



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

MODULACIÓN DE LA NEUROESTRUCTURA
SUBCORTICAL SOBRE LOS CIRCUITOS CORTICALES
FISIOLÓGICOS: SU RELEVANCIA EN EL
AFRONTAMIENTO DEL ESTRÉS Y EL
COMPORTAMIENTO SOCIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MATEMÁTICO

P R E S E N T A :

ANDRÉS MOLINA TORRES ARPI

TUTOR

DR. LIMEI ZHANG JI

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Un análisis estadístico de la interacción entre el ruido y el acoplamiento de fase, y métodos de filtrado asociados

Índice general

1. Introducción	5
1.1. Justificación	5
1.2. Objetivos	7
1.3. Antecedentes	8
2. Marco Teórico	9
2.1. Bases teóricas para el análisis de oscilaciones cerebrales	9
2.1.1. Bases Fisiológicas del LFP	9
2.1.2. Bases teóricas de sincronización de fase y el uso de PLV de LFPs	13
2.1.3. El LFP en el Hipocampo	15
2.1.4. Las oscilaciones hipocampales en ratas	17
2.2. Bases teóricas del análisis y procesamiento de señales	19
2.2.1. Análisis de Series de Tiempo	19
2.2.2. Análisis Espectral y Procesamiento de Señales	21
2.3. Teoría aplicada al procesamiento de señales	23
2.3.1. Ruido	23
2.3.2. Diseño de Filtros	28
2.3.3. Nota sobre filtrado por estimadores	31
2.3.4. El Filtro de Kalman	31
3. Métodos	37
3.1. Descripción de Método de Análisis de Ruido por Simulación	37
3.1.1. Delimitación de alcances en Simulación de LFPs	38
3.1.2. Cálculo de PLV	39
3.1.3. Simulación de Ruido	39
3.1.4. Filtrado de Ruido	40
3.2. Métodos a Registros Experimentales	48
3.2.1. Sujetos Experimentales	48
3.2.2. Procedimiento Quirúrgico	48
3.2.3. Registro In-Vivo	49
4. Resultados	50
4.1. Datos Iniciales	50
4.2. Cálculo de PLV Basal	50
4.3. Simulación de Ruido y sus efectos	52

4.3.1.	Lazo de Tierra (GL)	52
4.3.2.	Ruido Blanco	55
4.3.3.	Ruido Rosa	57
4.3.4.	Ruido Browniano	58
4.4.	Filtrado de ruido	58
4.4.1.	Efecto del filtrado sobre un lazo de tierra	58
4.4.2.	Efecto del filtrado sobre ruido de color	60
4.5.	Efecto de filtros sobre una señal sin ruido	62
5.	Discusión	66
5.1.	Discusión y análisis	66
5.2.	Aplicación a Resultados Experimentales	68
5.3.	Conclusión	68
	Appendices	72
.1.	Obtención de PLV	72
.2.	Simulación de ruido rosa	73
.3.	Simulación de ruido Browniano	75
.4.	Algoritmo EM para filtro de Kalman	76
.5.	Suavizador de Kalman	78
	Indice de Figuras	81
	Bibliografía	83

Agradecimiento

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis. Antes que nada quiero agradecer a la Dra. Limei Zhang Ji por darme esta oportunidad, enseñarme tanto, abrireme tantas puertas y tenerme tanta paciencia en el desarrollo de este trabajo.

También debo extender mi mas sincero agradecimiento al Dr. Vito Hernández Melchor, por la cantidad incalculable de tiempo que dedico a aclarar mis dudas y a mostrarme los métodos experimentales necesarios, y al Dr. Oscar René Hernández Pérez por su enseñanza y apoyo en la realización del componente experimental de este trabajo.

Debo también agradecer de corazón a Mariana Tapia Santana, quien se sentó a mi lado tantas horas y me ayudo a traducir una nube disconexa de ideas en un texto comprensible y ordenado.

Finalmente debo agradecer a mis padres, que me han tenido tanta paciencia, y a mi familia y amigos, que ahora saben mucho mas del tema de lo que les gustaría.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Justificación

El objetivo general de la neurociencia es explicar la conducta en términos de actividad neural[27], para ello, es necesario expandir nuestro entendimiento del flujo de señales eléctricas a través de los circuitos neuronales. En las últimas décadas han cobrado fuerza ideas como la "Teoría de Unión por Sincronía" propuesta por Milner[1] (1974), Grossberg[2] (1976), y Malsburg[3] (1981) ó la Comunicación mediante coherencia" propuesta por Fries en 2005[15] y revisada en 2015[29], que sugieren que la sincronización entre distintas poblaciones de neuronas es común en el sistema nervioso y proponen la hipótesis que el acoplamiento de fases oscilatorias entre dos regiones cerebrales optimiza la transmisión de información y juega un rol en la coordinación de los picos de actividad entre distintas redes neuronales.

Una herramienta comúnmente usada en neurociencia para el análisis de sincronización en la actividad eléctrica del cerebro es el Acoplamiento de Fase (PLV por sus siglas en inglés, *phase locking value*) que mide la sincronía de fase entre dos señales de potencial local de campo (LFP, por sus siglas en inglés, *local field potential*) en distintas zonas del cerebro cuyas funciones pudiesen estar relacionadas. Esta métrica fue utilizada por primera vez por J.P. Lachaux[7] en su artículo "Measuring phase synchrony in brain signals" publicado en 1999, y su uso se ha extendido debido a que permite detectar y cuantificar las interacciones entre poblaciones neuronales, y su

análisis permite identificar la dinámica entre redes neuronales responsables de ciertas funciones cerebrales[24]. El análisis de PLV de los LFPs en el cerebro permite clasificar las señales electrofisiológicas del cerebro en términos de sus componentes oscilatorios, ya sea por su frecuencia de banda (delta, theta, alpha, beta y gamma) ó utilizando representaciones de su espectro de ancho de banda, lo cual facilita su estudio[24].

A su vez, el estudio del PLV de los LFPs en el cerebro es un método de investigación biológica que está estrechamente relacionado con modelos estadísticos, por lo que analizar y comprender las bases matemáticas que sostienen la investigación experimental en este rubro es de gran importancia para conseguir mayor confiabilidad en los resultados que se obtengan de la medición experimental de LFPs y el análisis del PLV calculado a partir de dichas mediciones.

El cálculo de PLV a partir de dos señales de LFP comprende varios procesos estadísticos, siendo el principal reto la descomposición de señales cerebrales complejas y con múltiples componentes en elementos oscilatorios bien definidos[32] para lo cual se utilizan métodos de filtrado de ruido basados en modelos de series de tiempo (modelos autoregresivos, estimación de tendencias, suavizadores, etc.), y métodos de análisis espectral (tales como transformadas de Fourier, Hilbert u ondículas). Es decir, para que el PLV refleje información útil para los análisis de conectividad es necesario tener especificidad en las frecuencias analizadas y esto se logra mediante el uso de herramientas de análisis espectral y filtrado previamente mencionadas.

Un obstáculo a la utilización de esta métrica es la prevalencia del ruido en sistemas biológicos. Es decir, existen una multitud de señales adicionales a las que se están midiendo, a las cuales denominamos ruido, y es necesario poder separar la señal de interés de estas otras.

Aún no existe gran entendimiento de la interacción del PLV con estas posibles fuentes de ruido que inevitablemente se dan en cualquier registro, los cuales para propósitos de análisis de series de tiempo se representan como errores de medición en la señal. Es por esto que este trabajo busca atacar este vacío en nuestro entendimiento, y sumar a trabajos previos como el estudio del efecto de distintos ruidos sobre el

tiempo de coherencia del PLV[20] llevado a cabo por Celka (2007), el cual es puramente teórico y se enfoca en el análisis de ruido aplicado al espacio de fase, que no tiene una analogía clara con los ruidos usualmente vistos en los registros fisiológicos en ambientes experimentales y por lo tanto, no es directamente aplicable a nuestro objetivo.

1.2. Objetivos

El objetivo del presente trabajo es establecer un mejor entendimiento de los efectos que tienen el ruido y algunas de las estrategias de filtrado para mitigar el mismo, sobre el PLV, acotado al campo de LFPs en ambientes experimentales. Se espera que a partir de este mejor entendimiento, se puedan generar una serie de estrategias que nos permitan tener mayor confianza en la métrica del PLV.

En específico, se busca determinar el efecto que tienen cuatro fuentes de ruido comunmente encontradas en el ambiente de laboratorio: ruido en línea, ruido blanco, ruido rosa y ruido Browniano, sobre el acoplamiento de fase de señales eléctricas magnocelulares.

Asimismo, se pretende estudiar la eficacia de diversas formas de lidiar con dicho ruido, específicamente en relación a esta métrica, y encontrar estrategias que permitan a investigadores en futuros trabajos mejorar la calidad de las mediciones experimentales obtenidas.

Finalmente se pretende aplicar las estrategias propuestas a estudios realizados en el laboratorio en células magnocelulares del núcleo paraventricular (PVN, por sus siglas en inglés, *paraventricular nucleus*) y supraóptico (SON, por sus siglas en inglés, *supraoptic nucleus*) del hipotálamo, en datos obtenidos en experimentos *in vivo*.

1.3. Antecedentes

El Laboratorio de Comunicación Intracelular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, ha logrado en los últimos 5 años importantes avances en investigación en neuroendocrinología[41], siendo de particular importancia para este trabajo el estudio sobre la relación entre el sistema vasopresinérgico y los ritmos hipocampales[33] realizado en 2016 y el trabajo sobre diseño y aplicación de recursos matemáticos para analizar oscilaciones cerebrales[34] realizado en 2017. En la elaboración de estos trabajos se generó un cuerpo de datos y un método para su análisis, mismos que fueron examinados para proponer mejoras, empleando tanto análisis matemáticos como simulaciones que permitan determinar el efecto de los cambios propuestos.

Capítulo 2

Marco Teórico

Dividiremos el marco teórico en tres secciones. Comenzaremos con una breve explicación de las bases fisiológicas detrás de los experimentos realizados, para marcar claramente el contexto en el cual todo el posterior trabajo debe ser entendido. Ya que, al final del camino, ésta es la realidad contra la que se evaluará la eficacia de este trabajo. En segundo lugar daremos una breve explicación sobre las bases matemáticas para los modelos estadísticos utilizados en el análisis de frecuencias de oscilación cerebral. Y finalmente en la tercera parte vincularemos las primeras dos secciones para explicar su aplicación a métodos de filtrado de ruido en registro experimental de LFP y el cálculo de PLV para analizar el fenómeno de sincronía cerebral.

2.1. Bases teóricas para el análisis de oscilaciones cerebrales

2.1.1. Bases Fisiológicas del LFP

El objetivo general de la electrofisiología es explicar la conducta en términos de actividad neural, por lo que entender el flujo de señales eléctricas a través de los circuitos neuronales es un complemento fundamental a la biología molecular para poder entender a detalle como las neuronas generan conductas complejas[27]. Los avances tecnológicos en el estudio del cerebro, incluyendo las nuevas técnicas de imagenología,

han permitido conectar la dinámica molecular de circuitos interconectados de células, a las representaciones internas de actos motrices y perceptivos en el cerebro, así como relacionar estos mecanismos internos a conductas observables[27].

El sistema nervioso aprovecha los flujos eléctricos para transmitir información de forma rápida a través del cuerpo[27]. Esto lo hace a través de tres tipos de señales eléctricas: el potencial receptor, el potencial sináptico y el potencial de acción, los cuales se producen por el flujo de iones a través de los canales iónicos que atraviesan las membranas celulares que se encuentran en todas las células del cuerpo. Los flujos eléctricos a nivel celular determinan su magnitud y dirección con base en la combinación de fuerzas químicas y fuerzas eléctricas producidas por el gradiente de concentración químico y el campo eléctrico producido por las diferencias de potencial eléctrico a través de la membrana celular. El potencial de reposo de la membrana celular se define como la diferencia de potencial entre el exterior y el interior de la célula, $V_m = V_{in} - V_{out}$, que es un estado en el cual el movimiento neto de iones a través de la membrana es cero, sin embargo, dado que por convención generalmente se considera que el potencial exterior $V_{out} = 0$, el rango normal del potencial de la membrana en reposo suele ser de -60mV a -70 mV[27]. Cuando el flujo neto de iones, ya sean cationes o aniones, cambia, se produce una alteración en el potencial eléctrico de la membrana, el cual se llama despolarización cuando es menos negativo e hiperpolarización cuando es más negativo. La respuesta de la célula a la hiperpolarización casi siempre es pasiva, pero cuando la despolarización alcanza un nivel crítico, la célula responde con la apertura de los canales iónicos regulados por voltaje, lo cual produce un potencial de acción[27]. En las neuronas sensoriales, los estímulos físicos generan cambios a este estado de reposo de la membrana celular, en primera instancia a través de la generación de una señal local conocida como potencial receptor, el cual al alcanzar ciertas condiciones puede producir un potencial de acción. En el caso de las neuronas motrices, los cambios al estado de reposo de la membrana celular generan un potencial sináptico, el cual es una señal local, que, al igual que el potencial receptor, cuando alcanza un límite crítico genera un potencial de acción[27].

Todos estos flujos que suceden a nivel celular, en conjunto generan un campo

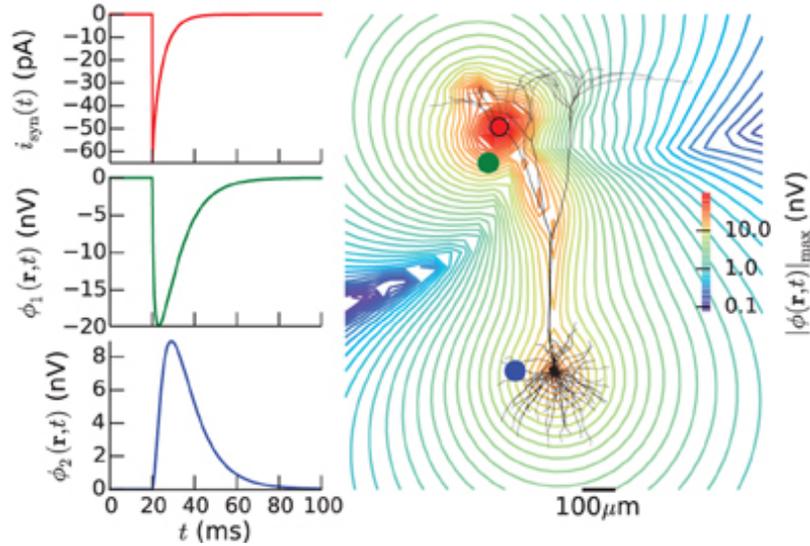


Figura 2.1: Contribución de una sinapsis al LFP, como puede verse en el trabajo de A. Mazzoni[31]

extracelular que es la superposición de todos los procesos iónicos sucediendo en un punto específico del cerebro y que generan un potencial eléctrico V_e . El principal componente fisiológico del campo extracelular es la actividad sináptica, como puede verse en la figura 2.1, no obstante ciertos eventos no sinápticos también contribuyen al mismo. Aunque por mucho tiempo se pensó que los potenciales de acción rápidos (picos de Na^+) no contribuían substancialmente al LFP por la corta duración de menos de 2 ms, evidencia reciente sugiere que potenciales de acción sincronizados de muchas neuronas pueden contribuir substancialmente a los componentes de alta frecuencia de las bandas del LFP. Los picos de Ca^{2+} de larga duración también tienen un impacto considerable en el campo extracelular debido a que su capacidad de propagación intracelular genera campos a través de los bordes laminares de las entradas aferentes, y a que pueden producirse por potenciales de acción somática retro-propagables que son independientes a la actividad sináptica. Asimismo, algunas respuestas membranales dependientes de voltaje suceden de forma intrínseca en las células y contribuyen a generar resonancias y oscilaciones en la membrana celular, que cuando ocurren de forma sincronizada, como con frecuencia sucede con las interneuronas inhibitorias, pueden contribuir de forma sustancial al LFP. Otro elemento que conforma el LFP es la post-hiperpolarización (AHP por sus siglas en inglés, *After Hyperpolarization*)

cuya amplitud y duración puede ser equivalente a eventos sinápticos. La comunicación directa entre neuronas mediante sinapsis eléctricas (gap junctions) también es un factor que puede incrementar la sincronía neuronal aun sin generar corrientes extracelulares, simplemente por el hecho de generar mayor excitación con las neuronas. Estudios recientes también han demostrado que los cambios de potencial eléctrico en células no neuronales, tales como células gliales, también pueden generar un incremento al valor de V_e particularmente en patrones lentos e hiperlentos de menos de 0.1 Hz. Finalmente, el último componente del LFP proviene del acoplamiento efáptico, el cual puede generar gradientes espaciales intensos en el voltaje extracelular cuando múltiples neuronas se activan simultáneamente, y puede intensificar también los efectos de los picos de potencial de acción en el LFP[23].

