lo que se precisa el concurso de otros parámetros fisiológicos de la polisomnografía para su identificación. El índice T que proponemos apunta más bien una semejanza del sueño REM con la fase II, que podría relacionarse con el hecho característico de que la entrada en REM suele suceder a partir de una fase II. Hay que destacar también que la fase I, correspondiente al estado de somnolencia, queda diferenciada de la vigilia.

Capítulo 4.

Análisis de la amplitud en el EEG . Ley empírica de Hurst.

4.1 Introducción.

4.2 Estadística convencional de la amplitud del EEG.

4.3 Método de Hurst o análisis R/S.

4.4 Resultados.

4.5 Conclusiones.

4.1 Introducción.

Muchas observaciones en la naturaleza consisten en registros a lo largo del tiempo de una serie de datos. Ejemplos típicos son la temperatura, el caudal de los ríos, el crecimiento de los árboles en base al grosor de sus anillos etc... Los registros de larga duración como la temperatura muestran un comportamiento errático, tanto a escalas de tiempo grandes como pequeñas (años o días). Todos estos fenómenos, que en definitiva son largas series temporales de datos, muestran autosimilitud y pueden ser estudiados mediante el *análisis de Hurst o análisis R/S*.

Este análisis fue planteado en 1951 por el ingeniero H.E Hurst (*Hurst 1951*) para determinar la altura óptima que debe tener una presa hidráulica de manera que durante un número de años de servicio nunca se desborde ni quede completamente vacía. Además el propio Hurst aplicó estos análisis a una gran variedad de series temporales: evolución de las manchas solares, estructura de los estratos geológicos, registros pluviométricos... El hecho común entre todos estos fenómenos, es que aunque la dinámica que los origina es completamente distinta y muy variada, todos pueden ser caracterizados mediante un índice llamado exponente de Hurst (H). A esto se le denomina fenómeno de Hurst. En nuestro caso aplicamos el análisis de Hurst a los registros de EEG sueño/vigilia como series temporales complejas que son.

4.2 Estadística convencional de las amplitudes en el EEG.

Sobre las amplitudes crudas del EEG se pueden realizar sencillos cálculos estadísticos para posteriormente comparar los resultados con los que nos proporcionan otros métodos menos habituales como el análisis de Hurst. Si se calcula la media global de amplitudes por fases de sueño/vigilia obtenemos los valores de la *tabla 4.1* junto con sus desviaciones típicas. La media obtenida corresponde al valor absoluto (sin signo) promediado que toma la amplitud en cada instante, pero la variabilidad y el rango de valores en que se mueve la señal pueden ser muy amplios, dependiendo de la fase, por eso la desviación típica toma valores muy grandes, siendo el caso más extremo la fase III/IV. En la

figura 4.1 se distribuyen en un histograma los valores promedio que toman en amplitud absoluta los EEG por fase de sueño/vigilia, junto con su curva normal.

	Media	Desviación típica
<i>Fase I</i>	5.86	23.95
<i>Fase II</i>	8.36	61.51
<i>Fase III/IV</i>	13.12	124.28
<i>REM</i>	5.39	19.64
<i>Vigilia</i>	5.93	23.10

Tabla 4.1. Medias y desviaciones típicas de las amplitudes de las muestras por cada fase de sueño/vigilia en valor absoluto.

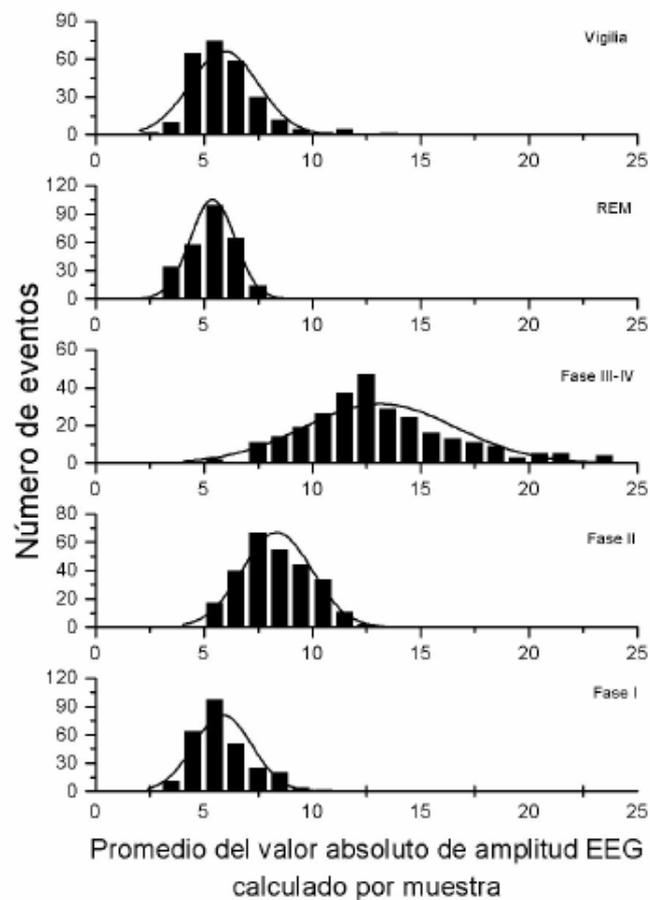


Figura 4.1. Histogramas de valores del promedio del valor absoluto por fase de sueño/vigilia que toma la amplitud EEG por cada muestra.

4.3 Método de Hurst o análisis R/S.

Denominamos $\{\xi_i\}$, siendo $i=1,2,3\dots$, los valores que toma el EEG en el tiempo. Sea $\langle \xi \rangle$ el valor medio que toma el EEG en un lapso de tiempo t_n . Construimos una nueva serie temporal:

$$X_k = \sum_{i=1}^k (\xi_i - \langle \xi \rangle)$$

dando lugar a una serie de valores acumulados del EEG relativos al promedio de tiempo, es decir una nueva serie de valores integrados (figura 4.2).

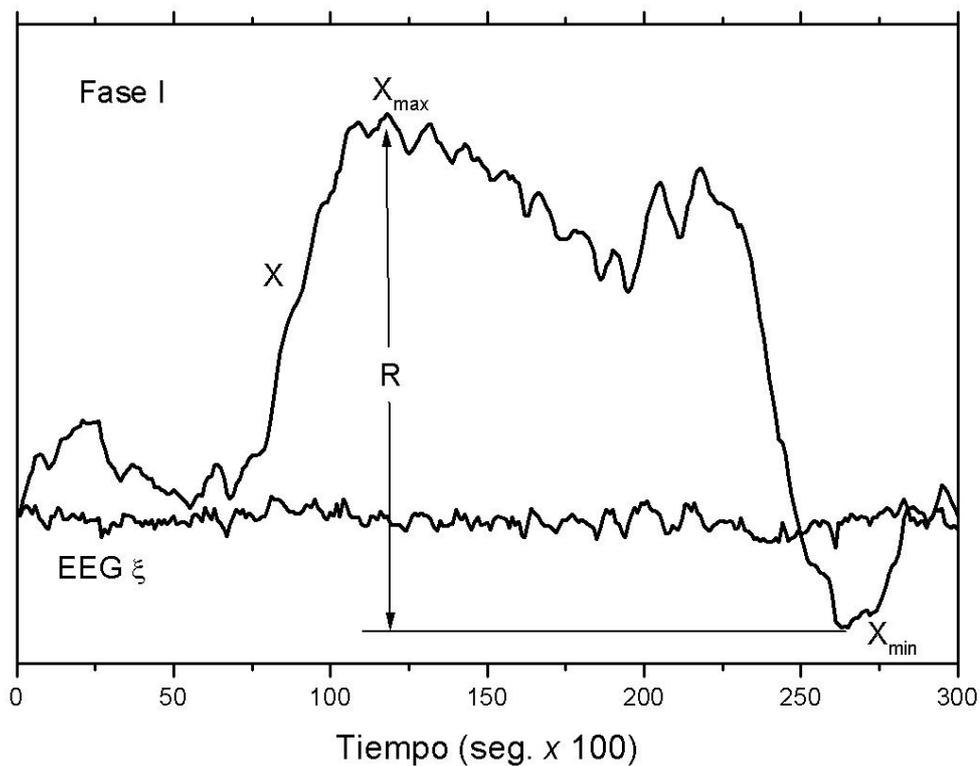


Figura 4.2. Se representa una serie temporal EEG original (EEG ξ) de 3 segundos de duración ($k=300$ puntos) de un fase I de sueño, junto con la correspondiente serie EEG integrada X_k . El rango R será el valor máximo (X_{max}) que toma la serie integrada menos el valor mínimo (X_{min}).

De la serie de valores de X_k nos interesa el valor máximo (X_{max}) y el valor mínimo (X_{min}). El rango R de la serie se define como: $R = X_{max} - X_{min}$, es decir la diferencia entre el valor máximo y el mínimo de X_k (figura 4.2). El rango R depende del tamaño de la muestra n , y R aumentará conforme aumente n .

La desviación estándar (S) de la muestra EEG será:

$$S^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\xi_i - \langle \xi \rangle)^2$$

Hurst tomó en consideración el cociente R/S para caracterizar distintos fenómenos, y como ya se ha anticipado, su valor será función de n . En el caso de series temporales aleatorias suficientemente largas, el cociente R/S se comporta como la \sqrt{n} , es decir $R/S \approx n^{1/2}$. Si representamos el log (R/S) frente al log n obtendremos una recta de pendiente $1/2$. En el caso de los fenómenos naturales, Hurst encontró de forma empírica que se comportan siguiendo la ley: $R/S \approx n^H$, donde H toma valores alrededor de $H = 0.73 \pm 0.09$, a esto se le denomina *Fenómeno de Hurst*. H será el valor de la pendiente de la recta generada al representar el log R/S frente al log n .

Los fenómenos aleatorios tienen un $H = 0.5$. Los valores $H > 0.5$ indican que el fenómeno es persistente. Si tomamos como ejemplo la curva X de la figura 4.2, cuyo valor de H es de hecho > 0.5 , entonces significa que si la tendencia de la curva es a ascender, entonces el siguiente punto de la curva tendrá más probabilidad de seguir esta tendencia que de cambiar. Los valores de $H < 0.5$ indican que el fenómeno es antipersistente y por tanto su interpretación será la complementaria. La mayoría de los fenómenos no estrictamente aleatorios de la naturaleza son de tipo persistente (“si hace sol, lo más probable es que siga luciendo...”).

Cuando una serie de datos tiene un carácter persistente nos señala la existencia de correlaciones de largo recorrido. Por ejemplo, correlaciones de este tipo las encontramos en los idiomas, así en castellano cuando aparece la letra q hay una alta probabilidad de que le siga una u . En el caso del inglés detrás de la t hay alta probabilidad de que aparezca una h . Estas correlaciones existen a lo largo de todo un texto. En el caso del EEG no es sencillo descubrir

estas correlaciones, pero con el índice de Hurst se puede poner en evidencia esta propiedad.

En nuestro caso las muestras EEG de 30 segundos ($n = 3000$ datos), se dividen en muestras disjuntas de menor tamaño. Por ejemplo, se inicia el proceso dividiendo las muestras en cuatro muestras de tamaño $N = n/4$. Calculamos el cociente R/S para cada una de ellas. Se promedian los valores R/S de las cuatro y se calcula su desviación estándar. Los tres datos obtenidos, valor promedio de R/S, desviación estándar (barra de error) y tamaño de la muestra se almacenan para una futura representación gráfica. Este mismo proceso continua disminuyendo el tamaño de la muestra, hasta llegar a un tamaño $N = 11$ en nuestro caso.

4.4 Resultados.

En la primera columna de la *figura 4.3* se representan en escala doblemente logarítmica los valores de R/S (con su barra de error) frente al tamaño de la muestra N , para los canales derecho e izquierdo de un caso representativo por cada fase de sueño/vigilia. Se representa también, el ajuste lineal en el rango de valores donde la regresión lineal queda justificada.

Se ha realizado el mismo análisis para los valores de las muestras EEG pero introduciéndoles una modificación consistente en lo siguiente: a partir de la representación de la serie de Fourier de la señal EEG

$$\xi(t) = \sum_{i=0}^n a_i \cos(\omega_i t) + b_i \sin(\omega_i t)$$

se construye el *EEG subrogado*:

$$\gamma(t) = \sum_{i=0}^n a_i \cos(\omega_i t + \varphi_i) + b_i \sin(\omega_i t + \varphi_i)$$

donde φ_i representa una fase aleatoria, es decir, un ángulo que toma un valor aleatorio desde 0 a 2π , de acuerdo con una distribución uniforme. La nueva

señal generada tiene un cierto grado de aleatoriedad con respecto a la señal EEG original, pero preserva algunas características como la media, la desviación estándar, el espectro de potencia de Fourier o la función de correlación lineal. Este conjunto paralelo de señales EEG modificadas o artificiales es útil en el contraste de hipótesis desde un punto de vista estadístico. Los resultados del análisis R/S para esta señal se muestran en la segunda columna de la *figura 4.3*.

Además se genera un tercer tipo de señal procedente de la permutación aleatoria de los valores de amplitud del EEG original. Este procedimiento elimina la supuesta información contenida en el EEG y permite plantear hipótesis nulas. El resultado del análisis de Hurst para esta señal se representa en la tercera columna de la *figura 4.3*.

Al igual que Hurst en sus trabajos, no se han utilizado en la regresión lineal los valores de R/S para N pequeños, es decir los fragmentos de más corta duración. Además en nuestros resultados tampoco se han incluido en el ajuste los valores R/S correspondientes a N más altos (ceranos a la duración total de la muestra) porque la tendencia general se deteriora. En concreto los ajustes obtenidos son para $11 \leq N \leq 350$ de acuerdo con la prescripción en *Hu 2001*.

Los resultados del promedio de las pendientes por fase de sueño/vigilia en los tres tipos de señales (original, subrogada y aleatoria) y el global de cada tipo de EEG, se muestran en las *tablas 4.2-4.5* junto con su desviación típica.

La forma en que los exponentes de Hurst convergen hacia un valor central sigue una distribución normal como puede apreciarse en la *figura 4.4*, donde aparecen los histogramas de frecuencias y las curvas normales del ajuste correspondiente. Los gráficos P-P (probabilidad acumulada observada frente a probabilidad acumulada esperada) confirman la bondad del ajuste normal. Así en la *figura 4.5* se muestra el gráfico P-P para el conjunto global de exponentes de Hurst, ilustrando el acuerdo de la distribución de valores según una distribución normal.

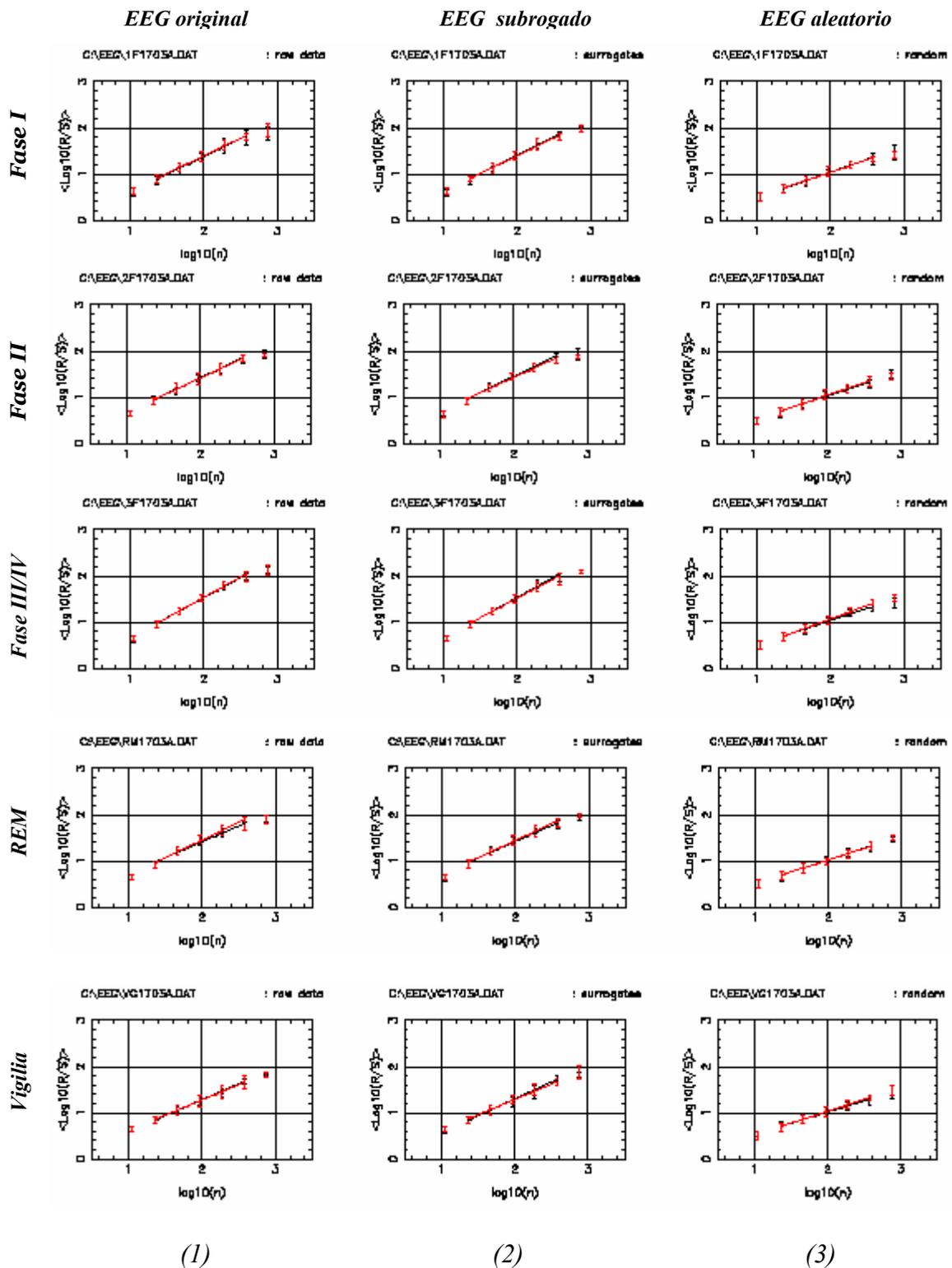


Figura 4.3. Columna (1) se representan los valores de R/S frente a N en escala doblemente logarítmica de los EEG representativo de cada una de las muestras por fases de sueño/vigilia, con su ajuste lineal. En la columna (2) y (3) se representan las mismas variables de los EEG subrogados y de la nueva señal aleatoria respectivamente.