En síntesis, la actividad neuronal en el cerebro produce además de actividad sináptica, corrientes transmembranales intrínsecas, picos de Na^+ , Ca^{2+} , y otra serie de efectos eléctricos que conforman el campo extracelular y producen el LFP, el cual es medible por medios extracelulares y que al combinarse con métodos de reciente desarrollo de procesamiento de datos y modelos computacionales, permite analizar los promedios de entradas y salidas sinápticas con el objetivo de comprender mejor las conductas cooperativas entre neuronas[23].

Actualmente existen varios métodos principales para medir esta actividad eléctrica extracelular en el cerebro: mediante electroencefalograma (EEG) el cual se mide desde el cuero cabelludo, la electrocorticografía (ECoG) que se mide mediante electrodos colocados directamente sobre la superficie expuesta del cerebro, la magnetoencefalografía (MEG) que mide de los campos magnéticos producidas por las corrientes eléctricas neuronales y finalmente el LFP el cual se mide por pequeños electrodos dentro del cerebro.

El LFP se define como el campo eléctrico que se mide utilizando un pequeño electrodo en el espacio extracelular del tejido cerebral y que es referenciado contra la medición de otro electrodo que puede estar adentro o afuera de dicho tejido. [28] A pesar que el término Potencial Local de Campo (LFP), podría interpretarse como la medición de un campo eléctrico, en neurociencia el término se utiliza para describir

el potencial eléctrico de una carga eléctrica (no de un campo eléctrico), cuyo valor es el vector (medido en Volts por distancia) resultante de la diferencia entre el potencial eléctrico V_e (medido en Volts) y el potencial eléctrico de referencia V_r [23]. Este potencial eléctrico V_e es el resultado de todas las corrientes eléctricas de procesos celulares activos en una ubicación específica de tejido cerebral[23].

En los últimos años diversos estudios han encontrado relación entre las distintas bandas de frecuencia y una serie de funciones cognitivas tanto humanas como animales, por ejemplo, se ha encontrado una alta correlación entre el ritmo theta (4 a 8 Hz) en la región del hipocampo de roedores y ciertas actividades voluntarias como el movimiento o la orientación[17]. También se ha encontrado una alta correlación entre el ritmo gamma (30 a 80 Hz) en gatos, monos, y humanos, así como un incremento en la actividad hemodinámica medida con imagen por medio de resonancia magnética funcional (IRMf)[17]. En el procencéfalo se han encontrado bandas de oscilaciones neuronales que varían entre los 0.05 Hz a 500 Hz y cuya frecuencia media forma una progresión lineal en una escala logarítmica natural en donde las frecuencias vecinas son separadas a una razón constante que resulta en la separación en distintas bandas de frecuencia[13]. Estas distintas bandas de frecuencia cuando suceden dentro de la misma red neuronal en una zona determinada del cerebro, se asocian a distintos estados del cerebro, como por ejemplo, un estado de somnolencia ó un estado de alerta[13].

2.1.2. Bases teóricas de sincronización de fase y el uso de PLV de LFPs

Partiendo de propuestas teóricas como las de Friston et. al.[4] (1997), Tononi y Edelman[5] (1998), ó Horwitz[12] (2003), que sugieren que el procesamiento cerebral surge a partir de la coordinación y comunicación entre distintas poblaciones neuronales, ha surgido un gran interés por explorar el rol de las oscilaciones cerebrales entre distintas zonas del cerebro. En 2005, el neurofisiólogo alemán Pascal Fries propuso la hipótesis de “Comunicación mediante Coherencia” (CTC por sus siglas en inglés,

Communication Through Coherence) la cual propone que un grupo neuronal activado tiende a participar en una sincronización rítmica que a su vez crea secuencias de excitación e inhibición que enfocan tanto las salidas de picos como la sensibilidad a entradas sinápticas en ventanas temporales cortas. La modulación rítmica de excitabilidad post-sináptica constituye modulaciones rítmicas en la ganancia de entrada sináptica y las entradas que llegan consistentemente en momentos de alta ganancia de entrada se benefician de una efectividad de conectividad optimizada. Por lo anterior, se supone que una conectividad efectiva y sólida requiere sincronización rítmica con grupos pre- y post-sinápticos y coherencia entre ellos. Todo esto se resume a que la comunicación requiere coherencia[29]. Aunque partes de su hipótesis fueron soportadas por múltiples experimentos, en 2015 Fries escribió un nuevo artículo para responder a algunas inconsistencias en su hipótesis original y generar una nueva hipótesis de CTC adaptada a nueva evidencia, en la cual se teoriza sobre las posibles causas de que exista coherencia en oscilaciones de alta frecuencia entre grupos neuronales con una amplia separación física entre ellos y explica con mayor precisión su propuesta sobre cómo varía la excitabilidad post-sináptica con la fase. La mayoría de los estudios de sincronía de fase en animales basados en mediciones de microelectrodos han detectado sincronías de corto rango como por ejemplo Gray et. al. (1989) y Neuenschwander et. al. (1996) ó sincronías en áreas adyacentes que corresponden a una misma modalidad sensorial como por ejemplo König et. al. (1995), aunque también se han detectado sincronías de largo rango entre regiones separadas del cerebro como los estudios por Roelfsema et. al.(1997)[7].

En síntesis, múltiples estudios teóricos y prácticos soportan la idea general que las actividades cognitivas ejecutadas por sistemas neuronales funcionan en conjunto gracias a la sincronización de la actividad eléctrica de distintos grupos de células neuronales que oscilan a una misma frecuencia y que entran en un periodo de sincronización por un periodo limitado de tiempo, un fenómeno cuya medición es conocida como acoplamiento de fase. En 1999 Lachaux et. al.[7] propusieron un primer método de estimación de la relación de fase instantánea entre dos señales de LFP, así como un método estadístico para verificar la validez de la sincronía medida contra el ruido

de fondo en un entorno experimental[6].

Dadas dos series de señales x y y , donde $x = \Delta(V_r, V_{ex})$ y $y = \Delta(V_r, V_{ey})$ y una frecuencia de interés f , el método de Lachaux[6] et. al. sigue un procedimiento de tres pasos: Primero se realiza un filtro de paso banda de cada señal entre $f \pm 2$ Hz. Segundo se calcula su convolución con una ondeleta de Gabor centrada a una frecuencia f . Y tercero, se arma una prueba estadística basada en información suplente para diferenciar el PLV contra el ruido de fondo[6].

Trabajos posteriores como el de Lowet et. al. [32] (2016) han propuesto mejoras a este método. Lowet et. al. encontraron que el método por coherencia espectral (el método utilizado por Lachaux en base a ondas de Gabor) en muchas instancias no lograba reflejar de forma robusta los cambios en flujos de información mediados por sincronía entre redes neuronales. Por lo que exploraron un cálculo de PLV alternativo basado en la reconstrucción de fases instantáneas. En lugar de utilizar ondas de Gabor para calcular coherencia espectral, utilizaron la transformada de Hilbert precedida por una descomposición de espectro singular (SSD por sus siglas en inglés, *Singular Spectrum Decomposition*) de la señal para obtener la frecuencia instantánea, la cual es una métrica más confiable para evaluar el PLV. Este método genera estimaciones con una aplicabilidad más amplia ya que no se basan en estacionariedad y a diferencia del método basado en coherencia espectral, permiten estimaciones más exactas de sincronización oscilatoria en un rango amplio de regímenes de sincronización, y un mejor rastreo de flujo de información mediada por sincronía entre redes[32]. Por estos motivos en este trabajo se optó por utilizar este segundo método.

En la sección 3.2 del Marco Teórico analizaremos con mayor detalle algunas de las herramientas estadísticas utilizadas tanto por el método de Lachaux et. al. como por el método de Lowet et. al.

2.1.3. El LFP en el Hipocampo

El sistema nervioso central es una estructura simétrica bilateral conformado por la espina dorsal y el cerebro, el cual a su vez está compuesto por siete estructuras principales: el bulbo raquídeo, el puente troncoencefálico (Pons Varolii), el cerebelo,

el mesencéfalo, el diencefalo, y el telencefalo. Asimismo, el cerebro suele dividirse en dos hemisferios, cada uno de los cuales a su vez se conforman por la corteza cerebral, la materia gris, los ganglios basales, las amígdalas y las formaciones hipocampales. Las formaciones hipocampales incluyen el hipocampo, el giro dentado, el subículo, la corteza entorrinal, la corteza perirrinal, la formación parahipocampal, el nucleo subtalámico, y la substantia nigra[27].

El hipocampo presenta una estructura en forma de C invertida, la cual se divide en tres regiones denominadas CA1, CA2 y CA3. El hipocampo tiene un gran flujo de información proveniente de otras estructuras cerebrales, de los cuales la corteza parahipocampal es la principal vía de aferencias neocorticales de procesamiento (entradas de información) que provienen de distintas áreas dorsales y que son distribuidas hacia la corteza entorrinal (CE), donde las neuronas se encuentran distribuidas en distintas capas. El circuito hipocampal excitatorio más simple que se conoce, es el circuito trisináptico, en donde comienza el procesamiento de la información de la memoria declarativa. Las células en las capas II y III envían sus axones a través de la vía perforante, atravesando la capa de células piramidales del subiculum, hasta el giro dentado (GD) donde establecen sinapsis con dendritas de las células granulares del GD. Estas células granulares envían axones (generando proyecciones denominadas fibras musgosas) que atraviesan el hilus hacia las neuronas piramidales de la región CA3, las cuales a su vez, envían sus axones hacia las dendritas de las neuronas piramidales de la región CA1 a través de los colaterales de Schaffer, cerrando el circuito[30].

Se sabe que el hipocampo tiene diversas funciones relacionados a la memoria y que los daños al hipocampo interfieren con la habilidad de generar nuevas memorias, pero no inhabilita significativamente la habilidad para consultar memorias antiguas[27]. Existe evidencia que la formación y evocación de memorias episódicas se da mediante interacciones entre el hipocampo dorsal y la corteza entorrinal, a través de circuitos como el previamente mencionado, de modo que las entradas de información sensorial pasan por el circuito para que posteriormente el CA1 y el subiculum reenvíen una salida de información procesada por la memoria a la capa profunda V de la corteza

entorrinal y comuniquen la información a otras áreas del cerebro[30]. Estudios recientes han mapeado nuevos circuitos de largo alcances que entran al hipocampo y salen de él, lo cual nos ayuda a comprender mejor la organización y dinámica funcional de cómo los circuitos hipocampales y las funciones hipocampales dependientes de los mismos, impactan conductas como el aprendizaje, la navegación espacial y la memoria episódica[36]. No obstante los avances, se sabe poco sobre la relación entre el cálculo de neuronas singulares y el cálculo a nivel de red, y queda por descifrar cómo la cooperación neuronal en redes intactas se relaciona con la producción de memorias ó como la actividad neuronal provoca modificaciones sinápticas. Debido a que ciertos patrones de red surgen de la acción colectiva de neuronas, algunos cambios conductuales pueden ser estudiados a través de la medición de corriente en el espacio extracelular, que en el caso del hipocampo uno de estos patrones es la banda de frecuencia theta-alpha[10].

Se piensa que las oscilaciones theta generan un mecanismo para unificar la despolarización de aferencias temporales inducidas de dendritas de células piramidales y la invasión dendrítica de picos rápidos, que sería el rol del circuito trisináptico del hipocampo[10].

2.1.4. Las oscilaciones hipocampales en ratas

En 1859 Sir Richard Owen publicó un controversial artículo argumentando que los seres humanos deberían ser reclasificados como una clase filogénica distinta al resto de los primates debido - entre otras cosas - a que sólo los humanos cuentan con un hipocampo menor, el cual inició un debate que duró casi dos décadas y que acabó con la conclusión de que las funciones hipocampales y sus funciones de memoria tienen más similitudes que diferencias entre distintas especies animales, desde roedores hasta primates[25].

Desde la década de los 50s, múltiples estudios han analizado la actividad eléctrica en el cerebro de roedores y en particular la formación de memorias y navegación espacial. Se ha medido la actividad eléctrica del hipocampo dorsal en ratas al realizar actividades tales como correr, nadar, evasión condicionada, presionar palancas para

dormir o comer, entre otras [36]. En el caso de las ratas la formación hipocampal ocupa una gran porción de los muros ventroposterior y ventrolateral de la corteza cerebral. La porción ventromedial del hipocampo de las ratas es el tuberculum hippocampi, que en primates es el equivalente al uncus del giro hipocampal. El tuberculum continua al giro dentado, que se extiende dorsalmente bajo el corpus callosum del área septal y cuyos bordes caudal y ventral están formados por la fisura hipocampal. La fimbria del hipocampo se encuentran en el borde lateral del hipocampo, y continúa bajo el cuerpo calloso como el fornix, mientras que el indisium griseum se extiende sobre el cuerpo calloso a la porción anterior del séptum como una tira delgada de corteza gris[21].

La primera medición *in vivo* de células piramidales del hipocampo de ratas (1971) inició una cadena de investigaciones que llevó al descubrimiento de la precesión de fase en células de posicionamiento del hipocampo (células piramidales) y células de red de la corteza entorrinal, cuyo descubrimiento fue acreedor al premio Nóbel de medicina en 2014[36]. Si bien aún no comprendemos del todo el fenómeno de precesión de fase, sabemos que la actividad de las células de posicionamiento está organizada temporalmente por oscilaciones theta, es dinámica en relación a la fase theta, y que células individuales disparan en fases progresivas tempranas del ciclo theta cuando el animal entra y atraviesa el campo de posicionamiento de dicha célula[36]. La actividad oscilatoria theta ha sido identificada en mediciones en el hipocampo de animales corriendo a través de un espacio, y ha sido relacionada con la navegación espacial, la predicción de trayectorias espaciales durante actividades inducidas por recompensas, y con la adquisición de memoria espacial de largo plazo[36].

Los estudios llevados a cabo por Vanderwolf en 1975 identificaron dos tipos de oscilaciones theta, diferenciados con base en sensibilidad farmacológica: resistente a la atropina y sensible a la atropina. El primero, cuyos neurotransmisores y receptores no han sido identificados aún, es aquel que se produce en ratas despiertas o caminando aun tras administrar altas dosis de bloqueadores muscarínicos, ya que si bien las drogas sí generan cambios cuantitativos en las ondas theta, éstas persisten. La segunda es aquella que se relaciona con estados de anestesia inducidos por bloqueadores

muscarínicos, en los cuales la actividad de ondas theta desaparece por completo, por lo que se consideran sensibles a la atropina[10].

2.2. Bases teóricas del análisis y procesamiento de señales

A continuación repasaremos la teoría detrás de algunas de las técnicas de análisis estadístico requeridas para el estudio de los patrones de oscilación eléctrica en el cerebro.

2.2.1. Análisis de Series de Tiempo

Las series de tiempo consisten en una colección de variables aleatorias indexadas a lo largo de un periodo de tiempo[35], por lo que son la herramienta idónea para analizar el PLV en señales de LFP, pues tanto las señales electromagnéticas como los ruidos que las afectan pueden ser estudiados como series de tiempo. Existen múltiples medidas descriptivas que nos ayudan a analizar la relación entre los diferentes elementos que conforman una serie. Entre estas medidas encontramos la covarianza, que en general se utiliza para validar la independencia de dos series de datos, y que en este trabajo particular se utiliza para verificar la independencia de dos fuentes de ruido en el modelo de filtro que utilizamos (modelo de suavizador de Kalman con amplitud demodulada, AD-KS por sus siglas en inglés, *amplitude-demodulated Kalman smoother*).

La autocovarianza γ_x mide la dependencia lineal entre dos puntos de la misma serie observados en momentos distintos (x_s y x_t) y se define como producto del segundo momento[35]:

$$\gamma_x(s, t) = cov(x_s, x_t) = E[(x_s - \mu_s)(x_t - \mu_t)], \quad (2.1)$$

donde μ es la media. Y esta misma medida uniserial puede ser aplicada para medir la dependencia lineal entre dos series x_t y y_t mediante la covarianza cruzada $\gamma_{x,y}$ que

se define como:

$$\gamma_{x,y}(s, t) = cov(x_s, y_t) = E[(x_s - \mu_{x_s})(y_t - \mu_{y_t})], \quad (2.2)$$

Otra medida de utilidad es la correlación. La autocorrelación ρ de una serie de tiempo se define como la medición de la predictabilidad lineal de una serie en un momento t , utilizando el valor de la misma serie en un momento distinto s [35], es decir:

$$\rho(s, t) = \frac{\gamma(s, t)}{\sqrt{\gamma(s, s)\gamma(t, t)}} \quad (2.3)$$

donde $-1 \leq \rho(s, t) \leq 1$ y la tendencia a cero indica una menor predictibilidad mientras que la tendencia a $|1|$ indica una mayor predictibilidad. De la misma forma, podemos extender este concepto a la correlación cruzada $\rho_{x,y}$ entre dos series x_t y y_t :

$$\rho_{xy}(s, t) = \frac{\gamma_{xy}(s, t)}{\sqrt{\gamma_x(s, s)\gamma_y(t, t)}} \quad (2.4)$$

Por la naturaleza del LFP, no es viable la utilización de un modelo estático del filtro de Kalman, por lo que es necesario convertirlo a un modelo autoregresivo, lo cual permite generalizar el filtro a un proceso variante en el tiempo.

Los modelos autoregresivos se basan en la idea que el valor actual de la serie puede ser explicado como una función de p valores anteriores, $x_{t-1}, x_{t-2}, \dots, x_{t-p}$ donde p determina el numero de pasos hacia el pasado requeridos para pronosticar el valor actual x_t [35].

El filtro de Kalman se basa en el modelo de espacios de estado, también llamado modelo dinámico lineal, el cual es un modelo general introducido en los años 60s por el mismo Kalman, y que se caracteriza por dos principios: el primero es que hay un proceso oculto o latente denominado el proceso de estado que se asume como un proceso de Markov (un proceso en el que el futuro $x_s; s > t$ y el pasado $x_s; s < t$, son independientes condicionales al presente x_t); y el segundo es que las observaciones y_t son independientes dados los estados x_t , lo que significa que la dependencia entre

observaciones es generada por los estados mismos[35].

2.2.2. Análisis Espectral y Procesamiento de Señales

Es común en el análisis de series de tiempo estudiar las series de señales en el dominio de frecuencia, en el caso del LFP esto nos permite separar y estudiar específicamente bandas de frecuencia con relevancia directa fisiológica. Cabe aclarar que si bien el estudio de un espectro de frecuencia específico (alpha, gamma, theta, etc.) tiene distinta relevancia fisiológica, desde el punto de vista matemático los métodos de análisis espectral de frecuencias son prácticamente los mismos en todos los casos. El procesamiento de señales se define como la ciencia que analiza, sintetiza, muestrea, codifica, transforma, decodifica, mejora, transporta, archiva y en general manipula señales de alguna forma [14] A continuación describiremos algunas de las herramientas más comunes utilizadas en procesamiento de señales para obtener una representación espectral de una señal, y de esa forma poder aplicarle métodos de análisis espectral a una serie de tiempo.

Una de estas herramientas que permite transformar una señal en una representación espectral es la transformada de Fourier, la cual se deriva a partir del teorema de Fourier, que postula que cualquier función analítica que sea al menos parcialmente continua, puede ser representada como una suma de senos y cosenos. Para cualquier serie de tiempo x_1, \dots, x_t , se puede transformar de la siguiente forma[14]:

$$x_t = \frac{1}{2}a_0 + \sum_{k=1}^{\infty} [a_k \cos(k\omega_0 t) + b_k \sin(k\omega_0 t)] \quad (2.5)$$

donde,

$$a_0 = 2X_0 = \frac{2}{\tau_0} \int_{-\tau_0/2}^{\tau_0/2} x(t) dt \quad (2.6)$$

$$a_k = X_k + X_{-k} = \frac{2}{\tau_0} \int_{-\tau_0/2}^{\tau_0/2} x(t) \cos k\omega_0 t dt \quad (2.7)$$

$$b_k = j(X_k + X_{-k}) = \frac{2}{\tau_0} \int_{-\tau_0/2}^{\tau_0/2} x(t) \sin k\omega_0 dt \quad (2.8)$$

donde τ_0 es una constante denominada por el periodo de la señal, el componente sinusoidal de la frecuencia está dado por $w_0 = 2\pi/\tau_0$, y la frecuencia de dicho componente $k\omega_0$ para $k = 2, 3, \dots$ determina cuando se está tratando con armónicos eléctricos[14].

A partir de la transformada de Fourier se derivan también la transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés, *Fast Fourier Transform*), la transformada de Fourier discreta (DFT por sus siglas en inglés, *Discrete Fourier Transform*), y la transformada de tiempo corto de Fourier, (STFT por sus siglas en inglés, *Short Time Fourier Transform*), las cuales son utilizadas en los filtros digitales que expondremos más adelante.

Otra herramienta de utilidad es la transformada de Hilbert, introducida en 1905 por el matemático alemán David Hilbert, la cual es utilizada en procesamiento de señales digitales cuando se requiere generar una versión de una señal $x(nT)$ en la que su espectro de frecuencia esté limitado por el intervalo de Nyquist, cuya utilidad radica en que el espectro de señal por encima del intervalo de Nyquist negativo es un espejo del espectro sobre el intervalo de Nyquist positivo, (es decir, contienen la misma información duplicada) por lo que su eliminación reduce el ancho de banda que se requiere procesar y optimiza el procesamiento de dicha señal[14]. La transformada de Hilbert se puede interpretar como un filtro con entrada $x_r(nT)$, salida $x_i(nT)$ y respuesta de frecuencia $H(e^{j\omega T})$ [14]:

$$X_i(e^{j\omega T}) = H(e^{j\omega T})X_r(e^{j\omega T}) \quad (2.9)$$

donde

$$H(e^{j\omega T}) = \begin{cases} -j & \text{para } 0 < \omega < \omega_s/2 \\ j & \text{para } -\omega_s/2 < \omega < 0 \end{cases} \quad (2.10)$$

En el procesamiento de señales digitales una técnica útil y de sencilla aplicación

para reducir el fenómeno de Gibbs (el comportamiento de las series de Fourier ante un salto de discontinuidad) es el uso de una función de ventana de tiempo discreto. Existen una gran variedad de ventanas que podemos utilizar, tales como ventana rectangular, ventana von Hann, ventana de Blackman, ventana de Kaiser, ventana de Dolph Chebyshev, entre otras, pero para efectos del presente trabajo describiremos únicamente la ventana que utilizamos, que es la ventana de Hamming.

La ventana de Hamming $\omega_H(8)nT$) está dada por la función de coseno alzado[14]:

$$\omega_H(nT) = \begin{cases} \alpha + (1 - \alpha)\cos\frac{2\pi n}{N-1} & \text{si } |n| \leq \frac{N-1}{2} \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (2.11)$$

donde $\alpha = 0.54$, y N es la longitud de la ventana que en el caso de la ventana de Hamming es el único parámetro ajustable.

2.3. Teoría aplicada al procesamiento de señales

2.3.1. Ruido

En mediciones electrofisiológicas como las que se estudian en esta tesis, el ruido puede provenir de muchas fuentes, por ejemplo la instrumentación electrónica, interferencias provenientes de fuentes externas como iluminación, circuitos eléctricos cercanos, vibraciones mecánicas, o puede originarse también durante el proceso de digitalización de datos[18].

Dada una señal de origen Σ entendemos como ruido a cualquier $\Delta\Sigma$ entre la señal percibida y la señal originante. Éste puede provenir de distintas fuentes y tomar distintas formas. Una de las más comunes es la conocida como el ruido Gaussiano, llamado así ya que toma las características de una variable con distribución Gaussiana.

$$g(x) = \frac{1}{\Sigma\sqrt{2\pi}}\exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\Sigma^2}\right) \quad (2.12)$$

El área bajo la distribución Gaussiana representa la probabilidad de que ocurra un evento de ruido de una amplitud particular[18]. Por ello, la media cuadrática es

una herramienta práctica para medir la amplitud del ruido y es una práctica común en ingeniería definir el ruido de pico a pico como 6 veces el valor de la media cuadrática para mantener un margen de error de 0.3 % cuando la distribución sea de tipo Gaussiano. No obstante, no existe una práctica común para definir el valor de pico a pico del ruido, por lo que comúnmente la definición varía entre 5 y 8 veces la media cuadrática[18].

La mayoría de los ruidos aleatorios se caracterizan porque al promediarlos por un tiempo suficientemente largo, la media cuadrática en un ancho de banda específico permanece constante[26]. Debido a la naturaleza aleatoria del ruido, cuando distintas fuentes de ruido afectan una misma medición, los valores de la media cuadrática de cada ruido E_n se suman para generar el ruido total E_T :

$$E_T = \sqrt{E_1^2 + E_2^2 + E_3^2 + E_n^2} \quad (2.13)$$

Lo cual hace que en el caso de tener múltiples fuentes de ruido, si existe alguna fuente de mayor amplitud, ésta dominará el comportamiento del ruido, y determinará en gran parte sus subsecuentes características.

Ruido Cromático

El ruido en muchos casos es por naturaleza aleatorio: se puede medir, pero no se puede predecir su valor en un momento particular[18]. Es por esto que una herramienta útil para la clasificación de diversas fuentes de ruido, es la utilización de la densidad espectral (PSD por sus siglas en inglés, *Power Spectral Density*), en este trabajo consideraremos alguna de estas clasificaciones, que son relevantes al objeto de estudio.

Una de estas clasificaciones es el caso del Ruido blanco, el cual se ve caracterizado por una PSD constante. Un ejemplo de este tipo de ruido, y una de las principales razones por las cuales es extremadamente relevante para este estudio, es el ruido de origen térmico, también llamado Ruido Nyquist cuya PSD es considerada de ruido blanco debido a que no varía su frecuencia[18]. Su valor puede ser dado tanto en voltaje

(Volt²/Hz) como en corriente(Amp²/Hz), y es definido por la siguiente ecuación:

$$S_{tV}^2 = 4kTR \quad (2.14)$$

cuando es voltaje,

y

$$S_{tI}^2 = 4kT/R \quad (2.15)$$

cuando es corriente,

donde k es la Constante de Boltzmann (1.38×10^{-23} J/°K), T es la temperatura en grados Kelvin y R es la resistencia en Ohms[18]. A partir de esta ecuación podemos deducir que el voltaje del ruido térmico es directamente proporcional a la resistencia, y podemos también calcular la varianza y la media cuadrática, ambos valores de utilidad para el análisis del ruido térmico.

Otra familia de ruido cromático que estudiaremos en este trabajo es la del Ruido Rosa, el cual se caracteriza por una PSD que disminuye conforme incrementa la frecuencia, dando pie a que sea conocido también por el nombre de Ruido 1/f.

El origen de este ruido es uno de los más antiguos problemas abiertos de la física, ya que se presenta en todos lados en la naturaleza, está presente en todos los dispositivos activos y en muchos pasivos, y el origen del mismo es todavía un misterio.

El último tipo de ruido que analizaremos debido a su presencia en cualquier registro eléctrico, es el ruido rojo, también conocido como ruido Browniano ya que es producido por movimiento Browniano, este ruido tiene una PSD inversamente proporcional a f^2 , por lo mismo también es conocido como ruido $1/f^2$.

También es relevante mencionar la existencia de algunas fuentes adicionales de ruido, que por su naturaleza no se prestan tanto al análisis mediante simulación, como es el ruido de disparo o ruido "shot", el cual se da cuando se mide una cantidad suficientemente pequeña de partículas eléctricas, al grado que las fluctuaciones de movimiento de dichas partículas se vuelven estadísticamente relevantes. Dichas fluctuaciones de partículas se vuelven relevantes principalmente cuando la corriente

eléctrica pasa por alguna unión ó barrera, como lo puede ser una unión p-n que es la estructura fundamental de muchos componentes eléctricos, entre ellos diodos y transistores. Dado que el componente principal de un amplificador eléctrico suele ser un transistor, en cualquier experimento que utilice amplificadores es indispensable considerar el ruido de disparo. La media cuadrática en Amperes de un ruido de disparo se calcula con la siguiente ecuación:

$$I_d = \sqrt{2qIB} \quad (2.16)$$

Donde q es la carga de la partícula eléctrica utilizada (Que en el caso de electrones $q = 1.6 \times 10^{-19}$ coulomb), y donde I es la corriente directa en amperes de un ancho de banda B [18].

Todos los amplificadores operacionales requieren una corriente baja pero constante en sus terminales de entrada, conocida como corriente de polarización o corriente de bias[26]. Ésta se define como la media de las dos corrientes en las dos terminales de entrada cuando la salida del amplificador es cero[26], es decir, es la base eléctrica sobre la cual se suma la señal que se desea amplificar.

En dispositivos con entrada de transistor bipolar, la corriente de potencia I_b normalmente se encuentra en el rango entre 1 nA y 1 μ A, mientras que en amplificadores operacionales con entrada FET, la corriente de potencia (también conocida como corriente de compuerta) a temperatura ambiente normalmente se encuentra en el rango entre 1 a 10 pA llegando a 0.5 pA en dispositivos especiales[18].

Debido a que muchos capacitores y componentes eléctricos frecuentemente son fabricados materiales dieléctricos, es relevante mencionar también el ruido dieléctrico, el cual realmente es un tipo de ruido térmico producido por la pérdida de energía de este tipo de material. Es útil distinguir el ruido dieléctrico de otros tipos de ruido, puesto que sus características particulares son distintas a otras fuentes de ruido, lo cual facilita su identificación y análisis[11]. Podemos distinguir el ruido dieléctrico puesto que su PSD se incrementa de forma lineal con el incremento de frecuencia y el valor de su media cuadrática es proporcional al ancho de banda del filtro[11]. La

PSD del ruido dieléctrico en Amp^2/Hz se calcula con la siguiente ecuación[11]:

$$S_d^2 = 4kTDC_d(2\pi f) \quad (2.17)$$

Donde C_d es la capacitancia del dieléctrico, D es el factor de disipación, f es la frecuencia en Hz, k es la constante de Boltzman y T es la temperatura absoluta en grados Kelvin.