EEG original	Media	Desviación típica
<i>Fase I</i>	0.73	0.05
<i>Fase II</i>	0.73	0.05
<i>Fase III/IV</i>	0.79	0.05
<i>REM</i>	0.75	0.05
<i>Vigilia</i>	0.68	0.08

Tabla 4.2. Se muestra la media de los valores del índice de Hurst con su desviación típica por fases de sueño/vigilia de las muestras de EEG originales.

EEG modificado	Media	Desviación típica
<i>Fase I</i>	0.73	0.06
<i>Fase II</i>	0.73	0.06
<i>Fase III/IV</i>	0.79	0.05
<i>REM</i>	0.75	0.06
<i>Vigilia</i>	0.68	0.09

Tabla 4.3. Se muestra la media de los valores del índice de Hurst con su desviación típica por fases de sueño/vigilia de las muestras de EEG subrogados.

EEG aleatorio	Media	Desviación típica
<i>Fase I</i>	0.56	0.03
<i>Fase II</i>	0.56	0.03
<i>Fase III/IV</i>	0.55	0.03
<i>REM</i>	0.55	0.03
<i>Vigilia</i>	0.55	0.03

Tabla 4.4 Se muestra la media de los valores del índice de Hurst con su desviación típica por fases de sueño/vigilia de las muestras de EEG aleatorios.

Hurst	Media	Desviación típica
<i>EEG original</i>	0.74	0.07
<i>EEG modificado</i>	0.74	0.07
<i>EEG aleatorio</i>	0.55	0.03

Tabla 4.5. Se muestra la media global de los valores del índice de Hurst con su desviación típica por cada tipo de señal.

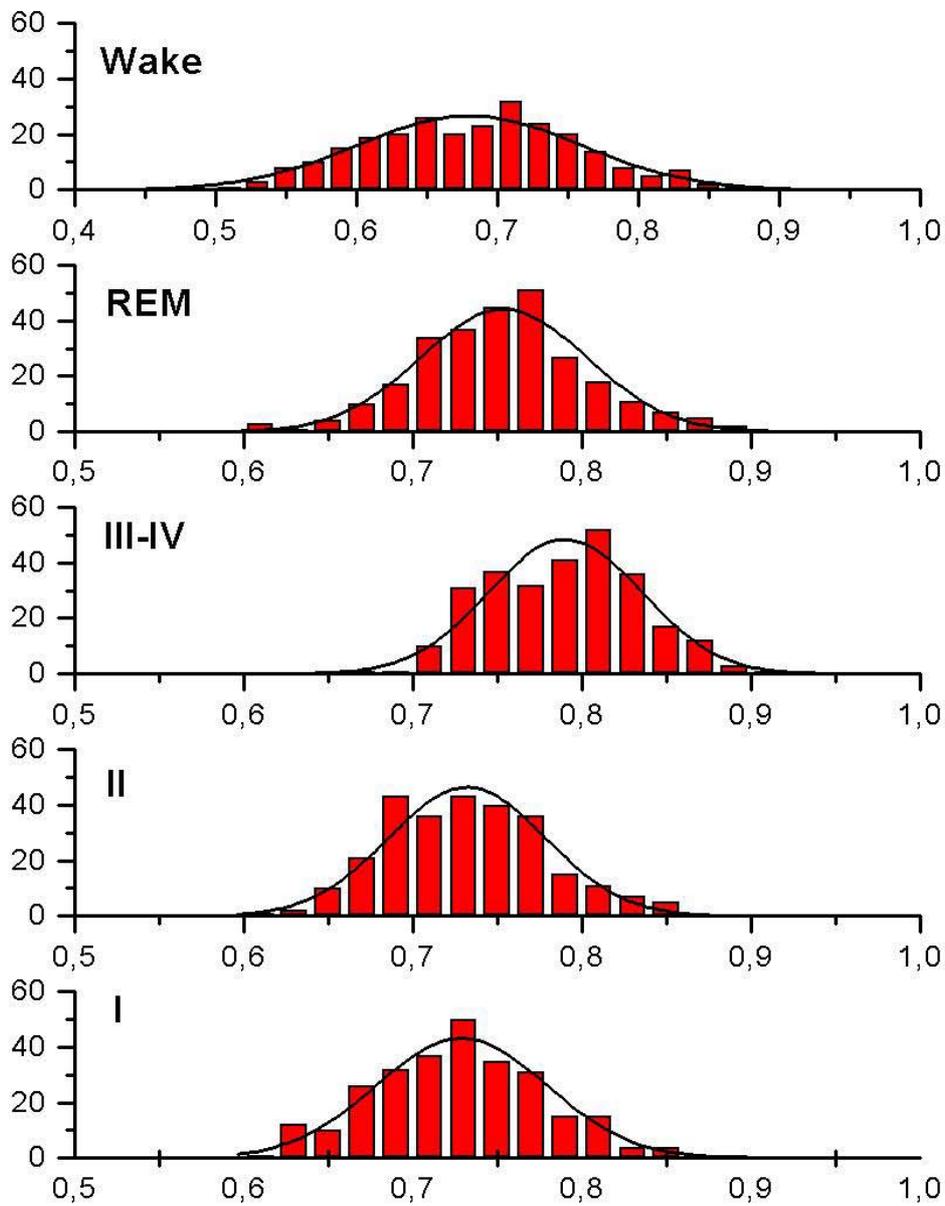


Figura 4.4. Histogramas de frecuencias para los valores de H obtenidos por cada fase de sueño/vigilia junto con las curvas normales del ajuste correspondientes.

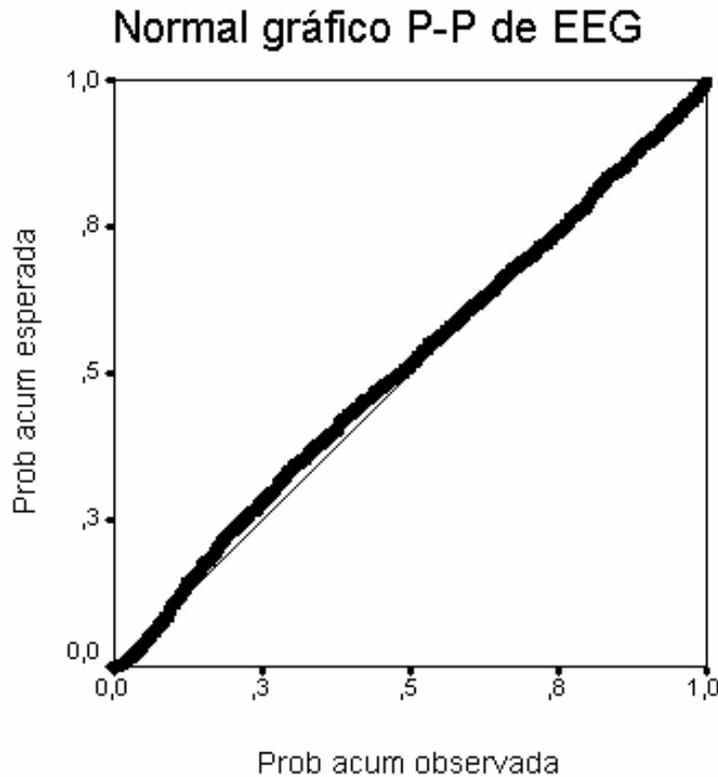


Figura 4.5. Gráfico P-P para el conjunto global de exponentes de Hurst, mostrando la bondad del ajuste normal.

4.5 Conclusiones.

La estadística realizada sobre las amplitudes de los EEG originales nos proporciona una descripción del comportamiento en ese sentido de la señal, pero no son suficientes para extraer conclusiones acerca de los procesos subyacentes en cada una de las fases de sueño/vigilia. También hay que tener en cuenta que la amplitud es un parámetro mucho más variable que por ejemplo la frecuencia, es decir, muchos factores pueden influir en el valor que tome la amplitud. Con estadísticos no convencionales como el índice de Hurst podemos llegar más allá de la simple descripción porque tienen en cuenta la ordenación de las amplitudes del EEG.

Los resultados del índice de Hurst mostrados en las *tablas 4.2-4.4* muestran que no existe diferencia estadística entre los valores promedio para los *EEG originales* y los *EEG subrogados*. Esto implica que, dado que el procedimiento de modificación de la señal EEG destruye las correlaciones no-lineales, el que se mantenga el mismo índice de Hurst es debido a que tiene su

origen en correlaciones de tipo lineal. En el caso de los *EEG aleatorios* el fenómeno de Hurst se manifiesta de forma similar a como ocurre en series temporales aleatorias.

Como muestra la *tabla 4.2* el exponente o índice de Hurst mayor corresponde a la fase de sueño III/IV, y por tanto podemos afirmar que el EEG en esta fase tiene el carácter más persistente comparado con el resto de las fases de sueño/vigilia. En el otro extremo, el EEG menos persistente es el de los trazados de vigilia relajada, pero está lejos del correspondiente a los fenómenos aleatorios. Los valores del sueño REM se identifican más bien con la fase II que con la vigilia, en contra de lo que a priori se podría predecir en base a las características propias de esta fase de sueño. En la fase I se inicia la tendencia hacia un crecimiento progresivo de H conforme se profundiza en el sueño. Este alejamiento del valor de H de los patrones aleatorios a medida que la fase de sueño es más profunda es una característica a destacar y que se corresponde con la simplificación intrínseca del trazado EEG. Sin embargo esto es sólo una tendencia ligera y no se le puede asignar una capacidad de discriminación clara tal y como se puede apreciar en la *figura 4.6*.

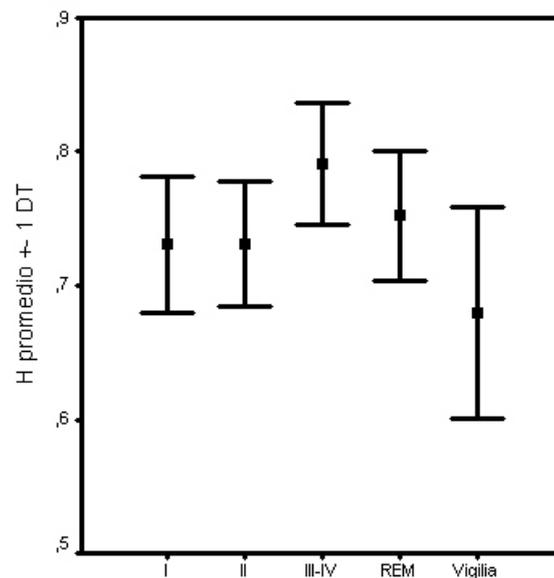


Figura 4.6. Valor promedio de H con su barra de error por cada fase de sueño/vigilia de los registros EEG originales. Los valores numéricos aparecen en la *tabla 4.2*.

Si damos una interpretación unitaria de los resultados EEG, es decir, sin distinguir entre fases de sueño/vigilia, frente a los *EEG subrogados* y los *EEG aleatorios* (tabla 4.5), se obtiene para los EEG originales un $H = 0.74 \pm 0.07$. Este valor es compatible con los resultados originales de H obtenidos por Hurst para los fenómenos por él considerados. Así el EEG de sueño/vigilia relajada, considerado tanto globalmente como por separado, presenta fenómeno de Hurst al igual que un gran número de fenómenos naturales de naturaleza muy diversa. Las pequeñas variaciones de H no permiten, sin embargo, discriminación estadística entre fases. Además, dado que no hay diferencias estadísticas entre el exponente de Hurst para los *EEG originales* y los *subrogados*, la correlación de largo recorrido tiene probablemente un origen lineal. Este resultado se cumple incluso teniendo en cuenta el ligero sesgo que aparece en el caso del *EEG aleatorio* $\Delta H = H - 0.5 = 0.05$ (es decir, se obtiene un valor de H con 0.05 por encima del valor esperado para la señal aleatoria pura). Si corregimos en los *EEG originales* este sesgo $H' = H - \Delta H = 0.69 - 0.07$, el valor que obtenemos es todavía compatible con el resultado inicial de Hurst.

Capítulo 5.

Análisis de frecuencias en el EEG.

5.1 Introducción.

5.1.1 Métodos basados en el dominio de la frecuencia. Transformada de Fourier.

5.1.2 Métodos basados en el dominio del tiempo. Análisis de periodo.

5.2 Métodos utilizados en el análisis de frecuencias.

5.2.1 Transformada de Hilbert y de Fourier.

5.2.2 Análisis de Periodo.

5.3 Resultados del análisis de frecuencias.

5.3.1 Frecuencias instantáneas.

5.3.2 Frecuencias de Hilbert sin suavizado.

5.3.3 Espectros universales de frecuencias.

5.3.3 Reconocimiento de fases.

5.4 Discusión y conclusiones.

5.1 Introducción.

Desde el inicio de la descripción de las fases de sueño y su aplicación en el diagnóstico clínico y la investigación, la señal EEG ha sido analizada con muy variados métodos. Uno de los objetivos principales ha sido encontrar índices cuantitativos que puedan contribuir eventualmente a una lectura automática de las polisomnografías. (*Niedermeyer 1998*). En la práctica el éxito ha sido más bien limitado, por lo que ningún método ha sido lo suficientemente validado como para ser incorporado al uso clínico rutinario (*Hassan 1996*).

El análisis de la frecuencia constituye un pilar básico en la cuantificación del EEG, y para realizarlo se han aplicado una serie de métodos de distinta naturaleza. El objetivo en esta sección es proporcionar un nuevo análisis complementario a los ya utilizados en EEG, así como aplicar algunos de estos métodos más conocidos a las muestras EEG de este trabajo.

5.1.1 Métodos basados en el dominio de la frecuencia. Transformada de Fourier.

La técnica más popular en la cuantificación del EEG es el llamado análisis espectral basado en la ***Transformada de Fourier (TF)***. Este método proporciona una forma de descomponer una señal en sus componentes oscilatorios básicos, ondas simples tipo seno/coseno con una frecuencia bien definida. El peso relativo de cada componente de frecuencia está dado por los coeficientes de la onda sinusoidal en la serie de Fourier. Pero menos conocido es el hecho de que el análisis espectral de Fourier es más preciso cuanto menor sea el número de causas que contribuyen en la generación de la señal. Así en el caso del EEG, como resultado de la cooperación de un gran número de neuronas, el espectro de Fourier debe ser interpretado de forma prudente.

Este método detecta con mayor precisión el peso o poder de la banda delta sobre el resto de bandas de frecuencia del EEG (*figura 5.1*) (*Hasan 1996*), por lo que hasta ahora el análisis de fases automático se ha basado fundamentalmente en el peso relativo de esta banda (medición continua de la actividad lenta). Su limitación fundamental es que aunque existiera una gran correlación entre fases de sueño y peso de la banda delta, no podría ser totalmente aplicable por el

condicionamiento fijo en cuanto a la amplitud para definir las ondas delta según las normas de R&K (amplitud $>75 \mu\text{V}$).

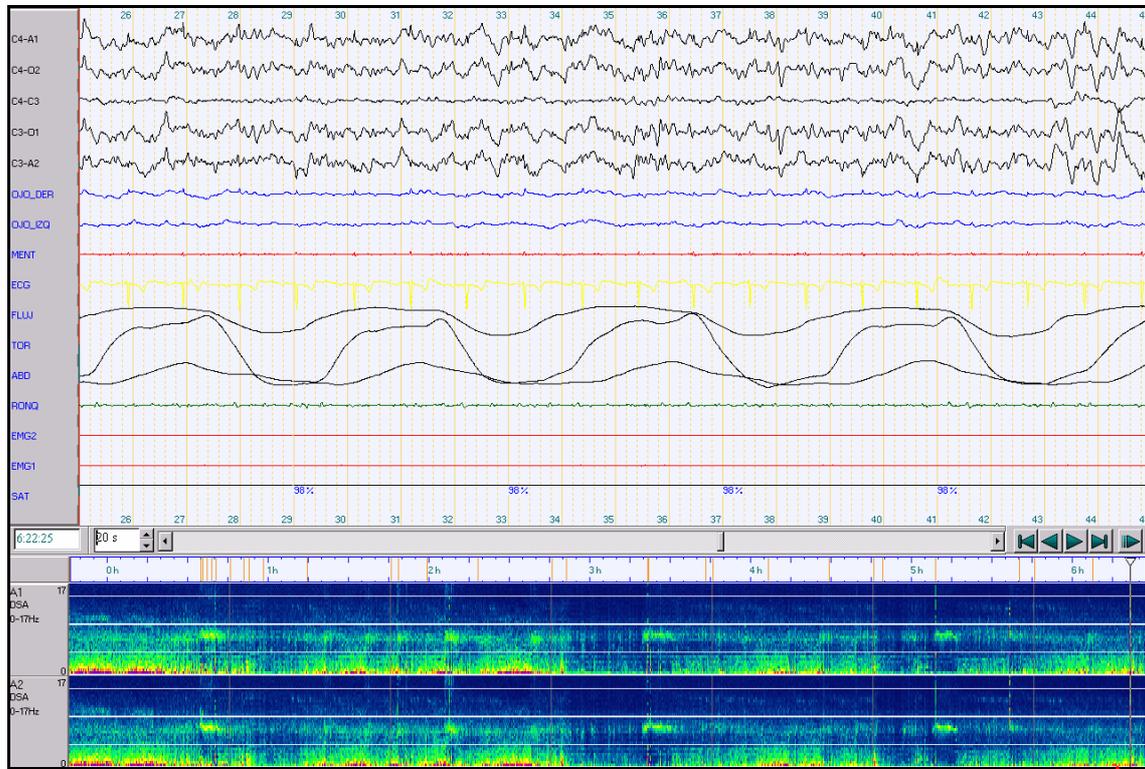


Figura 5.1. Época de 30 segundos de registro de polisomnográfico correspondiente a fase de sueño III/IV. El trazado EEG corresponde a los cuatro primeros canales. En la parte inferior de la figura se grafica la transformada de Fourier de todo el registro de 8 horas (se codifica como gris claro las frecuencias que tienen mayor peso en ese periodo de tiempo, y en gris oscuro las que menos). La flecha corresponde al análisis de Fourier de los 30 segundos de EEG que se muestran arriba, con un mayor peso de las bajas frecuencias como corresponde a la fase III/IV.