Por otro lado, la media cuadrática en Amp en un ancho de banda B se determina de la siguiente forma:

$$I_d = \sqrt{4kTDC_dc_2\pi B^2} \quad (2.18)$$

Donde C_d es la capacitancia del dieléctrico, D es el factor de disipación, k es la constante de Boltzman, T es la temperatura absoluta en grados Kelvin, y c_2 es un coeficiente que depende del tipo de filtro utilizado[11].

Para el caso de dieléctricos de menor calidad como el laminado FR-4[40], algunos vidrios ó algunos plásticos termoestables el factor de disipación se encuentra en un rango de 0.01 a 0.1, mientras que en el caso de los dieléctricos sólidos de más calidad como el cuarzo, el zafiro y algunas cerámicas, el factor de disipación suele estar en un rango de 10^{-5} a 10^{-4} [18].

Señales externas como ruido

Por otro lado, existen otras posibles fuentes de ruido que no se comportan de forma aleatoria en absoluto, las cuales se presentan como señales externas que registramos durante nuestra medición, pero que no son parte del objeto de estudio. Estos ruidos pueden también tomar distintas formas, pero para nuestro estudio son de particular importancia:

- Interferencia Electromagnética, la cual puede originarse de cualquier objeto eléctrico que se encuentre dentro de la caja de Faraday durante la realización del experimento así como de cualquier fuente de radio o señal inalámbrica exterior en el caso de tener deficiencias en el aislamiento electromagnético de nuestro

ambiente, y es simplemente un campo electromagnético actuando sobre los instrumentos usados para efectuar el registro, usualmente en los electrodos mismos ya que por su misma naturaleza no es posible aislarlos de este ruido.

- Ruido en Línea, el cual proviene de alguna otra señal que esté presente en la línea de captura, pero sea ajena al objeto de estudio. El ruido mas común de este tipo es conocido como lazo de tierra, que se presenta cuando existen múltiples formas en un circuito eléctrico de llegar a tierra, lo cual forma un bucle conductivo cerrado, que permite que las frecuencias presentes en la transferencia a larga distancia de energía (en el caso de Mexico 60Hz) se vean representadas en nuestra medición.

Sin embargo, podemos tratar a ambos como una señal de frecuencia estacionaria. En nuestro estudio analizaremos explícitamente el lazo de tierra ya que ésta es la forma de ruido que se ha encontrado en previos resultados experimentales, pero es importante aclarar que los hallazgos relacionados a este tipo de ruido pueden ser extendidos a cualquier ruido de frecuencia constante.

2.3.2. Diseño de Filtros

Curiosamente, el término filtro electrónico, más que un sistema de filtrado es un sistema de estimación, llamado así por la analogía que existe con los filtros físicos cuya funcionalidad es también remover fracciones o elementos indeseados de una mezcla de elementos, solo que en el caso de los filtros electrónicos los componentes indeseados son el ruido y otras señales de frecuencias electrónicas. El uso de este concepto fue extendido a partir de las décadas de los 30s cuando Kolmogorov y Wiener usaron por primera vez una estimación estadística de distribuciones probabilísticas para formar una estimación óptima de una señal eléctrica y liberarla del ruido[9]. Debido a que el campo de diseño de filtros es sumamente extenso, nos enfocaremos exclusivamente en las bases teóricas de los filtros que utilizamos para el presente trabajo.

Los sistemas de tiempo discreto pueden clasificarse de acuerdo a la duración de su respuesta de impulso en dos categorías: la respuesta de impulso de duración finita

(FIR por sus siglas en inglés, *finite-duration impulse response*) o en respuesta de impulso de duración infinita (IIR por sus siglas en inglés, *infinite-duration impulse response*)[14]. Para efectos del presente trabajo utilizamos el filtro de FIR para acotar la banda de PLV que se está estudiando, junto con la ventana de Hamming que nos permite seleccionar un intervalo de datos para estudiar.

La respuesta de un filtro FIR a una excitación $x(n)$ está dada por[14]:

$$y(n) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} x(n-m)h(m) \quad (2.19)$$

y dado $h(n) = 0$ para $n < 0$ y $n > N - 1$; y $x(n) = 0$ para $n < 0$ y $n > L - 1$; entonces:

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} x(n-m)h(m) \text{ para } 0 \leq n \leq N + L - 2 \quad (2.20)$$

Para fines de optimización se utiliza la convolución periódica de tiempo-dominio, la cual estipula que si $h(n)$ y $x(n)$ son dos funciones periódicas de tiempo discreto, cada una con un periodo N , con las DFTs $H(k)$ y $X(k)$ respectivamente, entonces la DFT de convolución de tiempo-dominio de $h(n)$ y $x(n)$ está dada por[14]:

$$Y(k) = H(k)X(k) \quad (2.21)$$

Por lo tanto, al aplicar la convolución la ecuación resulta:

$$y(n) = IDFT^{-1}[H(k)X(k)] \quad (2.22)$$

donde IDFT es la inversa de la DFT. Por lo tanto una señal arbitraria de duración finita puede procesarse con este método con el siguiente algoritmo[14]:

1. Computar las DFTs de $h(n)$ y $x(n)$ utilizando un algoritmo FFT (Transformada rápida de Fourier).
2. Computar el producto $H(k)X(k)$ para $k=0,1,\dots$
3. Computar las IDFTs de $Y(k)$ utilizando un algoritmo FFT.

Aunque utilizamos el filtro FIR previamente mencionado para seleccionar la frecuencia a analizar según el método propuesto por Praneeth et. al.[38], también utilizamos el filtro de Chebyshev como un segundo método de filtrado con fines comparativos.

Filtro de Chebyshev	
LP	$K = K_0$
HP	$K = K \frac{1}{K_0}$
BP si $K_C < K_B$	$K = \begin{cases} K_1 & \text{si } K_C \geq K_B \\ K_2 & \text{si } K_C < K_B \end{cases}$
BS si $K_C < K_B$	$K = \begin{cases} \frac{1}{K_2} & \text{si } K_C \geq K_B \\ \frac{1}{K_1} & \text{si } K_C < K_B \end{cases}$
$n \leq \frac{\cosh^{-1}\sqrt{D}}{\cosh^{-1}(1/K)}$	$D = \frac{10^{0.1A_\alpha - 1}}{10^{0.1A_\rho - 1}}$
$\omega_p = 1$	

Tabla 2.1: Filtro de Chebyshev[14]

El filtro de Chebyshev normalizado consiste en[14]:

$$\begin{aligned}
 A_N(\omega) &= 10\log[1 + \sigma^2 T_n^2(\omega)] \\
 \text{donde } T_n(\omega) &= \cosh(ncosh^{-1}\omega) \\
 \text{para } \omega_\rho &\leq \omega < \infty \\
 \text{con } \sigma^2 &= 10^{A_\rho} - 1 \\
 \text{y } \omega_\rho &= 1
 \end{aligned} \tag{2.23}$$

Para $\omega = \omega_a$

$$A_N(\omega_a) = A_a = 10\log\{1 + (10^{0.1A_\rho} - 1)[\cosh(ncosh^{-1}\omega_a)]^2\} \tag{2.24}$$

ó

$$\omega_a = \cosh\left(\frac{1}{n}\cosh^{-1}\sqrt{D}\right) \quad (2.25)$$

por lo que de las dos ecuaciones anteriores obtenemos:

$$\frac{\omega_\rho}{\omega_a} = \frac{1}{\cosh\left(\frac{1}{n}\cosh^{-1}\sqrt{D}\right)} \geq K \quad (2.26)$$

donde K está dado en términos de las constantes K_0 , K_1 , y K_2 según la Tabla 2.1[14].

2.3.3. Nota sobre filtrado por estimadores

Previo al análisis del método de filtrado de Kalman, resulta útil mencionar las principales variables así como la notación comúnmente utilizada para describirlas, la cual podemos observar en la Tabla 2.2 Asimismo, cabe mencionar que existen tres tipos de estimadores generalmente aplicados al problema de control lineal cuadrático gaussiano (LGQ por sus siglas en inglés, y que cualquiera de ellos puede ser utilizado con el método de filtrado de Kalman[9]:

1. *Predictores* que usan observaciones estrictamente previas al tiempo en que el estado del sistema dinámico se estima: $t_{obs} < t_{est}$.
2. *Filtros* que usan observaciones hasta el momento e incluyendo el momento del tiempo en que el estado del sistema dinámico se estima: $t_{obs} \leq t_{est}$.
3. *Suavizadores (Smoother)* que usan observaciones más allá del momento del tiempo en que el estado del sistema dinámico se estima: $t_{obs} > t_{est}$.

Y para propósitos de análisis sensibles al tiempo, es necesaria la utilización un suavizador, para mantener la precisión temporal necesaria para estos análisis.

2.3.4. El Filtro de Kalman

El filtro de Kalman, descubierto en 1960 por el ingeniero eléctrico y matemático húngaro Rudolph Kalman, es uno de los estimadores más útiles que existen hoy en

día, con aplicaciones en un amplio rango de disciplinas desde procesos de manufactura hasta diseño aeronáutico. El filtro de Kalman es definido como un estimador del problema lineal cuadrático, el cual consiste en estimar el estado instantáneo de un sistema dinámico lineal perturbado por ruido blanco, y cuya estimación se logra a través de mediciones relacionadas linealmente a dicho estado, pero corrompidas por ruido blanco[9].

Históricamente, se atribuye a Carl Friederich Gauss el descubrimiento del primero método de estimación en 1795 con su famoso método de mínimos cuadrados:

$$H^T H \hat{x} = H^T z \quad (2.27)$$

donde \hat{x} es el valor estimado con un error de estimación $H\hat{x} - z$, y H^T se define como una matriz de ecuaciones $(h_n) (x_n) = z_n$ transpuesta de la siguiente forma:

$$H^T = \begin{bmatrix} h_{11} & h_{21} & h_{31} & \dots & h_{m1} \\ h_{12} & h_{22} & h_{32} & \dots & h_{m2} \\ h_{13} & h_{23} & h_{33} & \dots & h_{m3} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ h_{1n} & h_{2n} & h_{3n} & \dots & h_{mn} \end{bmatrix} \quad (2.28)$$

Casi 9 décadas más tarde, Jorgen Pedersen Gram replantearía esta misma ecuación en el llamado problema de mínimos cuadrados lineales de Gram, el cual tiene como solución $\hat{x} = (H^T H)^{-1} H^T z$ cuando la matriz no singular (llamada Matriz de Gram) es $G = H^T H$. La matriz de Gramm es utilizada para definir la matriz de observabilidad, que es la determinabilidad única de una serie de variables desconocidas a partir de una serie de restricciones expresadas en forma de ecuación como funciones de las variables desconocidas. Se determina que las variables son observables cuando sus valores pueden ser determinables de forma única a partir de las restricciones, y en caso contrario, son no observables[9].

Menos de 50 años más tarde, durante los primeros años de la segunda guerra mundial, el matemático Norbert Wiener derivó la solución para el error de predicción

del mínimo cuadrático en términos de las funciones de autocorrelación entre la señal y el ruido. Wiener trabajaba en el desarrollo de un sistema de control automatizado para dirigir el fuego antiaéreo mediante información proveniente de radares, la cual estaba plagada de ruido. Su solución esta formada por un operador integral que puede ser sintetizado con circuitos análogos, ya sea mediante ciertas restricciones en la regularidad de las funciones de autocorrelación, ó sus transformaciones de Fourier. El filtro de Wiener comenzó a ser utilizado por ingenieros a partir de su divulgación en los años 40s y fue el antecedente directo del filtro de Kalman. La idea original de Kalman fue aplicar la noción de variables de estado al filtro de Wiener, utilizando ecuaciones diferenciales para representar tanto fenómenos determinísticos como aleatorios[9].

Variables y Notación Matemática del filtro de Kalman	
Notación	Definición
F ó A	Matriz de coeficiente dinámica de la ecuación diferencial lineal continua que define al sistema dinámico
G ó I ó B	Matriz de acoplamiento entre el ruido aleatorio de proceso y el estado del sistema dinámico lineal
H ó M ó C	Matriz de medición de sensibilidad, que define la relación lineal entre el estado del sistema dinámico y las mediciones que pueden hacerse.
\bar{K} ó Δ ó K	Matriz de ganancia de Kalman
P	Matriz de covarianza de la incertidumbre de estimación del estado
Q	Matriz de covarianza de ruido de proceso en las dinámicas del estado de sistema
R ó 0	Matriz de covarianza de incertidumbre observacional (medida)
x ó $\frac{x}{x}$	Vector de estado del sistema dinámico lineal
z ó y	Vector de los valores medidos (Valor de la medición)
Φ ó θ	Matriz de transición de estado de un sistema dinámico lineal discreto
w	Ruido del proceso
u	Entrada de control
v	Medición de ruido
x_k ó $x[k]$	El componente número k del vector x ó de una secuencia de vectores
\hat{x} ó E(x)	Un valor estimado de x.
$\hat{x}_k(-)$ ó $\hat{x}_{k k-1}$ ó \hat{x}_{k-}	Estimación a priori de x_k , condicionada en todas las mediciones anteriores excepto aquella en el tiempo t_k
$\hat{x}_k(+)$ ó $\hat{x}_{k k}$ ó \hat{x}_{k+}	Estimación a posteriori de x, condicionada a todas las medidas disponibles en un tiempo t_k
\dot{x} ó x_t ó dx/dt	Derivada de x con respecto al tiempo t

Tabla 2.2: Variables y Notación Matemática del filtro de Kalman[9]

Modelos Matemáticos de Sistemas Dinámicos		
	Continuos	Discretos
Tiempo Invariante		
Lineal	$x(t) = Fx(t) + Cu(t)$	$x_k = \theta x_{k-1} + \Gamma u_{k-1}$
General	$x(t) = f(x(t), u(t))$	$x_k = f(x_{k-1}, u_{k-1})$
Tiempo Variante		
Lineal	$x(t) = F(t)x(t) + C(t)u(t)$	$x_k = \theta_{k.1}x_{k-1} + \Gamma u_{k-1}u_{k-1}$
General	$x(t) = f(t, x(t), u(t))$	$x_k = f(k, x_{k-1}, u_{k-1})$

Tabla 2.3: Modelos Matemáticos de Sistemas Dinámicos [9]

Existen varias formas de aplicar el filtro de Kalman, en base a los distintos modelos de sistemas dinámicos, tal como podemos apreciar en la Tabla 2.3. El filtro de Kalman puede aplicarse a dos casos de estado, el caso de tiempo discreto y el caso de tiempo continuo. Dado que el tiempo continuo es un supuesto abstracto, imposible de medir en un ambiente experimental, nos enfocaremos únicamente en el caso de estado para tiempo discreto, para el que se determina un sistema de ecuaciones con un estado x_k y un valor medido z_k :

$$x_k = A_{k-1}x_{k-1} + B_{k-1}u_{k-1} + w_{k-1}z_k = H_k x_k + v_k \quad (2.29)$$

(Consultar la tabla 2.2 para definición de variables)

El filtro de Kalman funciona mediante un algoritmo recursivo que intercala fases de predicción con fases de corrección, las cuales podemos ver en la Tabla 2.4. Esto se traduce a un algoritmo computacional a través del siguiente procedimiento de cuatro pasos[9]:

1. Computar $P_k(-)$ utilizando $P_{k-1}(+)$, Φ_{k-1} , y Q_{k-1} .
2. Computar \bar{K}_k utilizando $P_k(-)$ (computado en el primer paso), H_k , y R_k .
3. Computar $P_k(+)$ utilizando \bar{K}_k (computado en el segundo paso) y $P_k(-)$ (del primer paso).
4. Computar los valores sucesivos de $\hat{x}_k(+)$ recursivamente utilizando los valores computados de \bar{K}_k (del tercer paso) $P_k(+)$ utilizando \bar{K}_k (computado en el segundo paso) y $P_k(-)$ (del tercer paso), dada la estimación inicial \hat{x}_0 , y la información de entrada z_k .

Ecuaciones de Filtro de Kalman para Estado de Tiempo Discreto	
Modelo Inicial	
Modelo de Sistema Dinámico	$x_k = \phi_{k-1}x_{k-1} + w_{k-1}$ $w_k \sim \mathcal{N}(0, R_k)$
Modelo de Medición	$z_k = H_k x_k + v_k$ $v_k \sim \mathcal{N}(0, r_k)$
Condiciones Iniciales	$E(x_0) = \hat{x}_0$ $E(\hat{x}_0 \hat{x}_0^t) = P_0$
Suposición de Independencia	$E(w_k v_j^T) = 0 \text{ para } k \neq j$
Fase de Predicción	
Extrapolación de Estimación de Estado	$\hat{x}_k(-) = \Phi_{k-1} P_{k-1}(+) \Phi_{k-1}^T + Q_{k-1}$
Extrapolación de Error de Covarianza	$P_k(-) = \Phi_{k-1} P_{k-1}(+) \Phi_{k-1}^T + Q_{k-1}$
Fase de Corrección / Optimización	
Actualización de Estimación de Estado de Observación	$\hat{x}_k(+) = \hat{x}_k(-) + \bar{K}_k [z_k - H_k \hat{x}_k(-)]$
Actualización de Error de Covarianza	$P_k(+) = [I - \bar{K}_k H_k] P_k(-)$
Matriz de ganancia de Kalman	$\bar{K}_k = P_k(-) H_k^T [H_k P_k(-) H_k^T + R_k]^{-1}$

Tabla 2.4: Ecuaciones de Filtro de Kalman para Estado de Tiempo Discreto [9]

Capítulo 3

Métodos

3.1. Descripción de Método de Análisis de Ruido por Simulación

El método utilizado consiste en simular una serie de señales de ruido y aplicarla a dos LFPs que consideramos confiables, para analizar los efectos de error en el PLV que se genera en dichos LFPs. Posteriormente este análisis de filtrado de ruido lo podremos aplicar a los resultados de mediciones experimentales para mejorar la calidad de las señales obtenidas. El método que se propone consiste en 8 pasos:

1. **Datos Iniciales.** Se toma una serie de datos de LFPs de una fuente confiable que para efectos de este trabajo denominaremos LFP de referencia.
2. **Cálculo de PLV Basal.** Se calcula el valor de acoplamiento de fase a partir del LFP de referencia.
3. **Simulación de Ruido.** Se genera una simulación en la que aplicamos al LFP de referencia 4 fuentes distintas de ruido, generándose una serie de LFPs simulados con un error intencionalmente introducido, que denominaremos LFP contaminado.
4. **Cálculo de PLV Contaminado.** Se calcula el PLV a partir de los LFPs contaminados, generándose una serie de PLVs con distintos márgenes de error intencionalmente introducidos.

5. **Análisis de PLV Contaminado vs PLV Basal.** Se analizan los efectos de cada simulación de error en cada PLV simulado, comparando el PLV contaminado con el PLV basal.
6. **Filtrado de Ruido.** Se aplica una serie de filtros al LFP contaminado, generándose una serie de LFPs que denominaremos LFP filtrado.
7. **Cálculo de PLV Filtrado.** Se hace un segundo cálculo de PLV pero esta vez utilizando los LFPs filtrados.
8. **Análisis comparativo de PLV filtrado.** Se analizan los efectos de cada simulación de error en cada PLV simulado, comparando el PLV contaminado, el PLV filtrado y el PLV basal con el objetivo de generar un análisis comparativo de los distintos casos analizados y proponer un método para la disminución del error introducido por ruido.

Una vez concluido este proceso, se propondrá un método de análisis y se aplicará a un análisis de registros *in vivo* descritos en la sección 4.2 del presente capítulo.

3.1.1. Delimitación de alcances en Simulación de LFPs

Es imperativo para el análisis del efecto del ruido sobre nuestra métrica el tener una fuente de datos de buena calidad (libre de ruido), para poder determinar con un buen nivel de confianza que el delta en el PLV de la señal simulada sea solamente originada por el error introducido intencionalmente para propósitos del estudio, es por este motivo que se buscó inicialmente utilizar una simulación como nuestro objeto inicial de análisis.

Una buena estrategia para la simulación del comportamiento de señales LFP es el uso de modelos de redes de integración y disparo con fugas (LIF por sus siglas en inglés, *Leaky Integrate and Fire*), como es el caso propuesto por A. Mazzoni[31] et. al., ó por E. Hagen[31] et. al., estos métodos realizan una simulación exhaustiva de una red neuronal, y por lo tanto están diseñados para cómputo en sistemas de alto rendimiento que exceden la capacidad física del presente trabajo.

Por este motivo se decidió acotar la simulación del presente trabajo únicamente

a los procesos de simulación de ruido, utilizando como señal de referencia bases de datos experimentales obtenidos por fuentes aceptadas como confiables por la comunidad científica, específicamente para este trabajo utilizamos una serie de registros realizados por Benjamin Blankertz et. al.[19], que han sido utilizados para clasificación automatizada de EEGs, en la cuarta competencia de Interfaz Cerebro-Computadora (BCI IV por sus siglas en inglés, *Brain Computer Interface IV*).

3.1.2. Cálculo de PLV

Para el cálculo del PLV basal, utilizamos el método de Praneeth[38], con una ligera modificación en el método de selección de ventanas para optimizar el cálculo de fase instantánea dependiendo de la frecuencia que está siendo analizada. Véase apéndice .1.

3.1.3. Simulación de Ruido

Ruido en Línea

Los ruidos en línea mas comunes en un entorno de laboratorio son el lazo de tierra (GL por sus siglas en inglés, *Ground Loop*) y las señales electromagnéticas ajenas al objeto de estudio tales como ondas de radio.

Dado que el ruido en línea es una medición ambiental esperaríamos que esté presente para ambas líneas de forma equivalente. Por lo tanto este ruido al ser simulado será agregado a cada LFP por igual. Para la simulación de ruido en la línea de tipo lazo de tierra utilizaremos una onda sinusoidal de θ Hz donde θ está determinado por la frecuencia de la corriente alterna de la red eléctrica local, y que para nuestro propósito $\theta = 60$. El segundo tipo de ruido en línea, que a diferencia del lazo de tierra no necesariamente es una señal periódica, puede ser simulado utilizando cualquier registro previo de radio o señales similares.

Ruido de Color

Dado que el ruido de color es completamente aleatorio y se diferencia en base a su densidad espectral de potencia, se encuentra presente en cualquier registro eléctrico, sin importar qué tan bien aislado esté el sistema. Para nuestros propósitos consideraremos el ruido blanco, el ruido rosa ó ruido $1/f$ y el ruido rojo ó browniano.

El ruido blanco está definido por su función de densidad espectral constante, por lo tanto puede ser simulado simplemente por un proceso estocástico con distribución Gaussiana normal. Esto se puede simular mediante el uso de un generador de variables aleatorias normal.

Existen múltiples métodos de simulación tanto de ruido rosa como de ruido browniano, pero para acotar los métodos utilizados en este trabajo, generaremos ambos utilizando la misma estrategia que consiste en la generación de ruido blanco, seguida de la descomposición temporal de este ruido mediante una transformada rápida de Fourier (FFT por sus siglas en inglés, *Fast Fourier Transform*), que consiste en una manipulación de la PSD de cada uno de estos ruidos para que cumplan respectivamente con las densidades características de los mismos.

$$PSD = 1/f \quad - \quad \text{para ruido Rosa} \quad (3.1)$$

$$PSD = 1/f^2 \quad - \quad \text{para ruido Browniano} \quad (3.2)$$

Y una posterior FFT inversa (IFFT) para obtener el ruido modificado con la PSD deseada.

Los mecanismos mediante los cuales se alcanzan estas PSD, en una señal de ruido discreta, manteniendo $\mu = 0$ y $\sigma = 1$, este procedimiento se puede ver en la figura 3.1 descrito en mayor detalle en el artículo de Hristo, Z[37].

3.1.4. Filtrado de Ruido

Existen múltiples estrategias de filtrado, pero en este trabajo nos enfocaremos en dos familias muy diversas de filtros. La primera de ellas es la de filtros paso de

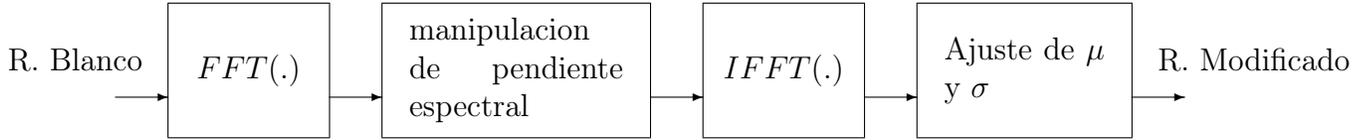


Figura 3.1: Algoritmo propuesto por Hristo, Z. para la generación de ruido de color, mediante el procesamiento espectral de una señal de ruido blanco

banda, de la cual realizaremos dos implementaciones con distintas características. Éstos están diseñados para disminuir o atenuar la aportación que hacen a la señal frecuencias fuera de la banda de interés, y se pueden utilizar para separar fuentes de ruido con perfiles espectrales muy delimitados, que no intersecten con las frecuencias de interés para el estudio, como es el caso de algunas señales externas como el lazo de tierra.

La otra familia de filtros que estudiaremos será la de filtrado mediante el uso de estimadores lineales cuadráticos, como es el caso del suavizador de Kalman, estos filtros actúan mediante la estimación de la señal de ruido, y su posterior extracción, y por lo tanto pueden tener un problema de desplazamiento temporal de la señal, detalle que tendremos que mantener presente durante el diseño del filtro, y tomar medidas para mitigar este problema.

Filtros de paso de banda

Los filtros que compararemos serán dos filtros de paso de banda, el primero de ellos es el mas utilizado en la obtención de PLV, y consta de un filtro de Respuesta Finita al Impulso (FIR por sus siglas en inglés, *Finite Impulse Response*) de orden:

$$n = \left\lceil \frac{4fs}{fr} \right\rceil + 1 \quad (3.3)$$

Donde fs es la frecuencia de registro y fr es la frecuencia que esta siendo analizada. Este filtro utiliza una ventana de Hamming para efectuar el filtrado.

El otro filtro que consideraremos aquí sera un filtro de Respuesta Infinita al Im-

pulso (IIR por sus siglas en inglés, *Infinite Impulse Response*), específicamente utilizaremos un filtro Chebyshev Tipo I, ya que este minimiza la diferencia absoluta entre la respuesta ideal y real en toda la banda deseada.

Suavizador de Kalman

Buscando atender a las características particulares de este problema, es necesario para que nuestro filtro tenga buen rendimiento, que consideremos la variación en el tiempo de los parámetros que lo determinan, es por esto que la version del suavizador de Kalman propuesta por Nguyen et. al.(2009), que aplica un alisador de Kalman como método de filtrado al análisis de potencial local de campo (LFPs), tiene una formulación idónea para nuestro problema.

Sin embargo, el algoritmo descrito en dicho artículo muestra dos grandes problemas, que impidieron la implementación inmediata del mismo, el primero de estos siendo que en su formulación tiene un problema de dimensionalidad, y el segundo siendo que al compensar de forma directa por este problema, el algoritmo se vuelve numéricamente inestable, lo cual imposibilita su utilización en nuestro estudio. Y por lo tanto fue necesario utilizar una version un poco menos sofisticada del suavizador de Kalman, mediante el uso de un algoritmo de maximización de esperanza[16], el cual busca sucesivamente aproximar parámetros desconocidos de un modelo de Markov oculto, mediante el uso de una función de verosimilitud para los datos filtrados.

No obstante lo anterior, el enfoque del método propuesto por Nguyen et. al. es en teoría una mejor herramienta para el filtrado en nuestro caso particular, y por lo tanto lo discutiremos aquí, para facilitar algún futuro trabajo que pueda lidiar con los problemas previamente mencionados.

La estructura del filtro que se elija puede afectar en gran medida los resultados de cualquier serie de tiempo, y el suavizador de Kalman presenta ventajas importantes tales como el gran acervo de conocimientos tanto teóricos como prácticos existente, ó su capacidad para reducir los retrasos de estimación que suelen suceder con filtrados adaptativos[22]. El proceso implementado por Nguyen et. al. (2009) consiste en 5 pasos:

1. Determinar el espectro de banda de interés, reducir la muestra de datos y pasar el filtro entre \tilde{f}_1 y \tilde{f}_2 para obtener $y_{BP}(n)$.
2. Computar la señal con amplitud demodulada $y_{AD}(n)$, normalizando $y_{BP}(n)$ con respectiva envoltura de amplitud $m(n)$, la cual se computa utilizando una transformada de Hilbert.
3. Correr el algoritmo de suavizador de Kalman con amplitud demodulada (AD-KS por sus siglas en inglés, *Amplitude-Demodulated Kalman Smoother*) en $y_{AD}(n)$ y obtener el residual $\epsilon(n)$ y los coeficientes de autoregresión (AR) de tiempo variable, $A(n)$.
4. Confirmar que el error residual $\epsilon(n)$ se aproxima al ruido blanco, utilizando la prueba de Ljung-Box-Pierce. Si la prueba falla, reajustar los parámetros de filtro de paso de banda, reajustar la varianza de estado del AD-KS ó disminuir el tamaño de observación para análisis de ventana.
5. Convertir los coeficientes estimados de AR, $A(n)$ en estimados de Frecuencia instantánea (FI).

El método parte de dos funciones de tiempo: la frecuencia instantánea (FI) y la amplitud instantánea (AI). La FI es parametrizada a partir de un modelo de autoregresión y posteriormente se deriva el KS para adaptar el modelo de autoregresión a través del tiempo, que describe cómo estimar FI y AI[22].

Nguyen et. al.(2009) parten de un proceso sinusoidal modulado en amplitud y frecuencia expresado en tiempo discreto como:

$$y(n) = m(n)\sin(2\pi f(n)) \quad (3.4)$$

donde $m(n)$ es la amplitud de envoltura ó señal de AI, y $f(n)$ es la frecuencia que varía con el tiempo [22].

Para que $f(n)$ sea una función capaz de reflejar una medición de LFP los autores formulan una ecuación donde las observaciones de tiempo discreto $y(n)$ son reflejadas como un intervalo de muestreo Δt [22]:

$$fm(n) \equiv df(t)/dt|_{t=n\Delta} \approx \Delta f(n)/\Delta t \quad (3.5)$$

Si consideramos que $y(n)$ es la señal de interés que buscamos estudiar, requerimos generar una representación compleja que nos permita estimar $m(n)$, para lo cual es de utilidad una transformación de Hilbert de dicha señal $Hy(n)$. Dicha transformación convierte una oscilación sobre el eje real en una señal en el plano complejo, $\xi(n) = y(n) + i \cdot Hy(n)$, donde el *modulus*, $m(n) = |\xi(n)| = |y(n) + i \cdot Hy(n)|$ es la amplitud de envoltura (AI) de la señal y la fase es *argumento*, $\theta(n) = \text{arctan}(\xi_{\text{imag}}(n)/\xi_{\text{real}}(n))$ [22].