Pero además la TF plantea una serie de problemas fundamentales sobre los que se han aplicado distintos remedios técnicos. El primer problema es que la TF presupone que el segmento que está analizando es estacionario, y además que antes y después la señal se repite de forma periódica. Para resolver el problema se ha aplicado la *segmentación adaptativa* (Penzel 2000). Este análisis ha demostrado ser útil en la detección de cortos episodios de somnolencia.

Otro problema que plantea la TF es que no es capaz de situar en el tiempo un determinado componente de frecuencia, por lo que se hace muy importante el tamaño de la ventana de análisis (Penzel 2000). La transformada de Fourier para periodos de tiempo cortos (*Short Time Fourier transformation*) (Martens

1992) se basa en acortar la ventana de análisis para así poder identificar fenómenos de más corta duración.

Para aumentar la resolución en frecuencia de la TF sin afectar al espectro de frecuencia resultante se emplea la técnica llamada *Zero-padding* (Pigeau 1981), se trata de incrementar artificialmente la duración del segmento a ser analizado añadiendo ceros al principio o el final de la ventana

La transformada rápida de Fourier (*Fast Time Fourier Transformation*) (Martens 1992) es una variante que necesita menor capacidad computacional y genera resultados iguales al de la transformada discreta de Fourier.

5.1.2 Métodos basados en el dominio del tiempo. Análisis de período.

Otro método importante de análisis de la señal EEG es el desarrollado bajo el nombre de **análisis de período**. Es uno de los primeros análisis de EEG de sueño descritos, ya que necesitan poca capacidad de procesamiento y es muy rápido, además sus resultados en la lectura de fases de sueño coinciden de forma aceptable con los realizados visualmente. Considera la señal EEG como un fenómeno aperiódico compuesto por series de ondas EEG consecutivas (Kuwahara 1988). Los métodos basados en el dominio del tiempo están basados en la detección de características clave de las ondas, tales como el cruce por la línea de base o los picos máximos alcanzados. Existen fundamentalmente tres formas de análisis de período:

1. **Métodos basados en el cruce por la línea de base** (*Zero cross method*) (Uchida 1999). Es más efectivo en la detección de las ondas lentas. Detecta y define las ondas atendiendo a su mitad, así en este caso es el intervalo entre dos voltajes sucesivos igual a cero. Posteriormente se realizan estas tres medidas:
 - a. Duración. El periodo interpolado de la mitad de la onda.
 - b. Amplitud integrada. Se trata de la integración de los valores rectificadas que componen esta media onda. Es una aproximación al área entre la media onda y la línea de base.
 - c. Longitud de la curva de la media onda. Se trata de la suma de los cambios de amplitud pico-valle rectificadas en la media onda.

2. **Métodos basados en la detección de los picos máximos** (*Zero derivative method*) (Uchida 1999). Son más efectivos para las ondas rápidas. En este caso una media onda es definida como la porción de la señal entre dos valores sucesivos de la derivada en cero (picos y valles), cuya diferencia de amplitud excede la constante de suavizado. Se utiliza una constante de suavizado para eliminar el ruido de baja amplitud que se superpone a la señal. Picos y valles cuyas amplitudes son menores que la constante de suavizado se desprecian. Posteriormente se realizan los siguientes cálculos:
 - a. Duración . El período entre pico y valle que se considera en este método la mitad de la onda.
 - b. Longitud de la curva de la semionda. Diferencia de amplitud entre un pico y un valle.
3. Un tercer método de período (Kuwahara 1988) introducido en la literatura es el **histograma de intervalos** en el que la amplitud del EEG es dividida en varias líneas con una resolución de voltaje, el periodo será considerado como el intervalo de tiempo que tarda la señal en cruzar por su lado ascendente, dos puntos consecutivos de las líneas divisorias de amplitud trazadas.

El análisis de periodo permite calcular la amplitud y área de cada onda por separado lo que permitirá:

- Incluir cortes en la amplitud, de forma que sólo se incluyan en el análisis las ondas que superen un cierto nivel. Esto permite una reducción del ruido y la utilización del criterio de los 75 μV para la definición de ondas delta.
- Determinar si la mayor parte de la actividad se debe a un gran número de ondas de baja amplitud o a pocas ondas pero de gran amplitud (Penzel 2000).
- También podría proporcionar análisis de cortos grupos de ondas de tamaños variables como pueden ser los husos de sueño.

5.2 Métodos utilizados en el análisis de frecuencias.

5.2.1 Transformada de Hilbert y de Fourier.

Las transformadas de Hilbert (TH) y Fourier (TF) pertenecen a la misma clase de tratamientos matemáticos para analizar señales.

Desde un punto de vista práctico el método consiste en tomar una muestra de EEG que llamaremos EEG1, siendo $y = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$ los valores que toma el EEG en el tiempo (t). Esta serie temporal se puede representar como una serie de Fourier:

$$y = \sum_0^{n/2} [a_k \cos(\omega_k t) + b_k \sin(\omega_k t)]$$

Para obtener su TH se desfasa 90° el argumento de cada uno de los componentes en la serie de Fourier. Esto consiste fundamentalmente en cambiar senos por cosenos y cosenos por senos con un cambio de signo (*Hahn 2000*):

$$z = \sum_0^{n/2} [-a_k \sin(\omega_k t) + b_k \cos(\omega_k t)]$$

El resultado es una nueva serie de Fourier $\{z_1, z_2, \dots, z_n\}$ que denominaremos EEG2, y será la TH de EEG1. Este par de señales $\{(y_k, z_k)\}$, la señal EEG original y su TH, son las que nos permitirán definir la frecuencia instantánea (ω_H).

Construimos un gráfico cuyos ejes serán EEG1 y EEG2 (*figura 5.5*), donde estas series temporales aparecerán como una serie de puntos sucesivos. En la *figura 5.5* se han representado los cuatro primeros, llamados A, B, C, D. Representando estos puntos en función del tiempo, cada uno de ellos aparecerá cada 0.01 seg. (frecuencia de muestreo 100 Hz). Como la distancia angular varía y el intervalo de tiempo es el mismo, la velocidad angular es distinta en cada momento, por ejemplo la trayectoria del ángulo $n^\circ 2$ se recorre más rápidamente que la del ángulo $n^\circ 1$. Ocasionalmente puede tomar incluso valores negativos, como por ejemplo sería en la trayectoria $n^\circ 3$. Esta velocidad angular

corresponde a la frecuencia instantánea $\omega_H(t)$ definida por el método de Hilbert, cuya fórmula es:

$$w_H = (yz' - y'z)/(y^2 + z^2)$$

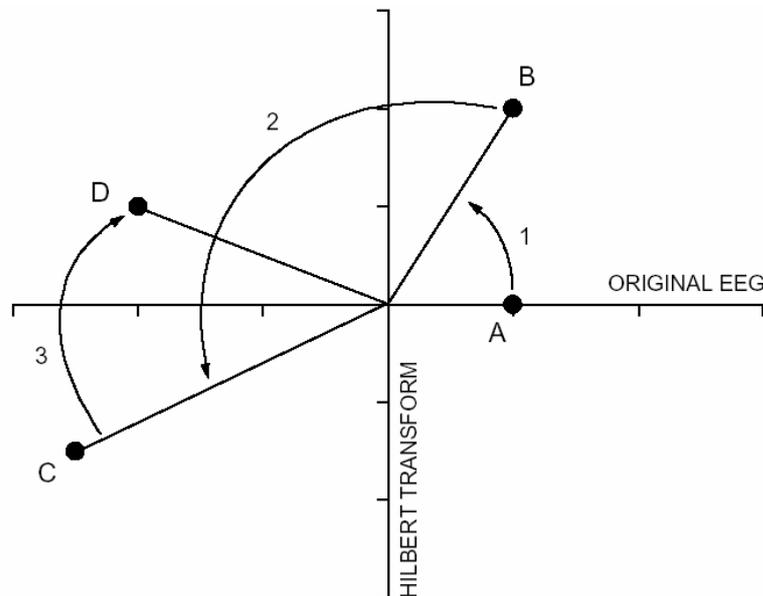


Figura 5.5. Representación visual de la frecuencia instantánea tal y como se define en la transformada de Hilbert. Los arcos 1,2,3 se realizan en intervalos de tiempo de igual duración, por tanto las velocidades angulares y las frecuencias instantáneas son distintas en magnitud y signo.

Con este método podemos obtener las series temporales de frecuencias instantáneas por cada época de EEG (figura 5.7). Posteriormente los representaremos en histogramas de frecuencia, los cuales nos proporcionan el contenido espectral de las frecuencias de acuerdo con el método de la TH.

5.2.2 Análisis de periodo.

Desarrollamos un método en la línea del llamado análisis de periodo descrito en la literatura (Roessler 1970, Barr 1978, Palem 1982, Kuwahara 1988, Uchida 1999). Se basa en valorar el número de ciclos del EEG a lo largo de una época contando el número de cruces por la línea de base. A partir de una época de EEG de 30 seg. se coloca una ventana deslizante que seleccionará una porción de duración T ($0 < T < 30$). Dentro de esta ventana se determina la

amplitud promedio y se sustrae del EEG. A continuación se determina el número de cruces por la línea de base. En la *figura 5.6* se representa de forma simplificada este procedimiento. El número de ciclos se determina teniendo en cuenta que dos cruces consecutivos por la línea es un ciclo. Si se desplaza la ventana en cada una de las posibles posiciones tendremos una serie temporal de frecuencias instantáneas del EEG.

La determinación de la duración T de la ventana deslizante viene definida por experimentos numéricos realizados previamente, ya que los resultados varían en función de T . Para valores pequeños, las frecuencias resultantes son muy altas. Conforme T aumenta las frecuencias estimadas disminuyen y a partir de $T = 1$ ó 2 segundos permanecen estables. En este estudio se ha utilizado un $T = 3$ segundos para los cálculos.

Es de señalar que este método nos proporciona resultados comparables a la Transformada de Hilbert, ya que se determinan frecuencias instantáneas e histogramas que nos proporcionan también unos espectros de frecuencias.

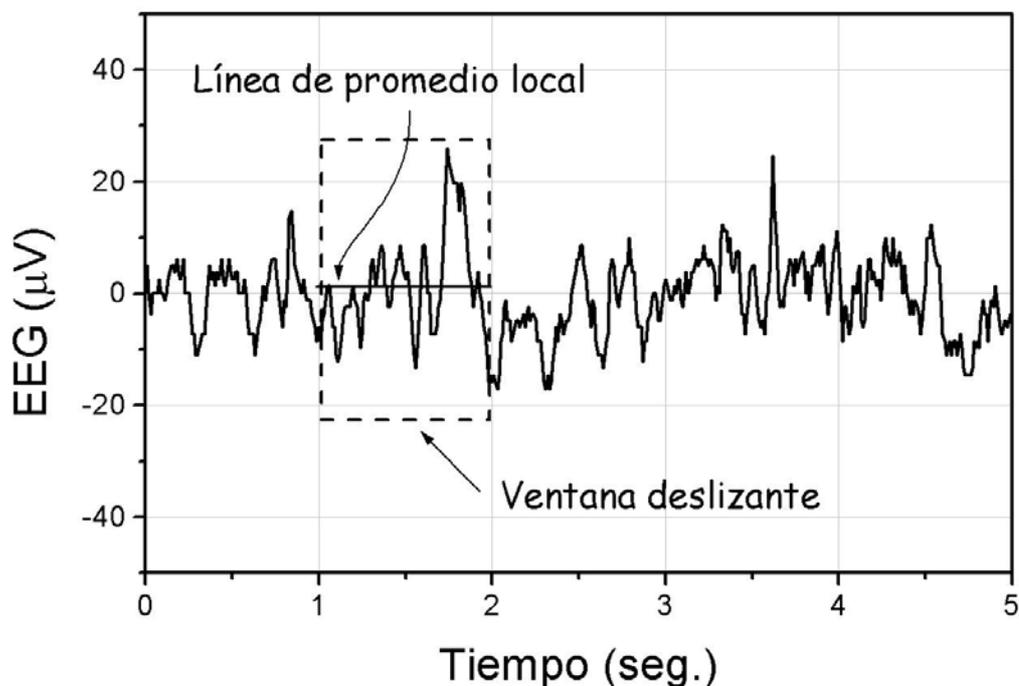


Figura 5.6. Periodo amplitud. La ventana deslizante selecciona una muestra donde será calculada la amplitud media y contados el número de cruces por la línea base. El proceso se repetirá en todas las posibles localizaciones.

5.3 Resultados del análisis de frecuencias.

5.3.1 Frecuencias instantáneas.

Las series temporales de *frecuencias instantáneas* (en Hz) obtenidas mediante la TH pueden ser representadas gráficamente en paralelo con la época EEG original (en μV). La *figura 5.7* muestra un caso representativo. Para que su lectura sea significativa, hemos suavizado $\omega_H(t)$ mediante un promediado de 3 seg., por lo que en el inicio y final de la época no está definido. El valor de las frecuencias que proporciona TH coincide en gran medida con el que se espera realizando una lectura convencional del EEG:

- Las frecuencias de la vigilia para TH se sitúan entre 8 y 12 Hz con pequeñas fluctuaciones, que se corresponde con el rango de frecuencias en que se sitúa el ritmo alfa.
- En el caso del sueño REM la TH localiza las frecuencias por debajo de los 5 Hz hasta los 2 Hz aproximadamente con fluctuaciones dentro de este rango (el sueño REM presenta un patrón mixto de frecuencias que pueden situarse desde los 2 Hz en el límite inferior hasta los 8-9 Hz en ocasiones).
- En el sueño NREM, la fase I presenta frecuencias cercanas a las de la vigilia con los resultados obtenidos por TH, pero a diferencia de estos existen unas fluctuaciones de frecuencia muy acusadas que probablemente pueden deberse a la aparición de ritmo alfa fragmentado junto con períodos en los que la frecuencia se sitúa entre los 2-7 Hz, tal y como se describe convencionalmente esta fase. La fase II con TH presenta una tendencia general a la disminución en la frecuencia situándose prácticamente por bajo de los 7 Hz, con algún ascenso que puede corresponderse con la aparición de los husos de sueño. Por último el sueño delta (III y IV) presenta una gran disminución en frecuencia, con valores siempre por debajo de los 4 Hz.

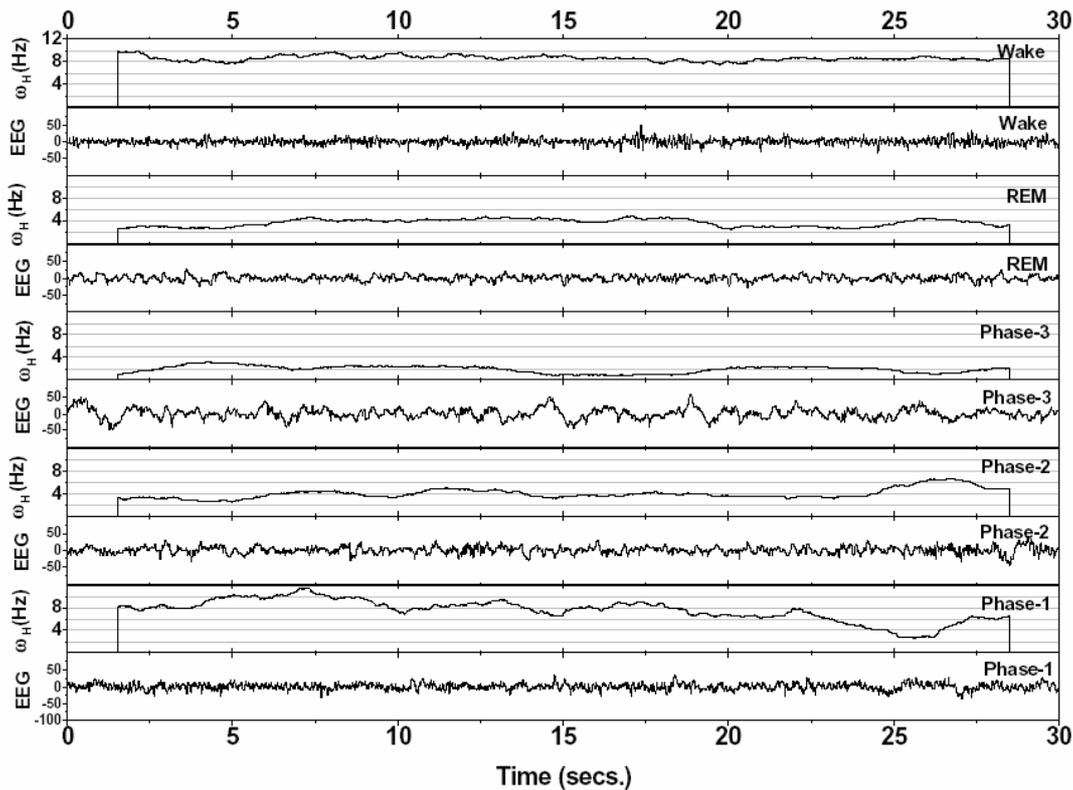


Figura 5.7. Frecuencia instantánea de Hilbert y EEG versus tiempo para una muestra de cada fase de sueño/vigilia de un mismo sujeto.

Debido al suavizado de tres segundos realizado con los resultados de la TH, no es posible identificar claramente grafoelementos de menor duración como pueden ser los husos de sueño cuya duración es de 0.5 a 2-3 segundos.

5.3.2 Frecuencias de Hilbert sin suavizado.

En esta sección analizamos el espectro de Hilbert con las frecuencias originales, es decir, previo al proceso de suavizado necesario para poder hacer una lectura eficaz de la frecuencia instantánea ω_H . A estas frecuencias sin tratar las denominaremos $\Omega(t)$. La variabilidad de $\Omega(t)$ es por supuesto mucho mayor que la de ω_H . Ocasionalmente $\Omega(t)$ puede tomar valores negativos, sin interpretación directa desde el punto de vista clínico. No obstante, la estadística de los espectros de frecuencia de Hilbert de $\Omega(t)$ presenta características muy interesantes que vamos a analizar a continuación.