Para la estimación de frecuencias, el modelo de Nguyen et. al. (2009) asume que el flujo de datos proviene de un electrodo, que la densidad espectral (PSD) es constante a través del tiempo y genera un modelo autoregresivo (AR) univariado estático. En el intervalo de observación $t \in (0, T]$, donde el tiempo sea discretizado de forma que el índice de tiempo discreto n obedezca a la ecuación de muestreo de intervalos $t = n\Delta$, donde la frecuencia de muestreo sea $f_s = 1/\Delta$, el índice de tiempo discreto más grande sea $J = T/\Delta$, $y(n)$ sea la señal de LFP medida, $v(n)$ sea la medición Gaussiana de ruido blanco con media cero con varianza θ_v^2 y el operador x^* denote el valor complejo conjugado de x , entonces el modelo autoregresivo de orden p , $AR(p)$ es definido por[22]:

$$y(n) = \sum_{k=1}^p a_k y(n-k) + v(n) \quad (3.6)$$

y sus funciones de transformación z y densidad espectral (PSD) respectivas son definidas por[22]:

$$Y(z) = V(z)/(1 - \sum_{k=1}^p a_k z^{-k}), \quad (3.7)$$

$$S(z) \equiv E[Y(z)Y^*(z)] = \sigma_v^2 / [(1 - \sum_{k=1}^p a_k z^{-k})(1 - \sum_{k=1}^p a_k^* z^{-k})] \quad (3.8)$$

Aunque algunos métodos de estimación asumen que a_k es fija a través del tiempo, el estudio de oscilaciones cerebrales requiere un método que permita la variación tem-

poral de modo que $a_k \rightarrow a_k(n)$. Para ello podemos utilizar el suavizador de Kalman como un estimador Bayesiano secuencial que optimiza los coeficientes del modelo AR dadas ciertas observaciones incrementales de datos con variabilidad Gaussiana,[22] cuya derivación en un modelo autoregresivo de tiempo variable (TVAR por sus siglas en inglés, *Time Varying AutoRegression*) explicamos a continuación:

$$x(n) = x(n-1) + w(n) \quad (3.9)$$

$$y(n) = C(n)x(n) + v(n) \quad (3.10)$$

Donde $x(n) = [a_1(n), \dots, a_p(n)]^T$ es la variable de estado que corresponde a los coeficientes de AR en un tiempo discreto n , $C(n) = [y(n-1), \dots, y(n-p)]$ es el vector de transformación de observación, $w(n)$ es el ruido de transición con una covarianza $\Sigma_w = I^{p \times p} \sigma_w^2$, y $v(n)$ es el ruido de la observación con covarianza σ_v^2 . Se utiliza la forma diagonal de Σ_w ya que es un supuesto que permite a los coeficientes AR evolucionar independientemente, y a la vez simplifica el algoritmo al reducir la cantidad de parámetros. Dados los valores de σ_w^2 , σ_v^2 , p , y los datos $y(n)$, el suavizador de Kalman estima la variable $x(n)$ para cada punto de tiempo discreto en el intervalo observado $n \in [1, J]$ Las ecuaciones de predicción de un paso usan información del pasado para predecir las variables de estado y sus estadísticas asumiendo un camino aleatorio Gaussiano de media cero[22].

$$x(n|n-1) = x(n-1|n-1), \quad (3.11)$$

$$\Sigma_x(n|n-1) = \Sigma_x(n-1|n-1) + I^{p \times p} \sigma_w^2, \quad (3.12)$$

$$y(n|n-1) = C(n)x(n|n-1), \quad (3.13)$$

$$\sigma_y^2(n|n-1) = C(n)\Sigma_x(n|n-1)C(n)^T + \sigma_v^2, \quad (3.14)$$

La ganancia de Kalman $K(n)$ escala el factor de innovación $y(n) - y(n|n-1)$, de forma que $x(n|n)$ es el estimador de mínimos cuadrados:

$$K(n) = \Sigma_x(n|n-1)C(n)^T \sigma_y^2(n|n-1)^{-1}, \quad (3.15)$$

$$x(n|n) = x(n|n-1) + K(n)(y(n) - y(n|n-1)), \quad (3.16)$$

$$\Sigma_x(n|n) = \Sigma_x(n|n-1) - K(n)\sigma_y^2(n|n-1)K(n)^T \quad (3.17)$$

Dado que esta forma de suavizador de Kalman utiliza solo observaciones pasadas y presentes para estimar el estado de $x(n)$, se puede llegar a generar una respuesta retrasada, la cual se compensa utilizando un KS, el cual funciona generando un paso adicional de suavizado que reduce los retrasos y disminuye la varianza de las estimaciones de estado. La estimación de KS inicia con un algoritmo de avance-retroceso donde $x(n|n)$ se computa de $n = 1$ a $n = J$ y posteriormente de $n = J - 1$ a $n = 1$:

$$x(n-1|J) = x(n-1|n-1) + G(n-1)(x(n|J) - x(n|n-1)), \quad (3.18)$$

$$G(n-1) = \Sigma_x(n-1|n-1)[\Sigma_x(n|n-1)]^{-1} \quad (3.19)$$

De los coeficientes estimados de AR suavizados (smoothed AR coefficient estimates) $x(n|J) = [a_1(n|J), \dots, a_p(n|J)]^T$, los componentes dominantes de la frecuencia de señal pueden ser estimados en el tiempo n . Si la frecuencia correspondiente a la oscilación k es $f_k(n|J)$ para $1 \leq k \leq p/2$ y p es par, resolvemos para la frecuencia instantánea (FI), $f_k(n|J)$ de la siguiente forma:

$$(1 - \sum_{k=1}^p a_k(n|J)z^{-k}) = \prod_{k=1}^p (1 - \alpha_k(n|J)z^{-1}), \quad (3.20)$$

$$\alpha_k(n|J) = r_k(n|J)e^{-i\omega_k(n|J)}, \quad (3.21)$$

$$\hat{f}_k(n|J) = \frac{f_s}{2\pi} |w_k(n|J)| \quad (3.22)$$

En el caso donde los polos son conjugados complejos, $\alpha_i(n|J)$, para $i \neq k$ y $1 \leq i, k \leq p$, el TVAR contiene $p/2$ osciladores. La fase compleja de los polos $\alpha_k(n|J)$ es la magnitud del polo, $w_k(n|J)$ es la fase del polo en el plano complejo, y f_s es la frecuencia de muestreo de la señal observada. Si se elige un p impar, al menos un polo debe ser real, pero en general es más apropiado elegir un p par para señales de banda de alta frecuencia[22].

La modulación de frecuencia (FM) se define como derivada de FI y se computa tomando la derivada aproximada de $f(n|J)$

$$\hat{f}m(n|J) \approx \frac{\hat{f}(n|J) - \hat{f}(n-1|J)}{\Delta} \quad (3.23)$$

Para un proceso $AR(p)$ Nguyen et. al. (2009) proponen los siguientes parámetros de inicialización para el suavizador de Kalman: $n_0 = p+1$ y $C(n_0) = [y(p), \dots, y(2), y(1)]$; las matrices de estado inicial $x(n_0|n_0)$ y covarianza de estado $\Sigma_x(n_0|n_0)$, se inicializan con las ecuaciones Yule-Walker; la varianza de observación inicial σ_v^2 , se determina computando la varianza de la diferencia temporal del LFP: $\sigma_v^2 \approx \text{var}(y_{AD}(n) - y_{AD}(n-1))$; y finalmente recomiendan que la varianza de estado de transición quede en un rango $0.001\sigma_v^2 \leq \sigma_w^2 \leq 0.1\sigma_v^2$

Aunque normalmente la ganancia de Kalman (KG por sus siglas en inglés, *Kalman Gain*) es un valor independiente a las observaciones, el método propuesto por Nguyen et. al. (2009) expresa la KG en términos de las observaciones, lo cual implica que se genere una tendencia acumulable en cada recursión del proceso especialmente notoria en señales de alta frecuencia. Para corregir esto, Nguyen et. al. (2009) proponen el uso de la transformada de Hilbert como demodulador de amplitud que corrige esta tendencia acumulable al generar una varianza consistente con las estadísticas observadas en el punto n :

$$y_{AD}(n) = y(n)/m(n), \quad (3.24)$$

donde $m(n)$ es el modulus de la transformada de Hilbert.

3.2. Métodos a Registros Experimentales

3.2.1. Sujetos Experimentales

Los sujetos utilizados para la parte experimental del presente trabajo son ratas macho de la cepa Wistar (250g-300g) proporcionados por el bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, que cumple con la norma NOM-062-ZOO-1999 “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio”, los cuales fueron alojados en un cuarto con ventilación controlada (temperatura a 22°C), agua y comida *ad libitum* con la excepción del ayuno de 12 horas previas al registro, y ciclo luz/obscuridad de 12 horas (encendido de luces de 7:00 a 19:00 hrs.). Los registros experimentales se realizaron de acuerdo a las guías para el cuidado y uso de mamíferos en Investigación en Neurociencias, editada por el National Research Council[8], y fueron conducidos durante la fase diurna del día (9:00 a 18:00 hrs.).

3.2.2. Procedimiento Quirúrgico

La inducción a anestesia general se ejecutó con una mezcla de clorhidrato de ketamina (60 mg/kg) y xilacina (5 mg/kg; Pisa Agropecuaria). En cada roedor se realizó la sujeción de la cabeza utilizando un marco estereotáxico (David Kopf Instruments), se colocó dos barras, una en cada canal auditivo externo y la barra de incisivos se colocó a -3.3 mm. La temperatura corporal se mantuvo a 37°C utilizando un controlador de temperatura CMA/150 (CMA/Microdialysis).

A continuación se realizó una incisión de piel en la zona del cráneo en dirección rostro-caudal y se sostuvo la piel y el músculo con ganchos para dejar expuesto el cráneo. Se buscó como punto de referencia la intersección de suturas Bregma, utilizando un microscopio esterotáxico marca Carl Zeiss. Se colocaron cánulas de acero inoxidable bilaterales de 46mm de diámetro externo (C315G, Plastics One) que fueron dirigidas a CeA en las coordenadas anteroposterior (AP) de 1.7mm, lateral-medial

(LM) de $\pm 4.2\text{mm}$ de Bregma, y dorso-ventral (DV) - 7.7mm de la superficie del cráneo, todo de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (1986). Las cánulas guiadas fueron fijadas con tornillos de acero inoxidable y cemento acrílico dental (Laboratorios Arias) y sellados con una cánula ficticia ó *dummy cannulae*(C315DC, Plastics One). Para prevenir infecciones se administró Estreptobezetazil V-Fortificado (Fort Dodge Animal Health Laboratories).

Se permitieron 7 días de recuperación de la cirugía y la anestesia, tiempo durante el cual los sujetos fueron alojados en jaulas individuales para evitar cualquier daño a las cánulas, y los roedores fueron manipulados una vez al día (5 min.) por 4 o 3 días para las pruebas de Shock-Probe Burying y Light Dark Box, respectivamente.

3.2.3. Registro In-Vivo

Para el registro de LFP *in-vivo* se utilizó electrodos fabricados con capilares de vidrio borosilicado con microfilamento de 1.65 mm de diámetro externo y 0.86mm de diámetro interno (Sutter Instruments), con una resistencia de entre $8\text{ M}\omega$ - $15\text{ M}\omega$, según datos del fabricante. Se llenó con solución salina fisiológica los electrodos y posteriormente se les impregnó con marcador lipofílico fluorescente DiI (Sigma-Aldrich) con el objetivo de poder verificar de forma posterior la posición exacta del electrodo. Se utilizó un microposicionador (Kopff) para colocar dos electrodos en CA1 del hipocampo dorsal y ventral. La señal de LFP medida por los electrodos fue amplificada primero por un cabezal o headstage (Npi electronic GmbH) y posteriormente por un módulo de amplificación ELC-01MX (Npi electronic GmbH). Tras el proceso de amplificación, la señal fue dividida en dos señales. Una fue enviada a un circuito amplificador diferencial con filtro analógico DPA-2FX (Npi electronic GmbH) entre 0.3 Hz y 300 Hz para registro de LFP, y la otra señal fue enviada a otro módulo DPA-2FX (Npi electronic GmbH) entre 300 Hz y 3000 Hz para el registro de actividad unitaria. La digitalización de la señal de LFP se realizó a 1 kHz y la digitalización de la señal de registro de actividad unitaria se realizó a 20 kHz . Finalmente se almacenó en sweeps o ‘barridas de datos’ de 500 ms .

Capítulo 4

Resultados

4.1. Datos Iniciales

Como datos iniciales escogimos un set de registros de EEG, registrados originalmente por Benjamin Blankertz et. al.[19], estos datos han sido utilizados para propósitos de una competencia de interfaz Cerebro-Máquina y por lo tanto han sido limpiados para permitir la mejor funcionalidad para distintos métodos de análisis, haciéndolos muy adecuados para nuestro propósito.

Usaremos para representar estos datos su presentación como serie de tiempo, así como su descomposición mediante STFT, pondremos como ejemplo los registros para F5 y F3, véase la figura 4.1.

4.2. Cálculo de PLV Basal

Existe gran variación en el acoplamiento de fase para cada par de registros, pero para propósitos de este trabajo continuaremos mostrando los datos correspondientes a F3 y F5, por su proximidad topológica y su relativamente alto acoplamiento, el cual puede verse en la figura 4.2:

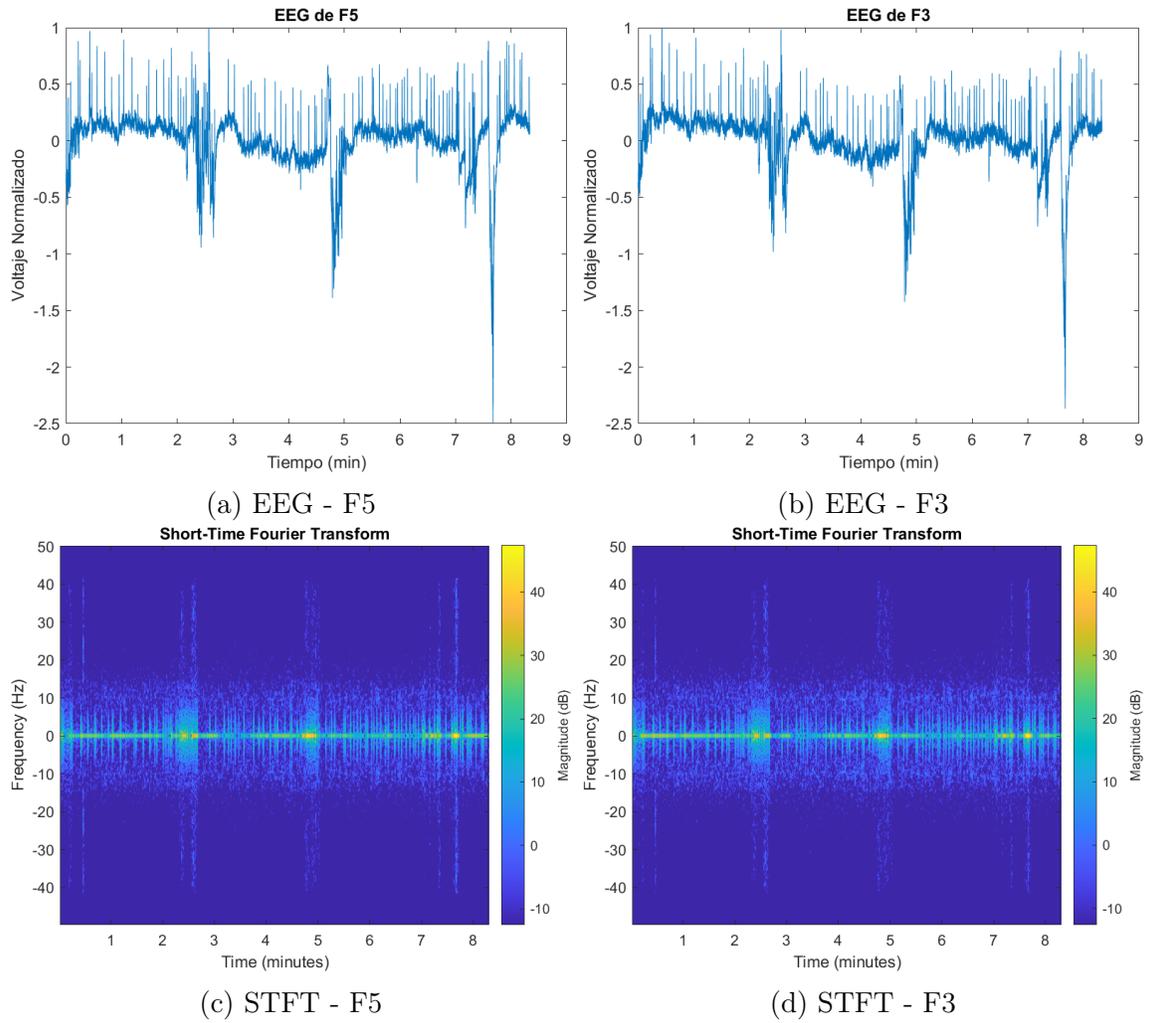


Figura 4.1: Señales originales, así como descomposición mediante transformada de Fourier de corto tiempo (STFT), correspondientes a registros de F3 y F5 de EEG