La *figura 5.8* muestra los histogramas correspondientes a $\Omega(t)$ para cada fase de sueño/vigilia. Cada trazado contiene las frecuencias de 276 muestras EEG diferentes. La primera observación que se puede obtener es la existencia de unos perfiles bien definidos en los histogramas. A priori no hay razón para que sea así. La frecuencia correspondiente a los máximos de las distribuciones, es decir la moda estadística, corresponde a las frecuencias que esperamos según las normas RK. Pero no sólo la existencia de perfiles de frecuencias bien definidos es un hecho notable, además los cinco histogramas presentan perfiles similares. Ante este resultado se realizó un procedimiento de renormalización estadística para intentar colapsar los cinco tipos de distribución en una sola curva.

Los histogramas de $\Omega(t)$ se pueden convertir en densidades de probabilidad (i.e., área unidad bajo la curva) sin más que dividirlos por la suma total de cada uno. El aspecto de estas nuevas curvas de probabilidad es el mismo que anteriormente pero la escala vertical queda modificada. A continuación renormalizamos estas densidades de probabilidad a media nula y desviación estándar unidad.

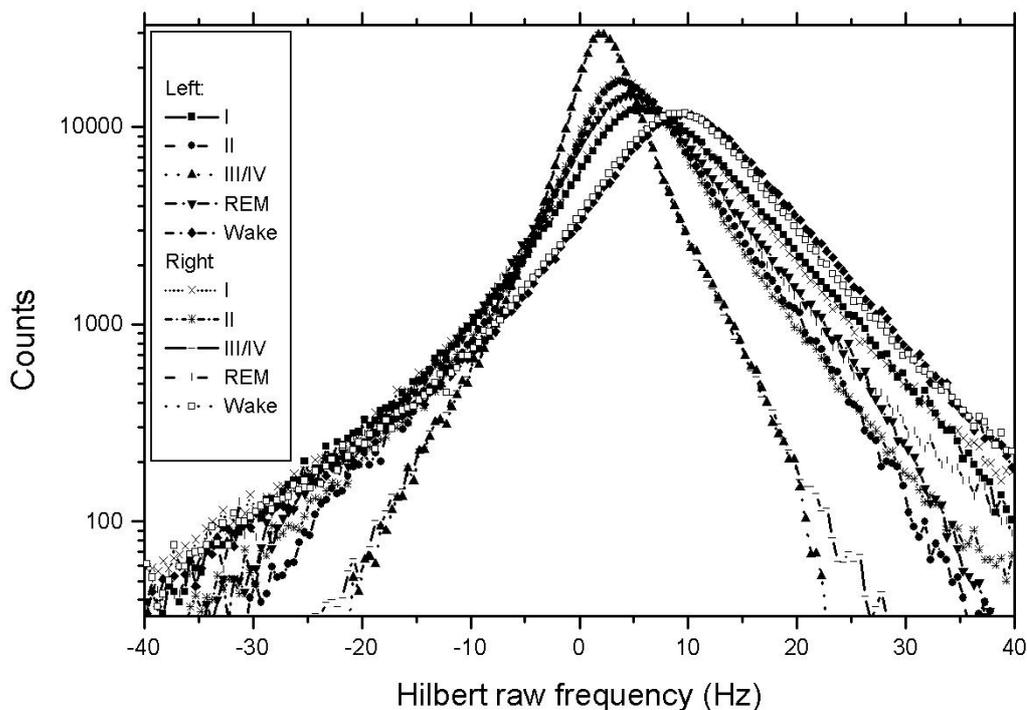


Figura 5.8. Histogramas correspondientes a las frecuencias sin suavizado $\Omega(t)$ para cada fase de sueño/vigilia. Descripción de la figura en el texto.

En concreto, realizamos la siguiente transformación lineal: $X = (\Omega - \bar{\Omega}) / \sigma$, donde X es la nueva frecuencia de Hilbert renormalizada, $\bar{\Omega}$ es la frecuencia de Hilbert promedio y σ su desviación estándar. En la práctica esto implica que los perfiles de densidad de probabilidad se desplazan hasta centrarse aproximadamente en $X = 0$, el eje de frecuencias contrae su escala por un factor σ mientras que el eje vertical la multiplica por el mismo factor para poder preservar la condición de área unidad. El resultado de todo ello es un colapso de los datos sobre un mismo perfil, tal como se muestra en la *figura 5.9*. Esta característica ha sido observada en otros fenómenos (*Takayasu 1989*) y se interpreta como un tipo de autosemejanza del proceso subyacente. Aquí destacamos que nuestro análisis de frecuencias de Hilbert del EEG conduce al mismo tipo de fenómeno. Desde nuestro punto de vista refleja el hecho conocido en clínica de que para interpretar un EEG la condición primordial es conocer la escala del registro. De hecho, sencillos ensayos muestran como una modificación adecuada de las escalas de tiempo y amplitud del EEG en electroencefalógrafo digital puede convertir una fase de sueño o vigilia en cualquier otra. Este hecho es en sí mismo característico de un trazado autosemejante: si uno no conoce la escala actual no puede definir el trazado EEG.

En primera aproximación, si no damos relevancia a las frecuencias mas negativas, el perfil universal $\rho(\Omega)$ en la *figura 5.9* puede ser considerado simétrico y lo asociamos a una distribución de Lorentz. La distribución Normal o de Gauss y la distribución de Lorentz son dos casos particulares, entre otros muchos, de distribuciones llamadas de Lévy. Tienen en común que son simétricas (media, moda y mediana coinciden en el mismo punto), siendo su eje de simetría la media, y además son asintóticas, es decir las colas de la distribución se acercan al eje horizontal pero sin llegar a tocarlo. La diferencia entre ellas es que en la distribución Gaussiana las colas se acercan mucho más al eje X que en el caso de la distribución de Lorentz.

En la *figura 5.9* queda cuantificada la propiedad de autosemejanza. En la medida en que estudiamos frecuencias instantáneas del EEG existen dos parámetros, y sólo dos, que determinan el estado fisiológico.

De acuerdo con las normas *R&K*, una vez identificado un trazado EEG no se consideran cambios de fase hasta que aparece un nuevo trazado EEG

identificable en el curso del tiempo. Cabe pensar que los registros EEG intermedios (cuya identificación no resulta evidente) también tendrían un espectro de Hilbert que puede ser renormalizado al perfil de la figura *figura 5.9*, si bien no hemos realizado intentos en esta dirección.

En la *figura 5.9* se observa que el conjunto de frecuencias instantáneas que aparecen en el EEG está centrado en valores $R&K$ y su dispersión es mucho mayor que la que correspondería a un proceso gaussiano (el cual aparecería en la *figura 5.9* como una parábola) debido a que las “colas” de la distribución tienen un gran peso. Esta propiedad en la que los extremos de la distribución de probabilidad tienen un peso importante es característica de las distribuciones de Lévy.

El colapso de datos en la *figura 5.9* expresa un rasgo de *universalidad* en el EEG. Pone de manifiesto lo que de común tienen las diferentes fases de sueño/vigilia, al menos en lo que se refiere a su ritmo de oscilación. Por otro lado, es bien conocido que la amplitud y la frecuencia varían en proporción inversa, con lo cual fijada la frecuencia instantánea como variable de estudio, la amplitud queda en cierta medida condicionada. Un fenómeno similar al que hemos encontrado ocurre, por ejemplo, en el análisis de series temporales de mercados financieros (*Voit 2001*). En general, este fenómeno de *re-escala* de los datos es el tipo de leyes característico de los fenómenos complejos, donde sólo es posible construir leyes de tipo estadístico y los modelos básicos tardan más en postularse, por regla general.

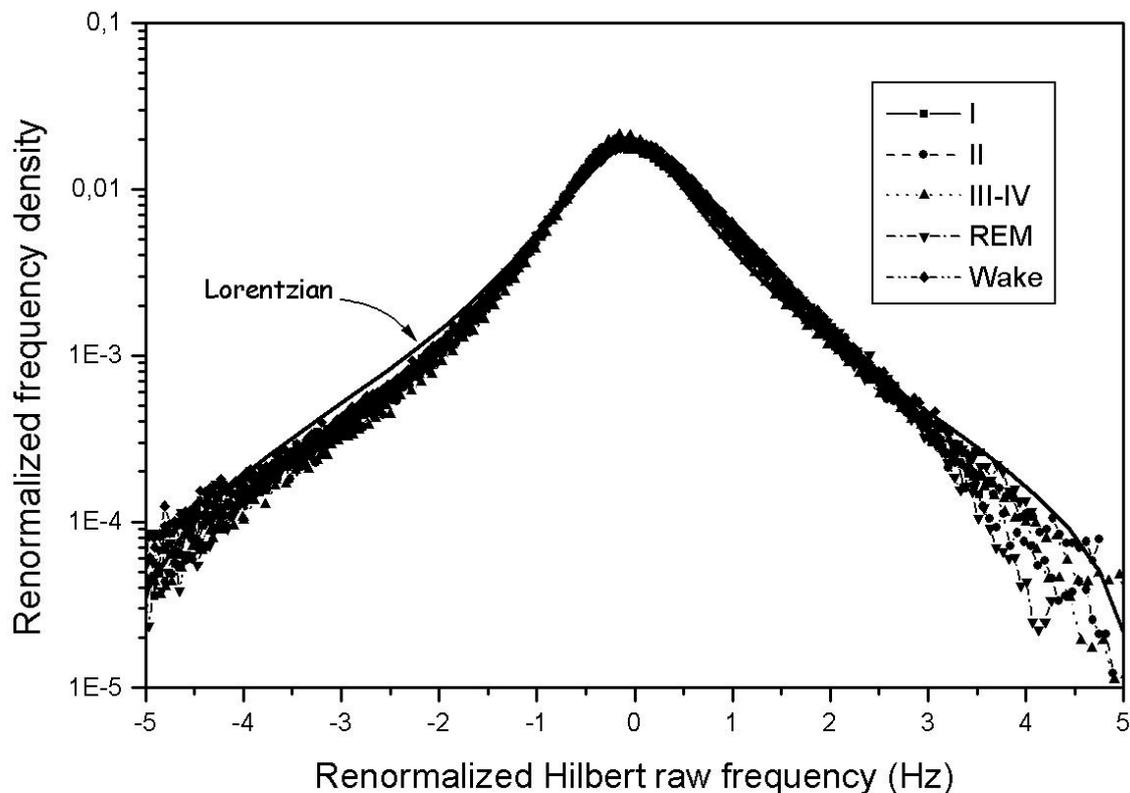


Figura 5.9. Curvas de densidad de probabilidad normalizadas para las frecuencias sin suavizado $\Omega(t)$. Descripción en el texto.

5.3.2 Espectros universales de frecuencia.

Como hemos visto los resultados proporcionados por el análisis con la transformada de Fourier, transformada de Hilbert y análisis de periodo, se representan como histogramas de frecuencias lo que proporciona los espectros de frecuencia para cada una de las muestras. Los espectros se almacenaron según el estado fisiológico, ya sea vigilia o cada una de las fases de sueño. Posteriormente se realizó una media global entre los distintos estados obteniendo un **espectro universal** de frecuencia por cada una de las fases de sueño y vigilia.

El histograma de las series temporales de frecuencias instantáneas por muestra, obtenido mediante TH o AP puede ser considerado como una clase de espectro de potencia asociado al citado método. Este término, de espectro de

potencia se usa normalmente en el contexto de la TF, y no es totalmente exacto para los histogramas de Hilbert o el análisis de periodo. No sólo no tienen el mismo origen matemático, sino que el espectro de potencias que proporciona Fourier es en peso por unidad de frecuencia, mientras que los otros dos métodos lo hacen en número por unidad de frecuencia. Los tres métodos proporcionan finalmente el peso relativo de cada frecuencia en la muestra, pero por estas razones se habla de espectro de potencia en el caso de TF y de ciclograma en el caso de TH y AP.

Las *figuras 5.10-5.12* muestran los espectros de potencia genéricos para cada método. Previamente han sido normalizados para que el área bajo la curva sea igual a uno y así hacerlos comparables. Los resultados se muestran para cada fase de sueño/vigilia en el rango de 0.5 Hz-20 Hz. Cada figura incluye los resultados tanto para los canales derecho como izquierdo debido a que sus diferencias no son significativas. También se indican los rangos admitidos por las normas R&K. En la *figura 5.12*, aparecen destacados el ritmo alfa de la vigilia y los husos de sueño de la fase II. En las tres figuras los datos se muestran por cada 0.5 Hz.

Los espectros de Hilbert obtenidos para los canales izquierdos y derechos separadamente son indistinguibles con un nivel de confianza de $p < 0.05$ con el test Chi-cuadrado. Las *tablas 5.1-5.3* muestran el valor medio, la desviación estándar, coeficiente de asimetría y la curtosis para cada espectro, cada canal y cada método.

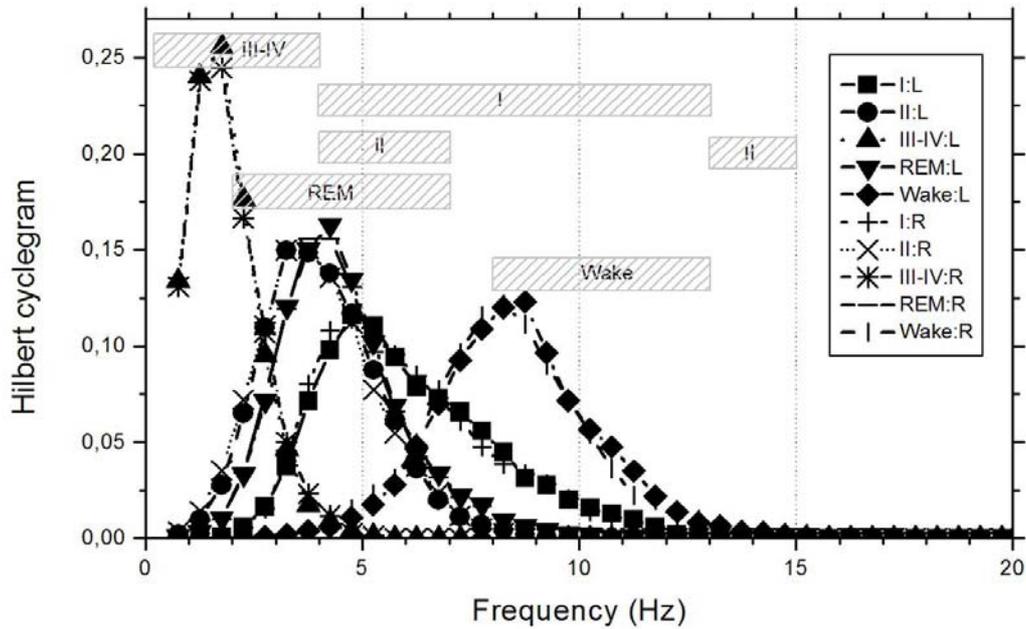


Figura 5.10. Ciclograma de Hilbert normalizado en el rango de 0.5-20 Hz para tener un área igual a la unidad, en intervalos de 0.5 Hz. Las áreas sombreadas corresponden al rango de frecuencias para fase de sueño/vigilia según las normas R&K.

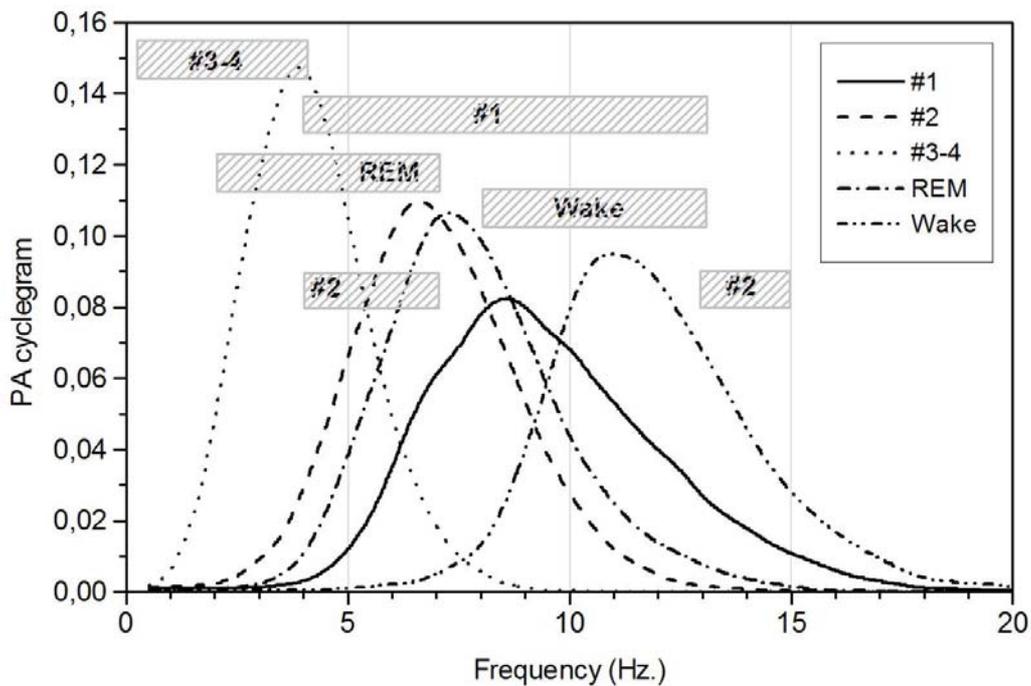


Figura 5.11. Ciclograma obtenido con el método de análisis de periodo normalizado en el rango de 0.5-20 Hz, en intervalos de 0.5 Hz.