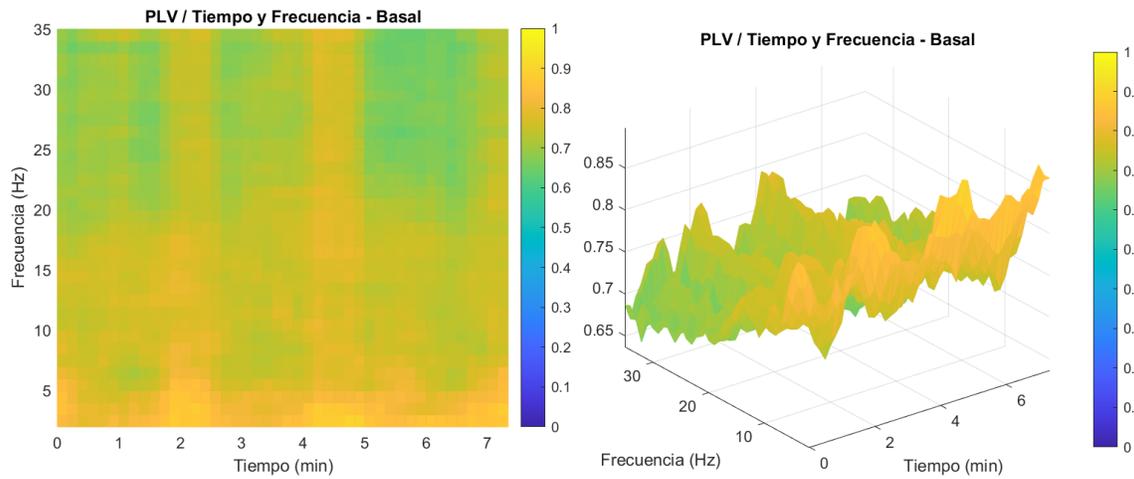


Figura 4.2: Acoplamiento de fase de señales de referencia

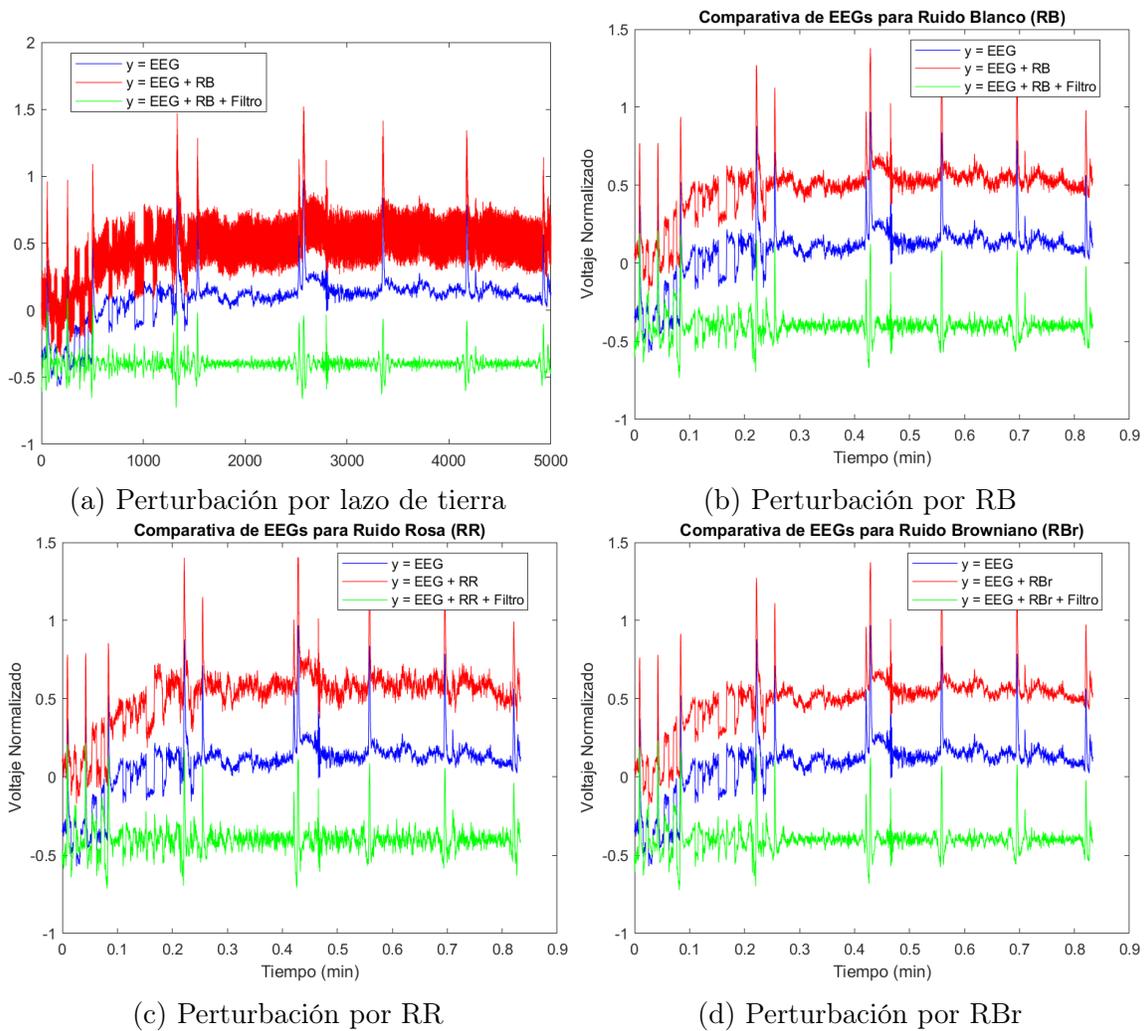


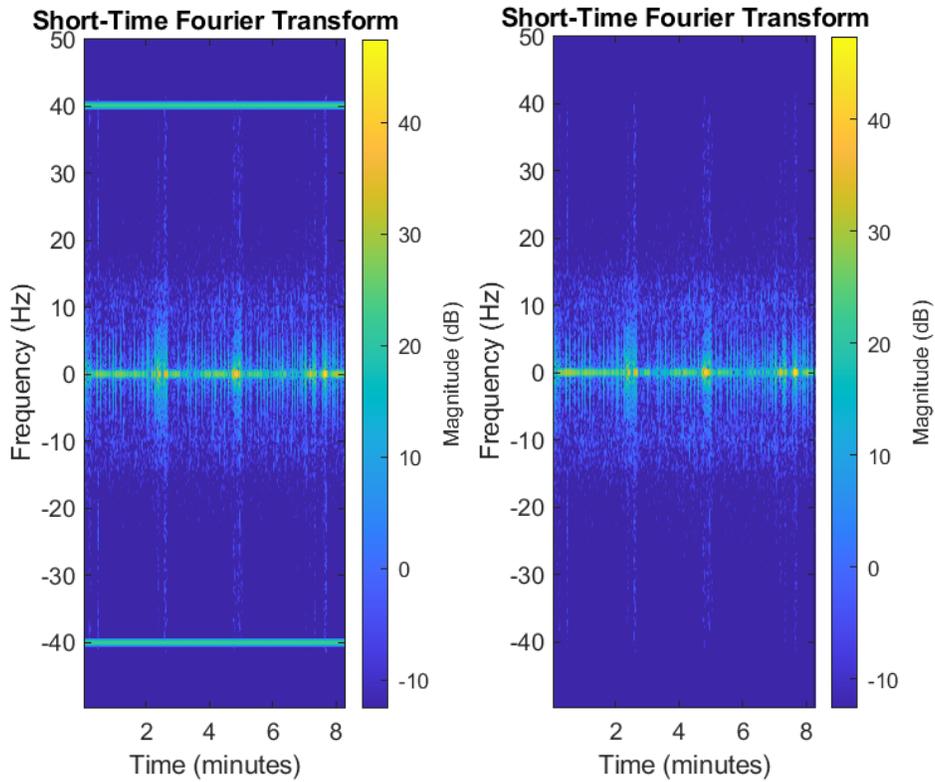
Figura 4.3: EEG F5 después de modificar la señal con ruido y posterior filtrado de paso de bandas

4.3. Simulación de Ruido y sus efectos

En esta sección analizaremos uno por uno los efectos que tiene cada tipo de ruido sobre el PLV de las señales perturbadas, se puede observar los cambios que causan sobre la señal misma las distintas fuentes de ruido en la figura 4.3.

4.3.1. Lazo de Tierra (GL)

El lazo de tierra tiene un efecto muy especial en la descomposición mediante STFT, debido a su origen como una señal sinusoidal, esto se puede observar en la figura 4.4



(a) STFT de f_5 después de ser perturbada mediante lazo de tierra (b) STFT de la señal perturbada después de ser filtrada

Figura 4.4: STFT relacionados con lazo de tierra

donde mostramos el efecto de un lazo de tierra a 60Hz, sin embargo, por la misma naturaleza del análisis de PLV, la magnitud del efecto que tiene este ruido sobre el acoplamiento de fase depende directamente de la interacción entre las frecuencias en interés y la frecuencia de la señal de ruido o sus armónicos.

Como puede verse en la figura 4.5 esto solamente comienza a ser un problema si buscamos estudiar frecuencias mayores a 30 Hz, y por lo tanto no tiene un efecto significativo en la mayor parte de las frecuencias de interés para este estudio (2-35Hz), ya que estas son las frecuencias correspondientes a los ritmos Alpha (8-13Hz) y Beta (13-35Hz), que son los más frecuentemente utilizados en estudios de conectividad.

Podemos ver con mayor detalle la interacción de estas frecuencias en la figura 4.6, en la cual analizamos los efectos agregados de cada frecuencia de ruido sobre el acoplamiento de fase de nuestras señales. Es de interés notar que la longitud de

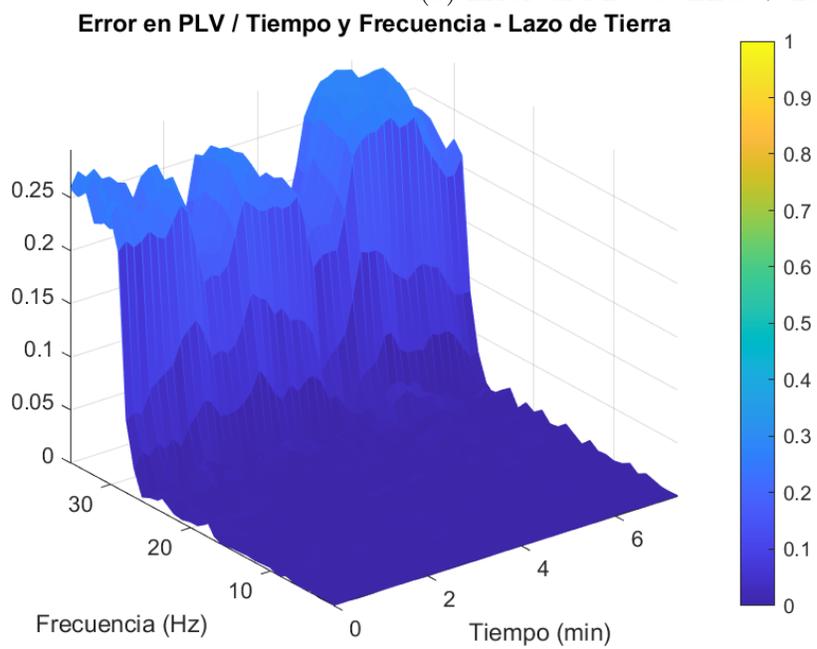
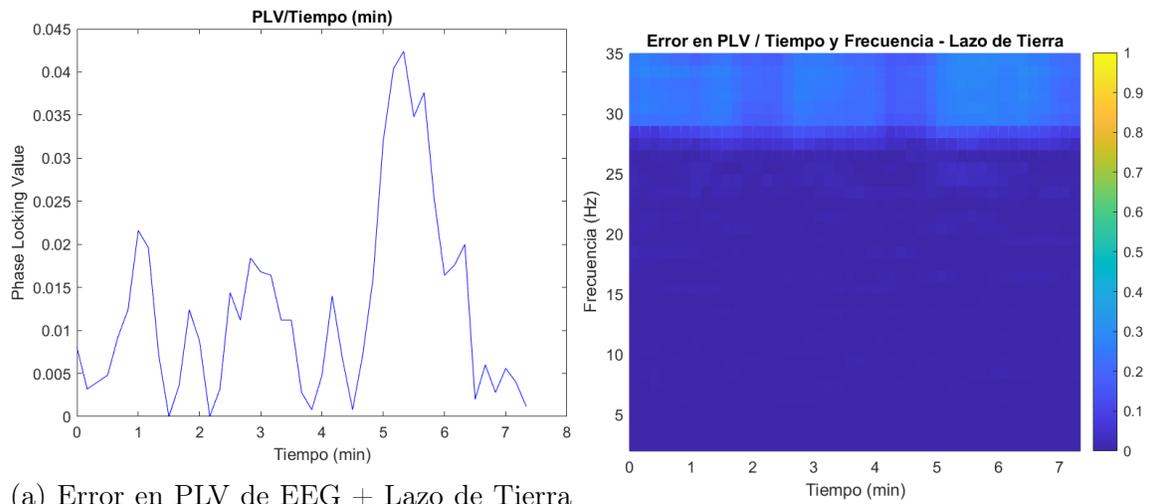
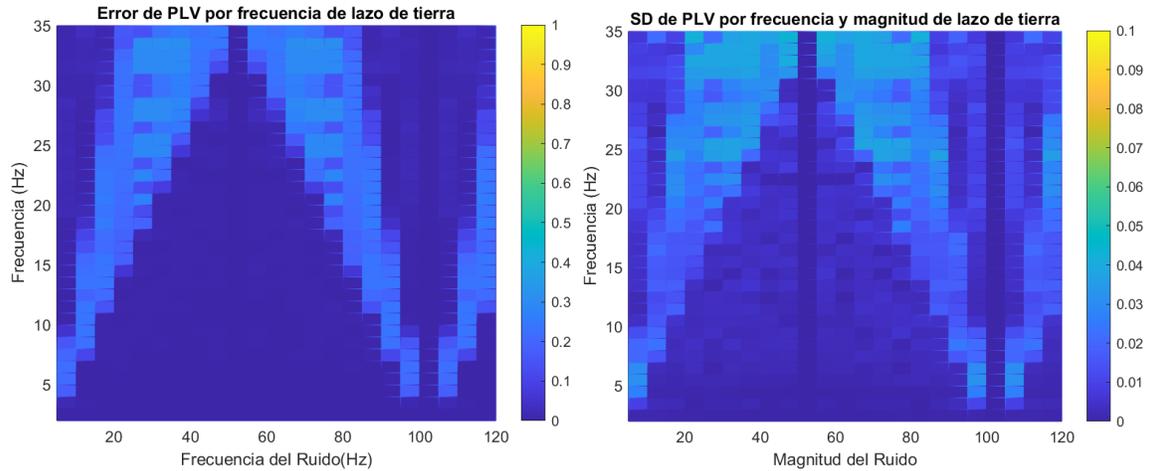


Figura 4.5: Error en PLV después de modificar la señal con lazo de tierra



(a) Agregado del Error en PLV de EEG + (b) Desviación Estándar del Error en PLV de Lazo de Tierra EEG + Lazo de Tierra

Figura 4.6: Efecto de un lazo de tierra en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales

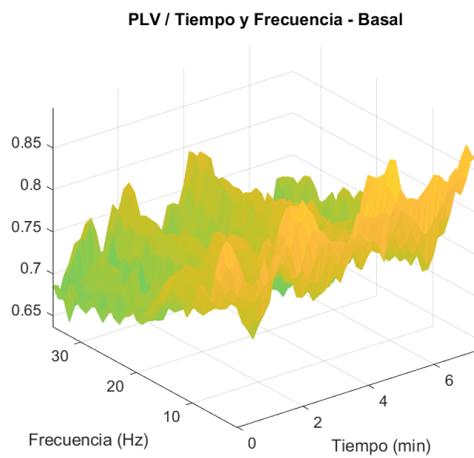
las bandas que se observan en dicha gráfica depende de la relativa magnitud de las frecuencias.