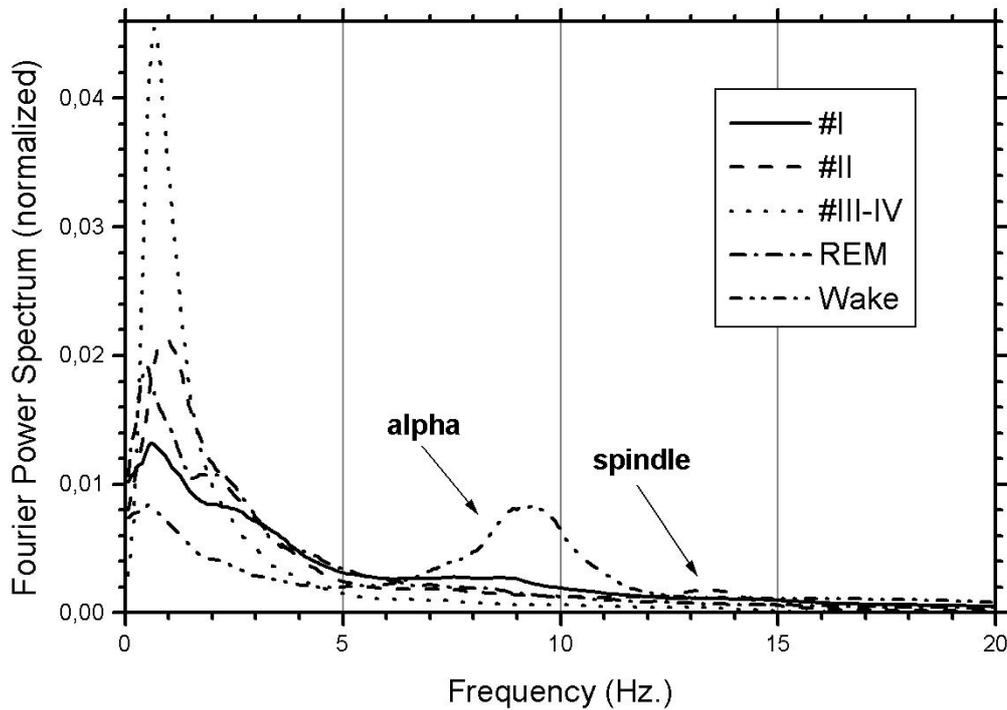


Figura 5.12. Espectro de potencia de Fourier normalizado en el rango de 0.5-20 Hz, en intervalos de 0.5 Hz. Se representa una media entre el lado derecho y el izquierdo.

Hilbert	μ	σ	γ_1	γ_2
Fase I: izq	6.6	2.1	0.8	3.9
Fase I: der	6.5	2.0	0.8	3.4
Fase II: izq	4.6	1.4	0.7	4.5
Fase II: der	4.5	1.4	0.5	3.3
Fase III/IV: izq	2.3	0.8	0.7	3.8
Fase III/IV: der	2.3	0.8	0.7	3.5
REM: izq	5.0	1.5	0.8	4.1
REM: der	5.1	1.6	1.1	5.0
Vigilia: izq	9.1	1.9	0.3	3.6
Vigilia: der	9.0	2.0	0.6	4.8

Tabla 5.1. Valores estadísticos para el espectro de potencias de Hilbert de la figura 5.10: media μ , desviación estándar σ , coeficiente de asimetría γ_1 , y curtosis γ_2 , para cada fase de sueño/vigilia en los canales izquierdo/derecho.

AP	μ	σ	γ_1	γ_2
Fase I: izq	9.7	2.7	0.4	3.3
Fase I: der	9.5	2.6	0.4	3.5
Fase II: izq	7.2	1.9	0.4	3.8
Fase II: der	7.0	1.9	0.2	3.3
Fase III/IV: izq	4.2	1.4	0.4	3.3
Fase III/IV: der	4.2	1.4	0.4	3.2
REM: izq	8.0	2.1	0.5	3.5
REM: der	7.9	2.1	0.6	3.9
Vigilia: izq	12.1	2.3	0.1	3.9
Vigilia: der	11.7	2.3	0.3	4.5

Tabla 5.2. Valores estadísticos para los frecuencigramas normalizados de PA en la figura 5.11: media μ , desviación estándar σ , coeficiente de asimetría γ_1 , y curtosis γ_2 , para cada fase de sueño/vigilia en los canales izquierdo/derecho.

Fourier	μ	σ	γ_1	γ_2
Fase I: izq	7.1	8.3	2.2	8.6
Fase I: der	6.7	8.0	2.3	9.4
Fase II: izq	4.5	5.7	3.0	16.8
Fase II: der	4.2	5.4	3.2	18.3
Fase III/IV: izq	2.4	3.5	4.9	41.8
Fase III/IV: der	2.3	3.4	4.9	43.5
REM: izq	5.4	7.1	2.7	12.2
REM: der	5.2	7.0	2.8	13
Vigilia: izq	10	8.9	1.8	6.7
Vigilia: der	9.5	8.8	1.8	7.1

Tabla 5.3. Valores estadísticos para los espectros de potencias de Fourier de la Figura 5.12: media μ , desviación estándar σ , coeficiente de asimetría γ_1 , y curtosis γ_2 , para cada fase de sueño/vigilia en los canales izquierdo/derecho.

5.3.3 Reconocimiento de fases.

Como una posible aplicación de los resultados anteriores se toman los espectros de Fourier, Hilbert y análisis de periodo de una muestra concreta A, correspondiente a una época de 30 segundos procedente de un registro polisomnográfico. Con esta información se plantea la probabilidad de acertar la fase de sueño/vigilia correcta de la muestra cuando comparamos sus espectros de frecuencias normalizados obtenidos con TF, TH y AP, con los genéricos obtenidos para cada fase de sueño/vigilia anteriormente con cada uno de los métodos. Para cuantificar la similitud se utiliza el test Chi-cuadrado, que nos dirá lo cercano que está el perfil de la muestra con los perfiles genéricos.

Así, si $\{s_i\}$ y $\{p_i\}$ donde $i = 1 \dots n$, son los n valores del espectro de frecuencias de la muestra y uno entre las cinco posibles predicciones teóricas respectivamente, entonces el criterio con Chi-cuadrado establece que el más similar será el par que minimiza la función:

$$\chi^2 = \sum_1^n (s(t_i) - p(t_i))^2 / (s(t_i) + p(t_i))$$

Se estudia la capacidad de reconocimiento de las muestras utilizando los espectros genéricos obtenidos por la TH, AP y TF, en vista de el solapamiento incompleto que aparece en los espectros de las *figuras 5.10-5.12*. El espectro de cada muestra de las distintas fases de sueño, obtenido con cada uno de los métodos de análisis se compara con el espectro genérico para cada fase de sueño obtenido con cada uno de los métodos. Esta comparación se realiza mediante el test Chi-cuadrado, que realiza una cuantificación de la proximidad entre el perfil del espectro normalizado de la muestra y el perfil genérico por fase de sueño y método. Finalmente en las *tablas 5.4-5.6* se muestran los resultados de la comparación con matrices de confusión en cada tipo de análisis (TH, AP, TF), para las muestras con respecto de las posibles soluciones. En estas tablas se realiza una distribución entre las respuestas acertadas y las erróneas para cada fase de sueño/vigilia.

	Hilbert	Fase I	Fase II	Fase III/IV	REM	Vigilia
Izquierdo	Fase I	43.8	11.1	0.0	16.9	12.9
	Fase II	5.1	58.5	1.4	39.0	0.8
	Fase III/IV	0.0	3.7	97.8	0.7	0.0
	REM	27.0	26.7	0.7	41.2	0.0
	Vigilia	24.1	0.0	0.0	2.2	86.4
Derecho	Fase I	46.7	9.6	0.0	16.9	14.4
	Fase II	5.1	60.0	5.1	39	0.0
	Fase III/IV	0.0	3.7	94.2	0.7	0.0
	REM	29.2	26.7	0.7	41.2	1.5
	Vigilia	19.0	0.7	0.0	2.2	84.1

Tabla 5.4. Porcentaje de respuestas calculadas mediante matrices de confusión, aplicado al los ciclogramas de Hilbert de las muestras frente a sus perfiles generales.

En una descripción más minuciosa de estas tablas se puede tomar como ejemplo una muestra en particular. Así en el primer caso los resultados con TH (tabla 5.4) si tomamos individualmente las muestras correspondientes a fase III/IV y se compara su espectro de Hilbert con el espectro genérico para esta fase, el porcentaje de aciertos es de aproximadamente un 98 %, y al compararla con los espectros genéricos de otras fases prácticamente no existe confusión. En un caso menos favorable como el sueño REM, si se comparan una a una las muestras de esta fase con el espectro genérico de su fase se obtiene un índice de aciertos bastante bajo, alrededor de un 41 %, con errores al compararla con el espectro genérico de otras fases sobre todo a favor de la fase II, con la que la confunde en un 41 % de los casos, y el 17 % restante aproximadamente lo hace con la fase I.

Cuando el método que se considera es AP (tabla 5.5), el caso también para la fase III los aciertos en la comparación de los espectros de las muestras individuales con el espectro genérico de esta fase, son muy altos, de casi un 98%, sin errores con otros espectros genéricos. En la fase REM los resultados son peores que con HT, ya que acierta con el espectro genérico de REM en un 36% pero se equivoca a favor del correspondiente a la fase II en un 44%, y en un 13% con el de fase I.

		Análisis de Periodo	Fase I	Fase II	Fase III/IV	REM	Vigilia
Izquierdo	Fase I		33.6	5.9	0.0	13.2	15.1
	Fase II		10.9	62.2	2.2	44.1	0.8
	Fase III/IV		0.0	7.4	97.8	0.7	0.0
	REM		29.9	23.7	0.0	36.0	1.5
	Vigilia		25.5	0.7	0.0	6.0	82.6
Derecho	Fase I		35.8	5.9	0.0	11.8	18.2
	Fase II		13.9	68.9	2.2	50.7	0.8
	Fase III/IV		0.0	10.4	97.8	0.7	0.0
	REM		28.5	14.8	0.0	31.6	1.5
	Vigilia		21.9	0.0	0.0	5.1	79.5

Tabla 5.5. Porcentaje de respuestas calculadas con matrices de confusión, aplicado al los ciclogramas del análisis de periodo de las muestras frente a sus perfiles generales.

Cuando se plantea esto mismo para los espectros obtenidos con TF (figura 5.12 y tabla 5.6): en los espectros de fase III/IV coinciden con su genérico en un 90 % y se equivoca a favor del genérico de la fase II en un 8 %. En el caso del sueño REM los resultados son mejores que en los métodos anteriores, pues lo casa con su espectro genérico en un 73 % y se equivoca a favor de la fase I en un 20 % aproximadamente. En general con este método se obtienen mayores aciertos, correlacionando el espectro individual de una muestra con el genérico correspondiente a su fase. Con HT y AP se obtienen resultados bastante similares, tanto en aciertos como en errores.

		FOURIER	Fase I	Fase II	Fase III/IV	REM	Vigilia
Izquierdo	Fase I		68.6	5.9	1.4	19.9	16.7
	Fase II		7.3	71.9	8.0	5.1	1.5
	Fase III/IV		0.0	14.8	90.6	2.2	0.0
	REM		18.2	7.4	0.0	72.8	0.8
	Vigilia		5.8	0.0	0.0	0.0	81.1
Derecho	Fase I		64.2	6.7	0.0	14.0	25.8
	Fase II		8.7	68.9	7.2	4.4	0.8
	Fase III/IV		0.0	18.5	92.0	1.5	0.0
	REM		22.6	5.9	0.7	80.1	3.0
	Vigilia		4.4	0.0	0.0	0.0	70.5

Tabla 5.6. Porcentaje de respuestas calculadas mediante matrices de confusión aplicado a los espectros de Fourier de las muestras frente a sus perfiles generales.

5.4 Discusión y conclusiones.

Las frecuencias instantáneas $\omega_H(t)$ como en la *figura 5.7* están de acuerdo visualmente con los ritmos EEG que se muestran bajo. Las fluctuaciones locales de la ω_H se correlacionan con el comportamiento local en paralelo del EEG. Este hallazgo es general y en él se basa la utilidad de $\omega_H(t)$. Además también existe una caída de la frecuencia instantánea desde la vigilia hacia las fases I, II, III/IV en este orden y vuelve a ascender en el sueño REM.

Con en análisis de periodo también se obtienen representaciones de frecuencias similares. La *figura 5.10* muestra el espectro universal de Hilbert y lo compara con los rangos de frecuencias para cada fase de sueño según las normas R&K. La *figura 5.11* muestra lo mismo para los resultados con AP, y es de destacar la tendencia hacia la altas frecuencias. En la *figura 5.12* se puede ver como con TF el mayor peso de las frecuencias (exceptuando los husos de sueño y el ritmo alfa) se encuentran confinados por debajo de los 5 Hz para todas las fases de sueño/vigilia, en claro contraste con las descripciones de R&K, aunque se conserva una cierta jerarquía en las frecuencias, como por ejemplo el sueño de ondas lentas tiene frecuencias más bajas que la fase I. Por tanto el espectro de Hilbert mimetiza mejor la evaluación rutinaria llevada a cabo por los clínicos cuando analizan EEG que el espectro de Fourier, por lo menos en lo que concierne al trazado de base. Una conclusión similar se puede extraer en cuanto a AP, pero con un sesgo en cuanto a la disposición de las frecuencias. Los espectros de Hilbert pueden considerarse como una herramienta de síntesis, mientras que los generados por Fourier son una herramienta de análisis. Para series temporales complicadas, como el EEG, HT proporciona una respuesta dentro de un rango de frecuencias que es el mismo que utilizan los clínicos. En cambio, la TF identifica ondas simples a partir de las series temporales y realiza correspondencias con las frecuencias básicas. Esta operación tiene un significado preciso sólo si se trabaja con señales originadas por la suma de un pequeño número de ondas. Este parece ser el caso de los husos de sueño o los ritmos alfa de acuerdo con los picos de frecuencias que aparecen en los espectros de Fourier a nivel de las frecuencias que corresponden a este tipo de

ondas (*figura 5.12*). Pero cuando la señal aumenta en complejidad, las respuestas obtenidas mediante TF no tienen una interpretación evidente.

Está claro que diferentes definiciones de frecuencia aportan espectros diferentes. Pero es importante remarcar el aspecto complementario entre los espectros de Fourier y Hilbert. TF es capaz de capturar las ondas características tales como los ritmos alfa y los husos de sueño. En cambio, TH realiza una tarea de síntesis (en el sentido en que toma en consideración toda la muestra) que, aun con un promediado local de $\omega_H(t)$, proporciona un espectro con una buena correlación con los requerimientos de las normas RK. De hecho, TH puede considerarse como una técnica en el dominio del tiempo y la frecuencia. Aunque existen otras técnicas dentro del dominio del tiempo/frecuencia, como por ejemplo el análisis por wavelets, TH tiene la ventaja de su simplicidad.

Otro aspecto del análisis de frecuencias es el reconocimiento del EEG de las fases de sueño/vigilia basados en los espectros previamente obtenidos con TF, TH y AP. Usando los valores de las *tablas 5.4-5.6* como características universales de las fases de sueño y vigilia, se puede realizar el trabajo inverso, contabilizando la probabilidad de acierto en la comparación entre el espectro genérico y el espectro entre muestras. Este procedimiento proporciona una idea acerca del poder de resolución del método en cuestión.

De acuerdo con las *tablas 5.4-5.5* los resultados obtenidos para TH y AP para los dos trazados de base más extremos (vigilia relajada y sueño lento) son interesantes (al menos el 80% de respuestas son correctas). Los espectros intermedios (fase I, II y REM) puntúan peor, aunque el máximo siempre es para la respuesta correcta. En el caso de la fase II y el REM los resultados son similares y no permiten su diferenciación, pero por fortuna en la rutina clínica se puede incluir la señal procedente de los movimientos oculares y tono muscular para ayudar en este problema. Estos resultados cuantifican la capacidad de distinción entre fases de sueño/vigilia atendiendo únicamente al trazado de base.

Los resultados para el espectro de Fourier son mejores (más de 60% de aciertos en todos los casos). Esto es lógico: la distinción del EEG va más allá del análisis del trazado de base, como hacen TH y AP. El análisis de Fourier captura algunas características (ritmo alfa y husos de sueño) que hace mejorar los resultados en la puntuación de la *figura 5.12*, sin la necesidad de la identificación

del trazado de base. Por tanto está claro que la información que se extrae por AP o Hilbert es complementaria a la que aporta Fourier, por lo que podemos llegar a dos conclusiones:

1. Métodos diferentes de análisis de las fases de sueño/vigilia en el EEG son complementarios. Cada uno representa mejor los diferentes aspectos de la señal. Además TH y AP tienen buenos resultados en la representación de los trazados de base.
2. La superioridad del espectro de potencia de Fourier al discriminar fases puede ser atribuido al hecho de que es una medida física real (energía disipada) del EEG y como tal tiene más información sobre el trabajo colectivo del cerebro en las distintas fases de sueño/vigilia.

Capítulo 6.

Tiempos de residencia en el EEG.

6.1 Introducción.

6.2 Método de cálculo del tiempo de residencia.

6.3 Resultados y conclusiones.

6.3.1 Distribución estadística de los tiempos de residencia.

6.3.2 Análisis de Hurst de los tiempos de residencia.

6.3.3 Tiempos de residencia: periodos de retorno.

6.1 Introducción.

Un hecho comprobado en electroencefalografía, sobre todo desde la introducción de la digitalización de la señal, es que el registro puede variar completamente en aspecto si variamos fundamentalmente dos parámetros. Es decir, tomando como fijos unos filtros durante todo el registro, al variar dos parámetros fundamentales de la señal como son la velocidad de registro y la sensibilidad, podemos transformar un patrón EEG en cualquier otro. Así incluso una vigilia puede convertirse en el extremo más distante, en cuanto al aspecto, como sería una fase de sueño NREM en estadio III/IV. Esta propiedad es lo que denominamos "*autosemejanza*" de la señal EEG, y en lo que se basa parte de los análisis de la presente memoria. Es habitual estudiar estas señales simplificándolas considerablemente, con la esperanza de que conserven ciertos rasgos que de esta manera sean más sencillos de analizar. Esta es la idea que motiva la introducción de los tiempos de residencia del EEG.

Definimos tiempo de residencia al tiempo durante el cual la amplitud del EEG mantiene su signo, ya sea positivo o negativo (*figura 6.1*). Desde el punto de vista clínico es fácil intuir que exista una relación entre el tiempo de residencia y la frecuencia. Lo que se está haciendo es aislar una propiedad particular dejando de lado otros detalles de la señal. Esta estrategia es habitual en el análisis de sistemas complejos, donde es necesario hacer simplificaciones para permitir que ciertas características afloren y puedan ser analizadas.

6.2 Método de cálculo del tiempo de residencia.

Tomamos la señal EEG original con los valores de amplitud en cada uno de los puntos del registro en el tiempo. Recordar que en nuestras muestras de 30 segundos serán 3000 puntos ya que la frecuencia de muestreo de 100 Hz. A cada valor de la amplitud en el tiempo le sustraemos el valor promedio de las amplitudes de todos los puntos de la muestra. De esta manera las muestras tendrán un valor medio estadístico nulo en amplitudes.

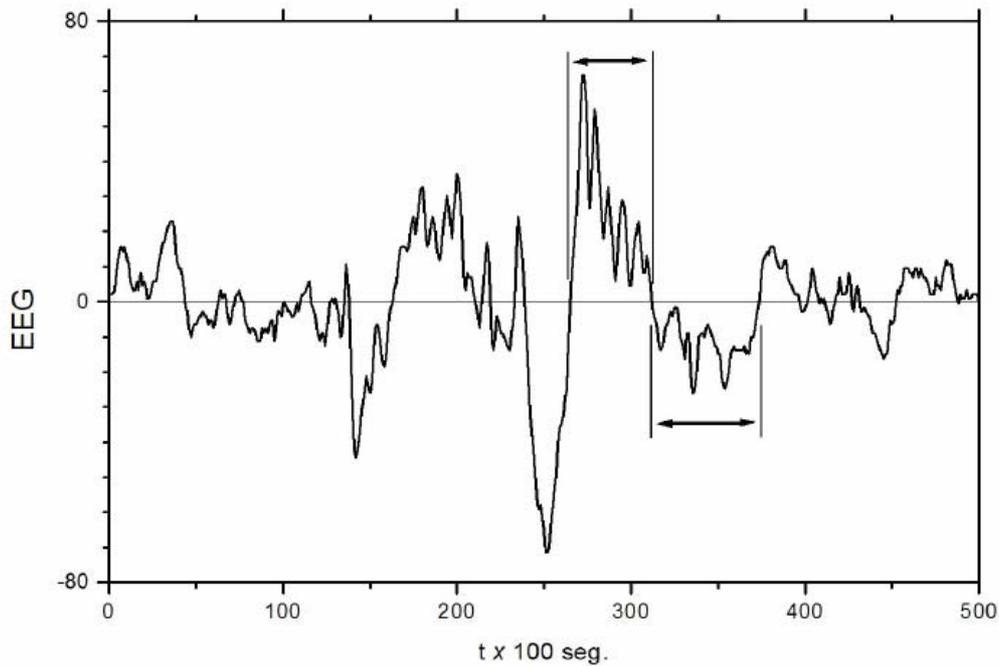


Figura 6.1. Representación gráfica de la definición del tiempo de residencia sobre una señal EEG. Las flechas indican dos grupos de tiempos de residencia.

En la nueva señal EEG quedarán unos valores por encima de cero y otros por bajo de cero, pero solo se tendrán en cuenta los que tengan uno de los dos signos. Observemos que respecto a los tiempos de residencia consideramos indistintamente los valores positivos o los negativos. Sobre esta serie de puntos se contabiliza cuantas unidades de tiempo (en este caso la unidad será 0.01 s) tarda la señal en cambiar de signo, antes de pasar al contrario. Estas medidas constituyen en sí mismas una serie temporal de datos que pueden analizarse desde distintos puntos de vista:

- En primer lugar estudiaremos como es la distribución estadística de frecuencias de los tiempos de residencia. Desde un punto de vista teórico, se espera que tales distribuciones tengan un comportamiento exponencial: tiempos de residencia altos son exponencialmente menos probables de alcanzar
- En segundo lugar efectuamos un *análisis R/S* de las series temporales de los tiempos de residencia. Como ya se ha tratado

en otro capítulo, el análisis de Hurst de estos tiempos de residencia nos permite estudiar el carácter aleatorio, persistente o antipersistente de la secuencia de tiempos de residencia, determinando en qué medida la secuencia se aleja de un proceso aleatorio.

- Por último, si tomamos en cuenta la estadística de los valores extremos, podemos estudiar los *periodos de retorno* (tiempo promedio que necesita el sistema para superar un umbral determinado).

En la serie temporal de los tiempos de residencia se ha eliminado toda la información concerniente a las amplitudes. Por tanto los resultados obtenidos están conectados con las frecuencias que se estudian en la práctica clínica habitual en los EEG.

6.3 Resultados.

6.3.1 Distribución estadística de los tiempos de residencia.

En la *figura 6.2* se muestran una secuencia típica de tiempos de residencia asociados a una muestra EEG en la que destaca la enorme variabilidad de la secuencia.

En la *figura 6.3* se presentan en escala semilogarítmica los histogramas de tiempos de residencia por fases de sueño/vigilia, EEG subrogado y EEG aleatorio. Los histogramas de esta última señal se acumulan sobre una línea prácticamente recta, y correspondería a la hipótesis nula, es decir que el EEG se trate de una señal aleatoria. El hecho de obtener una línea recta en una escala semilogarítmica implica que la distribución de los tiempos de residencia para EEG aleatorio es de tipo exponencial. Cuando normalizamos a la unidad las áreas bajo los histogramas en la *figura 6.3* obtenemos las distribuciones de probabilidad correspondientes (*figura 6.4*) de los tiempos de residencia. Por supuesto, ambas *figuras 6.3-6.4* muestran la misma información. En primer lugar, la fase III/IV tiene el comportamiento más alejado respecto de la hipótesis nula, es por tanto, el EEG menos aleatorio. Por el contrario, el EEG de

vigilia relajada es el más cercano a la hipótesis nula, aunque se diferencia de ella claramente. El sueño ligero y el REM aparecen entre ambos extremos.

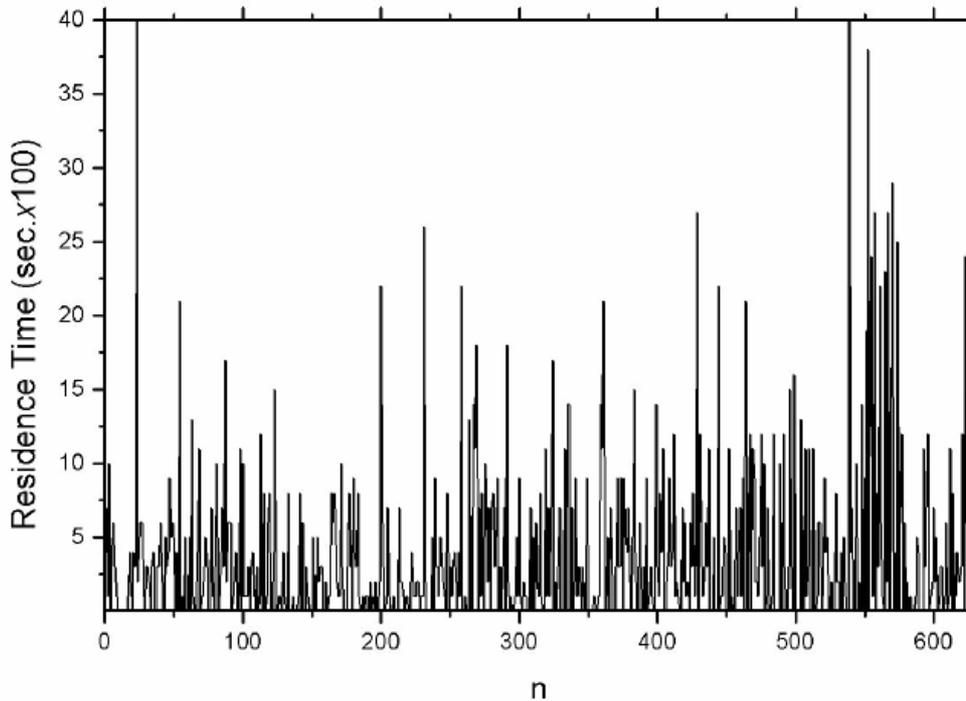


Figura 6.2. Secuencia típica de tiempos de residencia asociados a una muestra EEG. Obsérvese que la secuencia será obligatoriamente < 3000 .

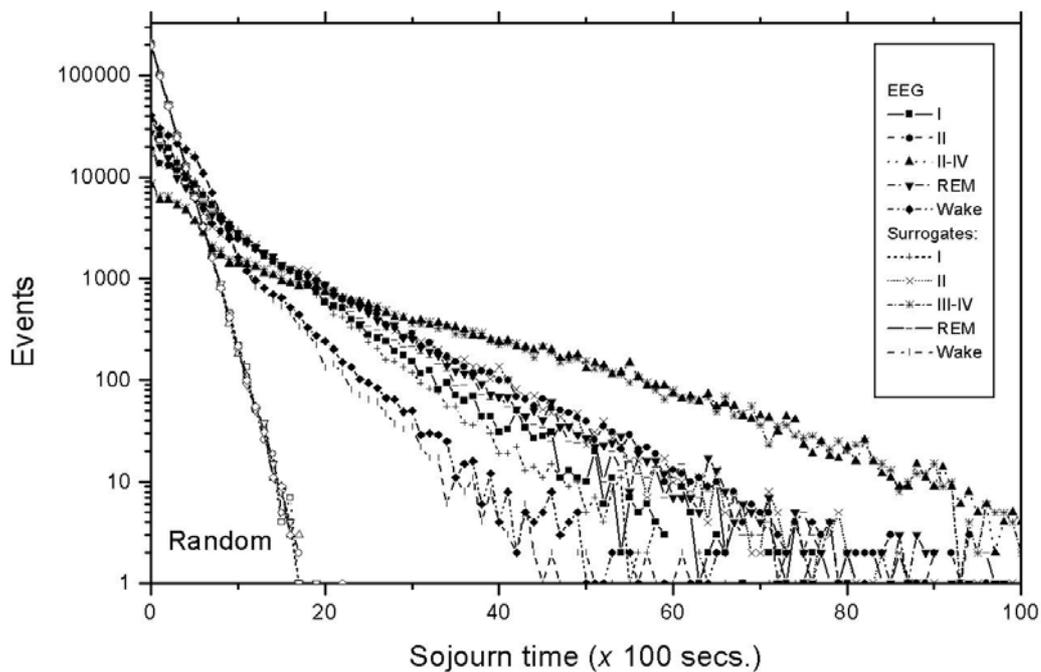


Figura 6.3. Histogramas de tiempos de residencia por fases de sueño/vigilia en los tres tipos de datos: señal EEG original, señal subrogada y señal aleatoria.

Para los tiempos de residencia >0.15 seg, el perfil en las *figuras 6.3-6.4* está bien aproximado por un comportamiento exponencial. Si consideramos únicamente los tiempos de residencia cortos (<0.15 seg.) parece que se distribuyen de otra forma. Para realizar una mejor comparación relativa entre fases de sueño/vigilia se realiza una reescala de las distribuciones de la *figura 6.4*, de manera que la desviación típica σ en todas ellas sea igual a la unidad. Para ello se contrae el eje de abscisas por un factor $1/\sigma$ y el eje de ordenadas se dilata por un factor σ (el área bajo la curva seguirá siendo igual a la unidad). El resultado se representa en la *figura 6.5*, mostrando una coincidencia notable entre las cinco distribuciones. Este resultado indica la presencia de un mecanismo común, de manera que el hecho de mantenerse en una fase u otra de sueño/vigilia depende de un único parámetro de "sintonía" en los mecanismos que originan el EEG.

Realizando un análisis más detallado de la *figura 6.5*, podemos decir que la línea correspondiente a la vigilia relajada oscila sobre las curvas de tiempos de residencia de las fases de sueño. Con este grado de detalle se está poniendo de manifiesto diferencias en el mecanismo de la vigilia frente al sueño. Concluimos que la vigilia, en particular, tiene componentes adicionales que contribuyen a la distribución exponencial de sus tiempos de residencia.

Los EEG subrogados no presentan diferencias significativas respecto a los EEG originales. Este hecho se puede atribuir a que la estadística para los tiempos de residencia no es sensible a los aspectos no lineales del sistema, ya que como sabemos el procedimiento para generar el EEG subrogado destruye las correlaciones no-lineales. Sin embargo, cuando se llega a observar un ligero cambio en los perfiles, siempre es en la dirección de hacer la señal más aleatoria, como se podría esperar.

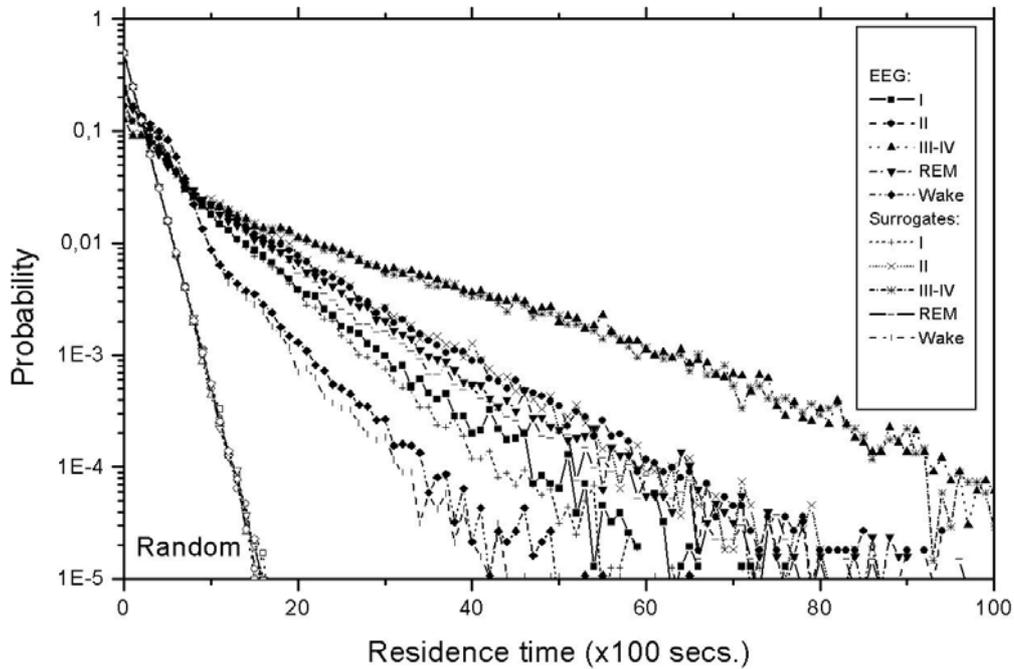


Figura 6.4. Histogramas normalizados (densidad de probabilidad) de tiempos de residencia por fases de sueño/vigilia en los tres tipos de datos: señal EEG original, señal subrogada y señal aleatoria.

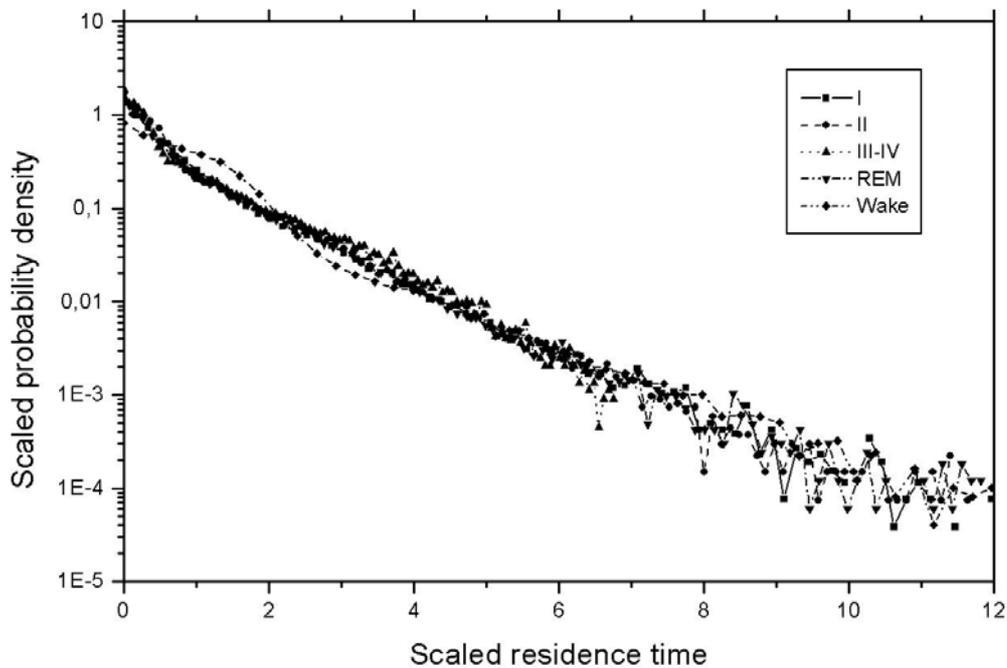


Figura 6.5. Histogramas de densidad de probabilidad reescalados para los tiempos de residencia cortos (< 0.15) a partir de los obtenidos en la figura 6.4.

6.3.2 Análisis de Hurst de los tiempos de residencia.

Como alternativa, las secuencias de los tiempos de residencia como los de la *figura 6.2* pueden ser estudiadas mediante el *análisis R/S*, ya utilizado y descrito previamente en el capítulo 4. Recordemos que para este cálculo se realiza la integración de la serie temporal de los tiempos de residencia de longitud N sustrayendo el valor medio global $\langle \xi \rangle_N$ en cada paso de la integración:

$$X_k = \sum_{i=1}^k (\xi_i - \langle \xi \rangle_N)$$

Obtenemos entonces la serie integrada de los tiempos de residencia de la *figura 6.2* tal como aparece en la *figura 6.6*. La serie integrada de los tiempos de residencia que se origina a partir de la serie de amplitudes del EEG es más corta, y por tanto el rango de valores para el ajuste lineal necesario en el análisis de Hurst es más reducido. En las *tablas 6.1-6.4* se muestran los promedios de las pendientes del ajuste lineal, es decir los valores del índice de Hurst, junto con sus desviaciones típicas por fases de sueño/vigilia y los valores promedio conjuntos por cada tipo de EEG. En la *figura 6.7* se representan los valores promedio del índice de Hurst sobre el tiempo de residencia para cada fase de sueño/vigilia de la señal EEG original, junto con su desviación estándar.

Podemos concluir desde los resultados mostrados en las *tablas 6.1-6.4* y en la *figura 6.7* que los valores del índice de Hurst para los EEG subrogados se sitúan entre los EEG originales y los de los EEG con amplitudes permutadas aleatoriamente. Llegados a este punto es de utilidad realizar un análisis ANOVA de los valores del índice de Hurst por fases de sueño/vigilia para determinar el poder de resolución entre medias de los tres conjuntos de datos. Los resultados del análisis ANOVA con post-hoc de Tukey indican que la diferencia entre las medias por fases es significativa al nivel 0.05, por tanto el índice de Hurst de las series de tiempos de residencia es sensible desde un punto de vista estadístico al componente no-lineal de la señal EEG.

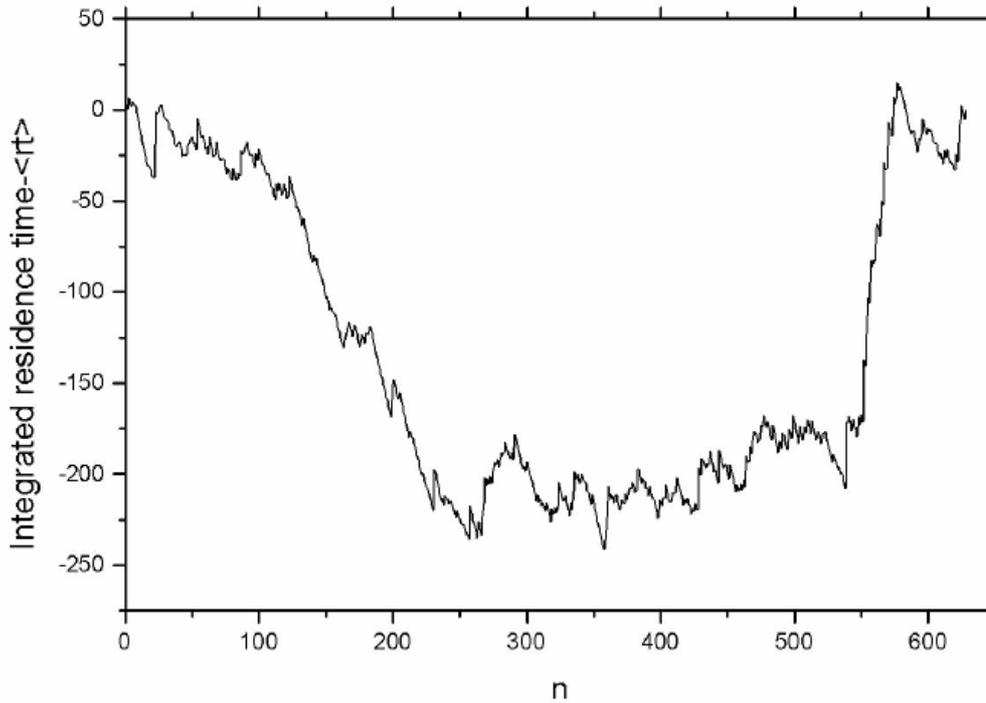


Figura 6.6. Serie temporal integrada de los tiempos de residencia tal y como se usa en el cálculo del índice de Hurst (ecuación 1). Se puede apreciar el aspecto autosemejante de la secuencia.

<i>original</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típica</i>
<i>Fase I</i>	0.67	0.05
<i>Fase II</i>	0.62	0.05
<i>Fase III/IV</i>	0.63	0.05
<i>REM</i>	0.60	0.05
<i>Vigilia</i>	0.60	0.04

Tabla 6.1. Valores numéricos del índice de Hurst para los tiempos de residencia de los EEG originales por fases de sueño/vigilia.

EEG subrogado	<i>Media</i>	Desviación típica
<i>Fase I</i>	0.57	0.04
<i>Fase II</i>	0.60	0.05
<i>Fase III/IV</i>	0.60	0.06
<i>REM</i>	0.58	0.05
<i>Vigilia</i>	0.58	0.05

Tabla 6.2. Valores numéricos del índice de Hurst para los tiempos de residencia de los EEG subrogados por fases de sueño/vigilia.

EEG aleatorio	<i>Media</i>	Desviación típica
<i>Fase I</i>	0.56	0.03
<i>Fase II</i>	0.56	0.03
<i>Fase III/IV</i>	0.55	0.04
<i>REM</i>	0.55	0.03
<i>Vigilia</i>	0.56	0.03

Tabla 6.3. Valores numéricos del índice de Hurst para los tiempos de residencia de los EEG aleatorios por fases de sueño/vigilia.

I.Hurst global	<i>Media</i>	Desviación típica
<i>EEG original</i>	0.61	0.05
<i>EEG subrogado</i>	0.58	0.05
<i>EEG aleatorio</i>	0.56	0.03

Tabla 6.4. Valores numéricos del índice de Hurst para los tiempos de residencia globales para cada tipo de EEG.

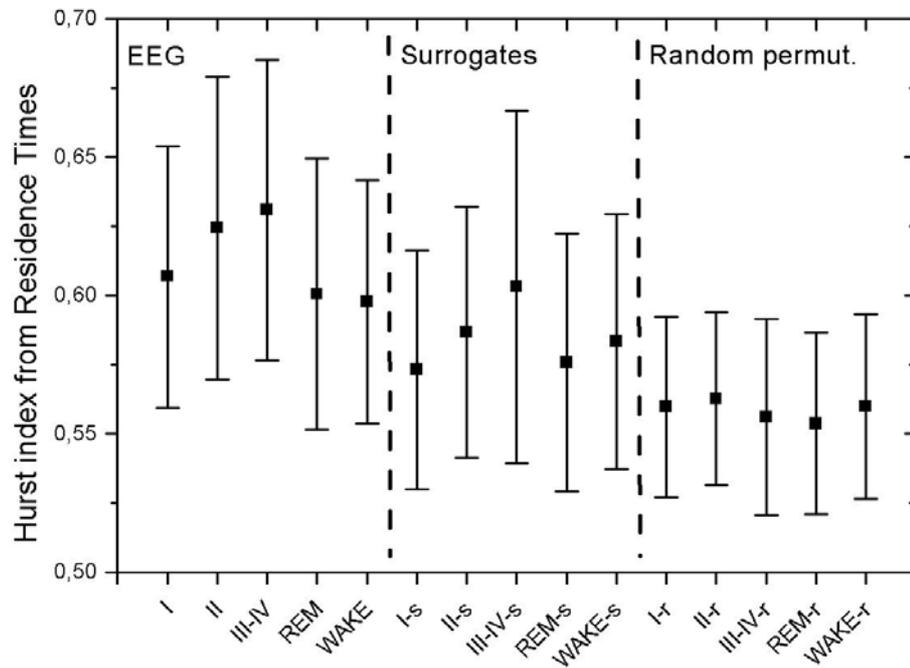


Figura 6.7. Promedio de los índices de Hurst para las series temporales de los tiempos de residencia con sus desviaciones estándar por cada tipo de EEG y fase de sueño/vigilia.

Como conclusiones de este análisis podemos obtener que la secuencia de tiempos de residencia de los EEG es ligeramente persistente. Incluso si descontamos el ligero sesgo ($0,56 - 0,50 = 0,06$) en el índice de Hurst de los EEG aleatorios. Los tiempos de residencia largos están seguidos con mayor probabilidad por tiempos de residencia largos. De la misma manera existe un sesgo positivo para que tiempos de residencia cortos persistan. Si atendemos a las distintas fases, el sueño profundo es el más persistente desde este punto de vista.

6.3.3 Tiempos de residencia: periodos de retorno.

Una manera adicional de analizar los tiempos de residencia es estudiar los llamados *periodos de retorno*. En este caso en lugar de atender a la ordenación de las secuencias de tiempos de residencia, nos centramos en el tiempo necesario para alcanzar valores extremos. Así dada una secuencia de tiempos de residencia podemos formular la siguiente pregunta: ¿cuál es el

periodo de tiempo necesario para que se cruce un valor umbral de tiempo de residencia?. Por experiencia podemos decir que cuanto más alto esté el umbral, mayor será el tiempo promedio que transcurre entre dos instantes de cruce de este umbral. Para secuencias puramente aleatorias existen modelos matemáticos que describen estadísticamente esta relación (*Gumbel 1967*).

El periodo de retorno se define de la manera siguiente: sea $p(t)$ una distribución de probabilidad de las secuencias de tiempo de residencia, tal como aparece en la *figura 6.4*. La probabilidad acumulada $P(t>T)$ expresa la probabilidad de obtener un tiempo de residencia $>T$, y se obtiene como la suma de todos los valores del histograma $>T$. El periodo de retorno es $1/P(T)$ y se ilustra en la *figura 6.8* para los tiempos de residencia de los *EEG originales, subrogados y aleatorios*.

Como para la representación se utiliza una escala semilogarítmica los valores de periodo de retorno de los EEG aleatorios crecen aproximadamente de forma exponencial. El crecimiento del periodo de retorno de los *EEG originales* y los *subrogados* es más lento, y su ley de crecimiento no se ajusta meramente a una única ley exponencial. Sin embargo, cuando se compara con la hipótesis nula (*EEG aleatorio*) se observa la misma jerarquía que aparece con otros análisis:

1. La vigilia es el estado más próximo a la aleatoriedad. El sueño profundo es el más alejado del comportamiento aleatorio. El sueño superficial y REM se clasifican entre ambos.
2. En el sueño en fase III-IV resultan más probables los tiempos de residencia extremos.
3. En la vigilia y sueño ligero hay una diferencia destacable entre el EEG original y el EEG subrogado, lo que es menos apreciable en las otras fases de sueño.
4. Las leyes más similares para tiempos de retorno son las de sueño REM y fase II. Una vez más el sueño REM se identifica más con una etapa de sueño que con una vigilia.
5. Se observa de nuevo que a tiempos cortos (<0.15 seg) la ley que rige el tiempo de retorno es distinta que para tiempos >0.15 seg. En la fase III/IV se observa un cambio en la tendencia a tiempos cercanos a 1

segundo. Debido a que la estadística en estos tiempos es mucho menos rica no atribuimos a este efecto un significado particular. El cambio de tendencia en $T = 0.15$ seg. es más acusado en la vigilia relajada. Este efecto también habla de un cambio en las características del mecanismo que genera el EEG según esta escala de tiempo.

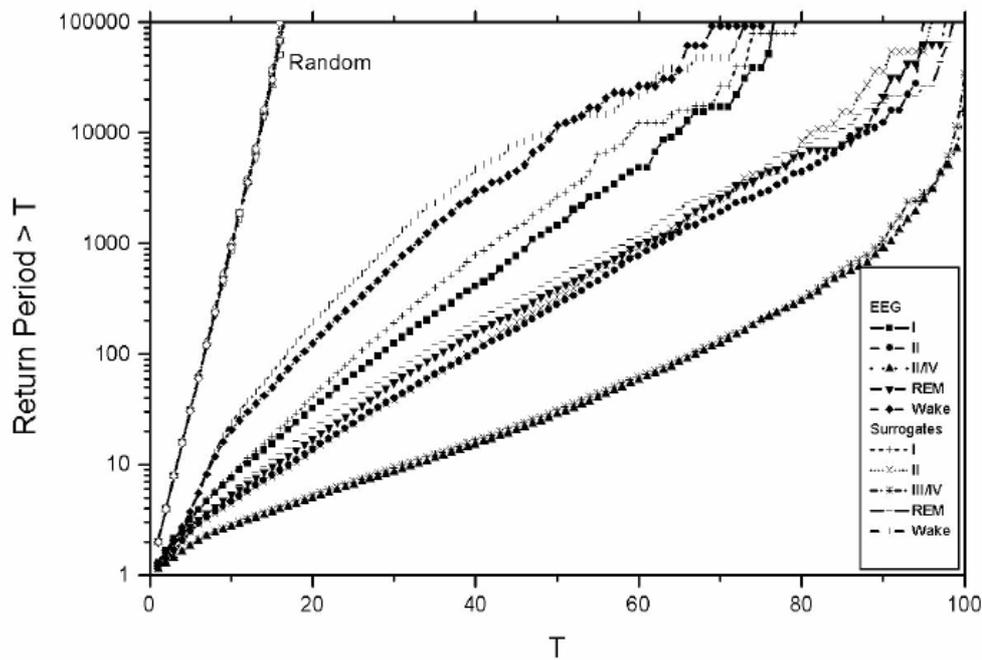


Figura 6.8. Periodo de retorno para los EEG originales, subrogados y aleatorios. T en segundos $\times 100$.

Capítulo 7.

Consideraciones y conclusiones finales.

- 7.1 El EEG no es ruido neuronal.
- 7.2 El EEG contiene escalas de tiempo.
- 7.3 Organización de la información en el EEG.
- 7.4 Persistencia de la señal EEG.
- 7.5 Mecanismos generadores de la señal EEG.
- 7.6 Frecuencia instantánea y trazado de base en el EEG.
- 7.7 Propiedad de universalidad de los espectros de frecuencia de Hilbert.
- 7.8 Discriminación de las fases sueño/vigilia.
- 7.9 Aportaciones de este trabajo desde el punto de vista clínico.
- 7.10 Conclusiones.

Desde hace unos años se detecta una actividad creciente en la investigación biomédica que aúna esfuerzos y técnicas de diferentes campos, con la finalidad de clarificar la comprensión de fenómenos fisiológicos y, al mismo tiempo, contribuir a dotar a la práctica clínica de instrumentos que puedan ser de utilidad en su aplicación habitual. Esta tendencia general puede ilustrarse por lo que respecta a la electroencefalografía con múltiples y variados ejemplos. Baste citar un par de ellos: se buscan modelos no lineales del funcionamiento del cerebro y se comparan sus respuestas con registros de EEG (*Breakspear 2002*). En otra línea de trabajo, se tratan por diferentes técnicas los datos electroencefalográficos discutiendo extensamente su naturaleza caótica o no, fractal o no, deducida de tales tratamientos (*Rey 1997, Fell 1996, Ackermann 1994, Burioka 2001*), así como su posible conexión con diferentes situaciones fisiológicas o patológicas.

7.1 El EEG no es ruido neuronal.

En ocasiones se ha definido la señal EEG como *ruido* procedente del funcionamiento neuronal. Cuando una señal se define como *ruido* implica que no contiene información, es decir, que los valores que toma en el tiempo son aleatorios. Con el cálculo de la *dimensión fractal* en el EEG por fases de sueño/vigilia obtenemos un índice, que como ya se ha explicado en el capítulo 3, nos habla de la complejidad de la señal. Además en cada uno de estos estados hemos obtenido la DF comparándola con señales de comportamiento conocido. Los valores de la DF para la vigilia están próximos al valor que se obtendría para una señal aleatoria. En el caso de las fases de sueño el valor de la DF va disminuyendo hasta llegar a su valor más bajo en el caso de la fase III/IV, que en este caso está próximo al valor correspondiente a una señal regular. Sobre estos hallazgos podemos decir:

- El EEG no es *ruido* contiene información. En el caso de la vigilia la señal se acerca más al comportamiento aleatorio pero no lo alcanza y por tanto realmente sigue conteniendo información.
- La complejidad es distinta en cada grupo de señal EEG. La correspondiente a la vigilia es la más compleja, disminuyendo

progresivamente con las fases de sueño NREM. El sueño REM obtiene valores de complejidad propios de una fase de sueño, más en concreto entre los de las fases I y II.

7.2 El EEG contiene escalas de tiempo.

Conviene insistir en que dado que un registro de EEG recoge valores de potencial en sucesivos instantes de tiempo las escalas a las que nos estamos refiriendo son escalas temporales. Esto no debe extrañar y puede conectarse con el hecho de que en realidad la elección de escalas de tiempo es la primera operación que se lleva a cabo (de forma implícita) en el análisis de una polisomnografía, y con ello se habla de ondas lentas o rápidas: esta clasificación es, en sí misma, una manera de definir escalas de tiempo. Si como ya se ha dicho en el capítulo correspondiente, admitimos que la información va contenida en trenes de ondas de una duración determinada, entonces estas duraciones pueden ser asimiladas como las escalas de tiempo a las que nos referimos. El *tiempo T característico* obtenido mediante el análisis de la *lagunaridad* de la señal es un intento de cuantificar estas escalas de tiempo. Sus características fundamentales (independencia de la época, universalidad, simetría) son que los valores propios para una determinada fase de sueño se mantienen independientemente del momento del registro nocturno en que se obtuvo la muestra, además sus valores son compatibles entre sujetos y entre canales derecho e izquierdo. Este tiempo característico aumenta conforme las fases de sueño profundizan, de manera que los valores más cortos corresponden a la vigilia y los más largos a la fase III/IV. El sueño REM en este caso también toma valores de una fase de sueño asemejándose a los propios de una fase II. La fase I se diferencia perfectamente en valores a los correspondientes a la vigilia.

Desde un punto de vista más especulativo puede pensarse que la escala propia de regularidad intrínseca, es decir, los trenes de ondas que envían información contenidos en cada una de las fases de sueño o en la vigilia, tienen una duración particular, que puede caracterizarse estadísticamente por el valor de T . En consecuencia, estos resultados apuntan a que T refleja una característica de la dinámica fisiológica colectiva que origina la señal electroencefalográfica, y que, además, el análisis de lagunaridad es una

herramienta eficaz para la discriminación entre las diferentes fases de sueño y de éstas con la vigilia.

7.3 Organización de la información en el EEG.

Llegados a este punto se puede formular una hipótesis: la información viaja en trenes de ondas “empaquetados” cuya duración corresponde al *tiempo T característico*. La información contenida en un paquete no tiene porqué estar correlacionada con la del paquete anterior o posterior. Así los paquetes deben ser entre sí entidades aleatorias. Esta estructura es la que nos proporciona la mayor o menor complejidad de la señal. Por tanto, en una vigilia la información viaja en paquetes de corta duración (menor tiempo T) y dispuestos entre ellos de forma cercana al azar (mayor complejidad por tanto *dimensión fractal* cercana a 1.5). En el caso más extremo del sueño NREM en fase III/IV, podemos decir que la información viaja en paquetes más grandes (mayor tiempo T), al necesitar menos paquetes para el transporte la señal puede ser más simple, menos compleja (menor *dimensión fractal*, cercana a 1).

7.4 Persistencia en la señal EEG.

La amplitud en el EEG es un parámetro poco estudiado si lo comparamos con la frecuencia. Es cierto que es muy variable y depende de condiciones que a priori no pueden ser estimadas de forma exacta. Con el análisis estadístico no convencional de Hurst obtenemos un tipo de información acerca de la amplitud del EEG que no se ve influida por esta variabilidad natural. Como ya se ha descrito en el capítulo 4 el índice de Hurst aparece asociado a fenómenos naturales de muy diverso origen, y entre ellos también se encuentra la señal EEG. Nos aporta información sobre la persistencia de la señal, es decir la probabilidad de que un fenómeno determinado presente un sesgo. Las fases de sueño son más persistentes que la vigilia y entre ellas la fase III/IV la que más, pero así y todo la vigilia es persistente y sus valores del índice de Hurst están lejos de los que corresponde a un fenómeno aleatorio. Recordemos que por persistencia entendemos que existe mayor probabilidad de repetirse el valor estudiado de la señal en el instante siguiente, a que cambie.

También hemos aplicado el análisis de Hurst a los tiempos de residencia como una manifestación asociada a la frecuencia de la señal. En este caso obtenemos también que los tiempos de residencia son ligeramente persistentes, es decir los tiempos de residencia largos están seguidos con mayor probabilidad de tiempos de residencia largos y viceversa. El sueño profundo es el más persistente de todas las fases sueño/vigilia.

7.5 Mecanismos generadores de la señal EEG.

Los valores del índice de Hurst del EEG pueden compararse con los procedentes de señales modificadas de forma conocida o de origen sintético. Cuando comparamos los valores obtenidos en la señal EEG original con los obtenidos en los EEG modificados (subrogados) vemos que no existe diferencia significativa, mientras que en el caso del EEG aleatorio se comporta igual que una serie temporal aleatoria. El proceso de modificación para generar los EEG subrogados destruye las correlaciones no-lineales, por tanto el que se mantenga el mismo índice de Hurst es debido a que el valor de la amplitud que toma en cada instante tiene su origen en un proceso subyacente de tipo lineal. Esto se confirma también con los tiempos de residencia, que como ya se ha dicho es un parámetro más relacionado con la frecuencia, donde tampoco existe diferencia entre los valores obtenidos para el EEG original y los subrogados, por tanto al igual que en el índice de Hurst el mecanismo generador que da lugar a estos tiempos de residencia es de tipo lineal.

Los resultados obtenidos mediante los tiempos de residencia proporcionan conclusiones sobre la forma en que se genera el EEG. Existe un mecanismo común en todas las fases de sueño/vigilia estudiadas y el manifestarse en una u otra forma depende de un único parámetro que llamaríamos de “sintonía”. Esta afirmación es coherente con el hecho práctico ya introducido de que si modificamos en el registro EEG la velocidad o la sensibilidad cualquier registro se puede convertir en cualquier otro, inclusive aquellos radicalmente distintos como son la vigilia y el sueño delta. Pero además con una visión más en detalle del comportamiento de los tiempos de residencia cortos se pone de manifiesto diferencias en el mecanismo de la vigilia frente al

del sueño, ya que parece que en esta contribuyen además unos elementos adicionales en la génesis de la señal que no aparecen en el sueño.

7.6 Frecuencia instantánea y trazado de base en el EEG.

La transformada de Hilbert aplicada al EEG proporciona una medición de la *frecuencia instantánea* que se correlaciona con el comportamiento local de la señal EEG. Así se produce una disminución progresiva desde la vigilia hasta la fase III/IV, para después volver a ascender en el sueño REM. Estos resultados son similares a los que un clínico entrenado en la lectura de EEG puede esperar.

Los espectros de frecuencias obtenidos mediante la transformada de Hilbert y el método de análisis de periodo constituyen una herramienta de síntesis de la señal, frente al espectro de Fourier que podría calificarse como un verdadero análisis en el sentido genuino del término. Así la transformada de Fourier realiza una descomposición de la señal en sus componentes básicos, y de hecho estos resultados no coinciden con el espectro que esperaríamos según las normas R&K. Por el contrario la TH y AP proporcionan unas respuestas que coinciden en gran medida con los rangos esperados en el análisis clínico rutinario y con los rangos de frecuencia definidos en las normas R&K.

Pero realmente la TH y la TF proporcionan unos espectros de frecuencias complementarios. La TF es más potente para capturar los elementos característicos tales como los ritmos alfa y los husos de sueño, mientras que la TH, como se ha definido en este estudio, realiza una labor de síntesis y por tanto una descripción del trazado de base del EEG. La TH puede considerarse una técnica en el dominio del tiempo y la frecuencia.

7.7. Propiedad de universalidad de los espectros de frecuencia de Hilbert.

Los histogramas de frecuencias brutas de Hilbert pueden convertirse a densidades de probabilidad con valor central cero y dispersión la unidad. Cuando se comparan entre sí se observa una coincidencia casi total de los cinco casos. Interpretamos este hecho como una manifestación del mecanismo

“universal” que origina el EEG, al menos en lo que respecta al fenómeno de sus frecuencias. Se trataría por tanto de un mecanismo de “sintonía” con dos ajustes (media y desviación estándar) que determinan el estado fisiológico.

7.8 Discriminación de las fases sueño/vigilia.

Si nos basamos en los espectros genéricos de frecuencias obtenidos mediante la TH, TF y AP para cada fase de sueño/vigilia los podemos comparar con cada una de las muestras EEG para probar la capacidad de reconocimiento de cada método. Como ya se ha dicho anteriormente la TH y AP realizan una mejor caracterización del trazado de base pero los mejores resultados los obtiene la TF, posiblemente porque en su análisis identifica componentes que son muy eficaces en la distinción de fases sueño/vigilia, como los husos de sueño o el ritmo alfa. Estos resultados apoyan la afirmación de que la información que se extrae mediante la TH o AP es complementaria a la que aporta la TF. La superioridad de la TF en la discriminación puede ser atribuida al hecho de que se trata de una medida real de la energía disipada del EEG y por tanto contiene más información sobre el trabajo colectivo de las neuronas en las distintas fases de sueño/vigilia.

7.9 Aportaciones de este trabajo desde punto de vista clínico.

Todo el que se dedica a la electroencefalografía es consciente del valor de esta técnica y del verdadero privilegio que supone captar el funcionamiento del cerebro en tiempo real. Pero sobre ella se ha dicho y discutido en muchas ocasiones que únicamente capta el ruido de la función neuronal, que no es una señal útil y no contiene información salvo en determinadas condiciones (potenciales evocados, eventos patológicos como las puntas epilépticas, oscilaciones como respuesta a tareas controladas...). Con el presente trabajo se aportan pruebas de algo que realmente todo electroencefalografista intuye: el EEG contiene información en situaciones fisiológicas, desde aquellas que parecen más sencillas como el sueño a situaciones más complejas como en la vigilia. Evidentemente esto es así porque de otra manera no sería posible

reconocer patrones característicos EEG, que en definitiva es lo que aprendemos a identificar y lo que realizamos en la rutina clínica.

En segundo lugar los métodos desarrollados en la presente memoria también aportan un conocimiento sobre como se dispone la información y además de una forma cuantitativa y medible, algo que siempre es recomendable en ciencia. Evidentemente la señal EEG, por su origen, es inmensamente compleja e intrincada, obtener información sobre como se organiza, genera e incluso en alguna medida qué contiene es también una labor tremendamente complicada. Realizamos por tanto una pequeña aportación en este sentido y además se dan unas pinceladas sobre cuestiones prácticas como la identificación de fases de sueño. Este último punto necesita un desarrollo más extenso en otra dirección que no es el objetivo principal planteado en el presente trabajo.

7.10 Conclusiones.

1. El EEG contiene información. En la vigilia el EEG se acerca al comportamiento de una señal aleatoria pero no lo alcanza, por tanto sigue conteniendo información.
2. La complejidad de cada grupo de señal EEG es distinta. La vigilia es la más compleja, disminuyendo progresivamente conforme se profundiza en el sueño NREM. El sueño REM tiene valores de complejidad propios del sueño.
3. El EEG contiene escalas de tiempo caracterizadas de forma cuantitativa con el tiempo T característico obtenido mediante el análisis de lagunaridad.
4. La información en el EEG viaja en trenes de ondas “empaquetados” cuya duración corresponde al tiempo T característico. La información de un paquete puede no estar relacionada con la de los paquetes previos o posteriores, es decir, los paquetes deben ser entre sí entidades aleatorias. Esta estructura es la que proporciona mayor o menor complejidad a la señal.

5. Las fases de sueño son más persistentes que la vigilia, y entre ellas la III/IV. Los valores del índice de Hurst para la vigilia están lejos de los correspondientes a los fenómenos aleatorios.
6. Con el análisis de Hurst de los tiempos de residencia obtenemos que estos son persistentes, es decir, los tiempos de residencia largos se siguen con mayor probabilidad de otros largos y viceversa.
7. Los procesos de modificación de la señal EEG no modifican los valores resultantes del índice de Hurst debido a que el valor que toma la amplitud de la señal en cada instante tiene un mecanismo generador con una dinámica de tipo lineal.
8. Existe un mecanismo común en la generación de la señal EEG en todas las fases de sueño y la vigilia; manifestarse en una forma u otra depende de un único parámetro de “sintonía”.
9. La transformada de Hilbert aplicada al EEG proporciona una medición de la frecuencia instantánea que se correlaciona con el comportamiento local de la señal EEG.
10. Los espectros de frecuencias obtenidos mediante la transformada de Hilbert y el método de análisis de periodo constituyen una herramienta de síntesis de la señal, frente al espectro de Fourier que puede calificarse como una auténtica herramienta de análisis.
11. La transformada de Fourier y la transformada de Hilbert proporcionan espectros de frecuencia complementarios. La TF es más potente para capturar elementos característicos como el ritmo alfa y los husos de sueño, mientras que la TH realiza una descripción de trazado de base.
12. La transformada de Fourier resulta más eficaz en la distinción de fases de sueño por la detección de componentes que son muy eficaces en la distinción entre fases de sueño/vigilia.

Bibliografía.

1. Ackermann P, et al. *Estimation of the correlation dimension of all-night sleep EEG data with a personal super computer. Fractals in Biology and Medicine.* Birdhouse; 1994.
2. Allain C, et al. *Characterizing the lacunarity of random and deterministic fractal sets.* Physical Review A 1991; 44: 3552-8.
3. Barr RE, et al. *Peak-detection algorithm for EEG analysis.* In. J. Bio-Medical Computing 1978; 9: 465-76.
4. Basar, E. *Brain function and oscillations.* Springer Verlang; 1998.
5. Breakspear M. *Nonlinear Phase Desynchronization in Human Electroencephalographic Data.* Hum. Brain Mapp 2002; 15: 175-198.
6. Burioka N, et al. *Relationship between correlation dimension and indices of linear analysis in both respiratory movement and electroencephalogram.* Clin. Neurophysiol 2001; 112: 1147-1153.
7. Chornet A, et al. *Lagunaridad de EEG de sueño.* Reunión de Primavera de la Sociedad de Neurofisiología de Valencia y Murcia. Alzira (Valencia), 13 Mayo de 2000.
8. Chornet A, et al. *Análisis de lagunaridad en los trazados electroencefalográficos de sueño.* XXXIX Reunión anual de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. Sevilla, 10-12 Diciembre 2001.
9. Chornet A, et al. *Activitat elèctrica cerebral: un llenguatge a desxifrar?.* Mètode 2002; 35:65-70.
10. Daly D, et al. *Current practice of clinical electroencephalography.* Raven Press; 1990.
11. Delay JD, et al. *Electroencéphalographie Clinique.* Masson; 1978.
12. Durka P.J. *Time-frequency analysis of EEG.* Ph. D. Thesis. Warsaw University 1996. <http://brain.fuw.edu.pl/~durka/dissert.html>
13. Feder J. *Fractals.* Plenum Press; 1988.
14. Fell J, et al. *Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures.* Electroencephalograph clin Neurophysiol 1966; 98: 401-410.
15. Freeman W. *Tutorial of neurobiology: from single neurons to brain chaos.* International Journal of Bifurcation and Chaos 1992; 2:451-482.
16. Gil-Nagel A, et al. *Manual de Electroencefalografía.* McGraw-Hill; 2002.
17. Gondelberg A, et al. *Caos y fractales en la fisiología humana. Orden y Caos.* Libros de Investigación y Ciencia; 1999.
18. Gumbel E.J. *Statistics of extremes.* Columbia University Press; 1967.
19. Hahn SL. *Hilbert Transforms in The Transforms and Applications Handbook.* IEEE Press; 2000.
20. Harman W, et al. *Amplitude measurement of the sleep electroencephalogram.* Electroencephalograph clin Neurophysiol 1967. 22: 84-86.
21. Hasan J. *Past and future of computer-assisted sleep analysis and drowsiness assessment.* J Clin Neurophysiol 1996; 13(4): 295-313.

22. Himanen SL, et al. *Limitations of Rechtschaffen and Kales*. Sleep Medicine Reviews 2000; 4: 149-167
23. Hirshkowitz M. *Standing on the shoulders of giants: the Standardized Sleep Manual after 30 years*. Sleep Medicine Reviews 2000; 4: 169-179.
24. Hu K. *Effect of trends on detrended fluctuation analysis*. Physical Review E 2001; 69: 011114 (1-19).
25. Hurst H.E. *Long-term storage capacity of reservoirs*. Trans Am Soc Civil Engrs 1957. 116: 770-808.
26. Huupponen E, et al. *Fuzzy detection of EEG alpha without amplitude thresholding*. Artificial Intelligence in Medicine 2002; 24: 133-147.
27. Kandel E, et al. *Principles of neural science*. McGraw-Hill Interamericana; 2000.
28. Kozelka J.W, et al. *Beta and Mu Rhythms*. J Clin Neurofisiol 1990; 2:191-207.
29. Kuwahara H, et al. *Automatic real-time analysis of human sleep stages by an interval histogram method*. Electroencephalograph clin Neurophysiol 1988; 70: 220-229.
30. Lehnertz K, et al. *Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity*. Physical Review letters 1998; 80(22): 5019-5022.
31. Mandelbrot, B. *Fractal geometry of Nature*. Freeman; 1983.
32. Mandelbrot, B. *A fractal's lacunarity, and how it can be tuned and measured. Fractals in Biology and Medicine*. Birkhäuser; 1994.
33. Markand, ON. *Alfa Rhythms*. J Clin Neurofisiol 1990; 7(2):163-189.
34. Martens, W.L.J. *The fast time frequency transform (FTFT): a novel on-line approach to the instantaneous spectrum*. Proceedings 14th International Conference of the IEEE engineering in Medicine and Biology Society. Paris 1992. 2594-2595.
35. Martinerie J, et al. *Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis*. Nature Medicine 1998; 4:1173-1176.
36. Navarro J, et al. *Qui diu que el caos no té lleis?*. Méthode 2002; 35:45-50.
37. Niedermeyer E, et al. *Electroencephalography. Basics principles, Clinical applications and Related fields*. Lippincott, Williams & Wilkins; 1998.
38. Nonnenmacher T.F, et al. *Fractals in Biology and Medicine*. Birkhäuser; 1994.
39. Palem K, et al. *Period-peak analysis of the EEG with microprocessor applications*. Comput Prog Biomed 1982; 14 : 145-56.
40. Paluš M. *Nonlinear Dynamics in the EEG Analysis: Disappointments and Perspectives. Nonlinear Dynamics and Brain Functioning*. Novascience; 1999
41. Penzel T, et al. *Computer based sleep recording and analysis*. Sleep Medicine Reviews 2000; 4 (2):131-148.
42. Pigeau RA, et al. *A multivariate comparison between two EEG analysis techniques: period analysis and Fast Fourier Transform*. Electroencephalograph clin Neurophysiol 1981; 52: 656-658.
43. Pradhan N, et al. *Patterns of attractor dimensions of sleep EEG*. Comput Biol Med 1995; 25: 455-462.
44. Pradhan N, et al. *The nature of dominant Lyapunov exponent and attractor dimension curves of EEG in sleep*. Comput Biol Med 1996; 26: 419-428.
45. Pritchard W. *Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis*. Intern J Neuroscience 1992; 67: 31-80.
46. Rechtschaffen A, et al. *A manual of standardized terminology, techniques*

- and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: BIS/BRI, Univ. of California, 1968.
47. Rey M, et al. *Apport des mathématiques non-linéaires (théorie du chaos) à l'analyse de l'EEG*. Neurophysiologie Clinique 1997; 27: 406-28.
 48. Roessler R, et al. *A period analysis classification of sleep stages*. Electroencephalograph. clin. Neurophysiol 1970; 29:358-362.
 49. Samar J.V, et al. *Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: a conceptual tutorial*. Brain Lang 1999; 66: 7-60.
 50. Scher MS, et al. *Computer classification of sleep in preterm and full-term neonates at similar postconcepcional term ages*. Sleep 1996; 19 (1): 18-25.
 51. Shen Y, et al. *Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep EEG*. Clinical Neurophysiology 2003; 114: 199-209.
 52. Sleight JW, et al. *Comparaison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia 1999; 82 (5): 666-71.
 53. Sobrino JA, et al. *Pregrado Neurofisiología*. Luzán; 1986.
 54. Stam CJ, et al. *Dynamics of the human alpha rhythm: evidence for nonlinearity?* Clinical Neurophysiology 1999; 110:1801-1813.
 55. Steriade M, et al. *Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities*. Electroencephalograph. clin. Neurophysiol 1990; 76: 481-508.
 56. Takayasu H. *Fractals in the physical sciences*. John Wiley & Sons; 1989.
 57. Uchida S, et al. *A comparison of period amplitude analysis and FFT power spectral analysis of all-night human sleep EEG*. Physiol Behav 1999; 67:121-131.
 58. Unser M, et al. *A review of wavelets in biomedical applications*. Proceedings of the IEEE 1996; 84(4):626-638.
 59. Voit J. *The statistical mechanics of financial markets*. Springer, 2001.
 60. Zygierewicz J, et al. *High resolution study of sleep spindles*. Clinical Neurophysiology 1999; 110: 2136-2147.