Es importante notar también que cuando un lazo de tierra si tiene efecto sobre el PLV de las señales, este efecto es proporcional a la magnitud relativa del ruido a la magnitud de la señal original, y siempre actúa aumentando el acoplamiento de las señales, dado que actúa en ambas al mismo tiempo por su misma naturaleza.

4.3.2. Ruido Blanco

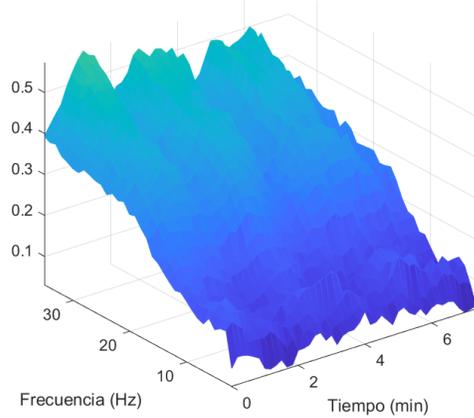
El efecto que tiene el ruido blanco sobre el PLV, así como en los otros ruidos de color que estudiamos, suele ser un decremento del mismo, y por lo tanto no debería causar una lectura artificial de mayor acoplamiento. Evidencia de esto se puede ver en las comparativas del efecto del ruido cuando éste perturba a las señales (F5,F3) y cuando perturba las señales (F5, P4) que tienen un acoplamiento basal mucho menor, véase la figura 4.7.

También resulta importante notar que en contraste al efecto que tiene un Lazo de Tierra, el ruido blanco interactúa con la frecuencia de registro, y afecta al PLV de forma proporcional a la relación entre la frecuencia sobre la que se analiza el PLV y

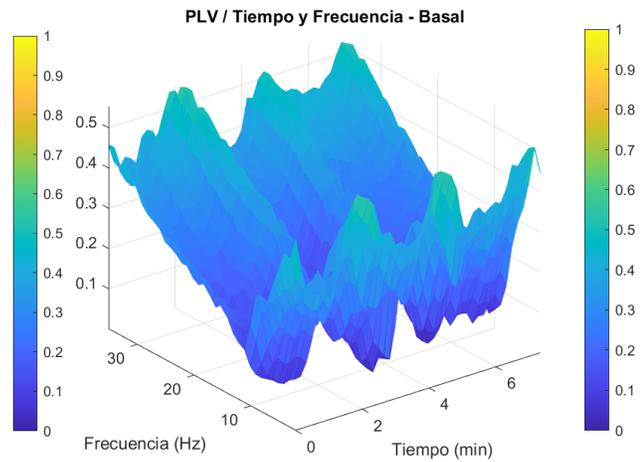


(a) PLV - F5-F3

Error en PLV / Tiempo y Frecuencia - Ruido Blanco

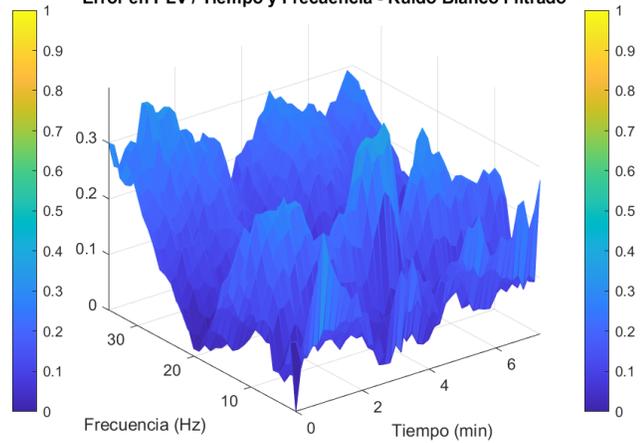


(c) Error en PLV, F5-F3, por RB



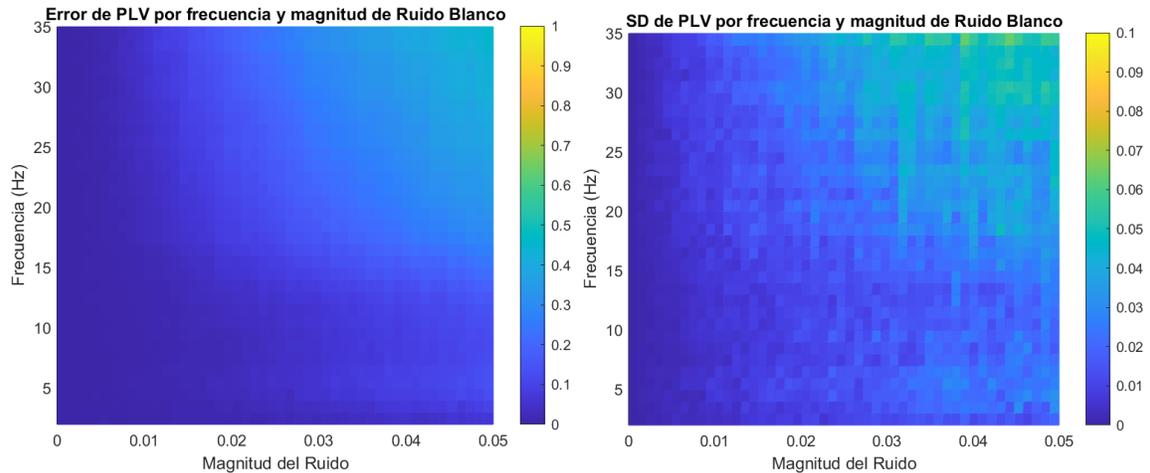
(b) PLV - F5-P4

Error en PLV / Tiempo y Frecuencia - Ruido Blanco Filtrado



(d) Error en PLV, F5-P4, por RB

Figura 4.7: Comparativa del efecto del ruido blanco dependiendo del acoplamiento basal



(a) Agregado del Error en PLV de EEG + (b) Desviación Estándar del Error en PLV de Ruido Blanco EEG + Ruido Blanco

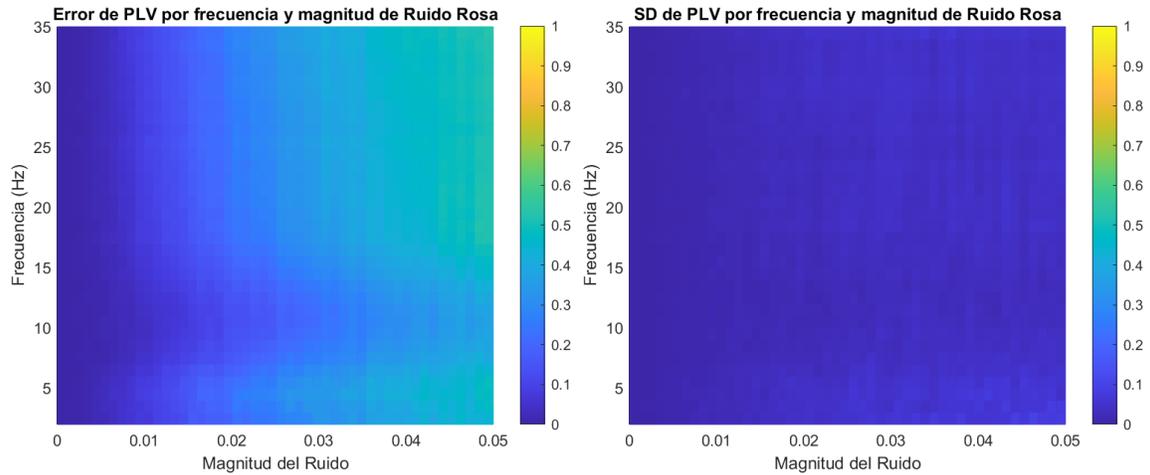
Figura 4.8: Efecto del ruido blanco en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales

la frecuencia a la que se efectuó el registro, como se puede ver en la figura 4.8.

4.3.3. Ruido Rosa

El ruido rosa se comporta de una forma muy similar al ruido blanco para frecuencias mayores, dando indicadores de que la medición es altamente sensible a error en estas frecuencias. Pero podemos ver además que el ruido rosa provoca un error significativo en las frecuencias más bajas, esto era de esperarse debido a su distribución espectral, la cual es mayor para frecuencias bajas, por su naturaleza $1/f$. Resulta interesante también la presencia de una delgada banda alrededor de 10 Hz donde disminuye el efecto que el ruido rosa tiene sobre el PLV, esto se puede observar claramente en la comparativa mostrada en la figura 4.9.

De la misma forma que el ruido blanco, el ruido rosa tiene una marcada tendencia a disminuir el acoplamiento de las señales, ya que actúa de forma independiente sobre cada una de ellas.



(a) Agregado del Error en PLV de EEG + (b) Desviación Estándar del Error en PLV de Ruido Rosa EEG + Ruido Rosa

Figura 4.9: Efecto del ruido rosa en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales

4.3.4. Ruido Browniano

Para nuestra sorpresa, el ruido browniano no causa un efecto significativo en el análisis de PLV, esto se puede observar en la figura 4.10. Una peculiaridad de este ruido, es que es necesario aumentar por dos ordenes de magnitud para ver un cambio significativo comparable con el efecto que tienen tanto el ruido rosa como el blanco.

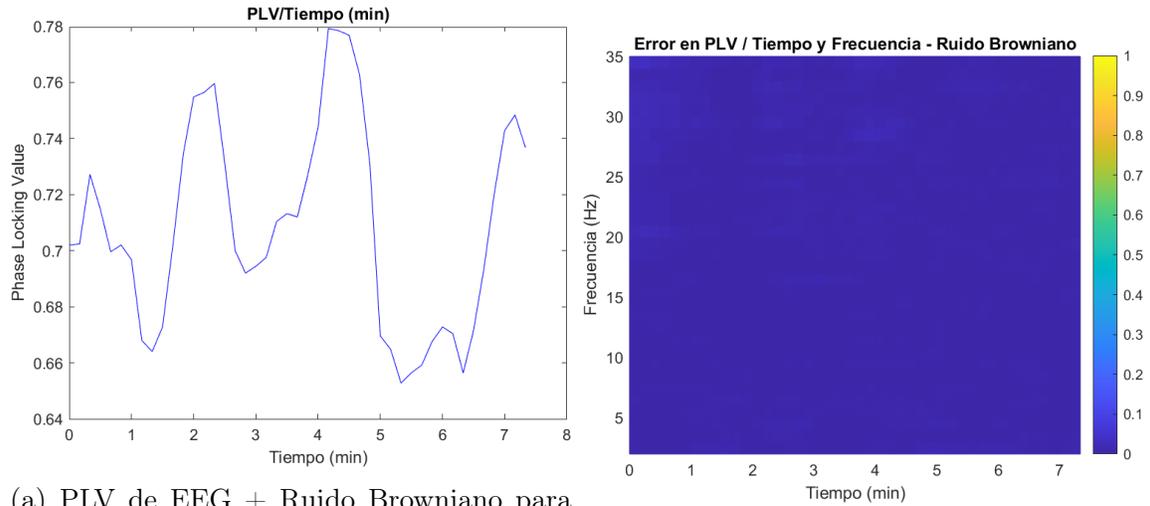
4.4. Filtrado de ruido

En esta sección analizaremos los resultados de la aplicación de técnicas de filtrado, para cada fuente de ruido.

4.4.1. Efecto del filtrado sobre un lazo de tierra

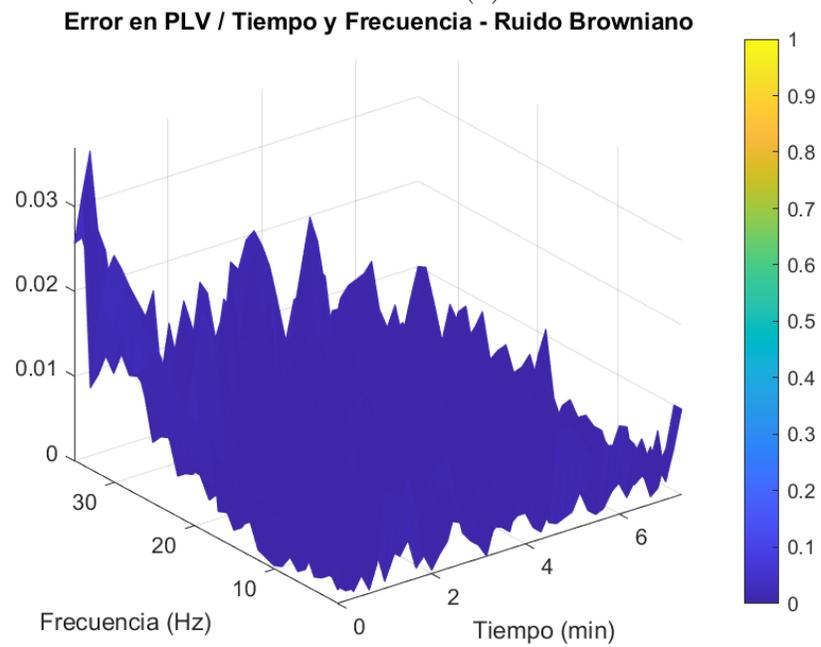
Por la naturaleza del ruido de lazo de tierra, no esperaríamos ver mucha diferencia en la señal al filtrar este ruido a través de un filtro mediante estimadores, ya que el estimador no tiene forma alguna de distinguir el LFP del ruido generado por el lazo de tierra.

Sin embargo, en este caso resulta muy útil la utilización de un filtro de paso de



(a) PLV de EEG + Ruido Browniano para 25Hz

(b) PLV de EEG + Ruido Browniano



(c) PLV de EEG + Ruido Browniano

Figura 4.10: PLV después de modificar la señal con ruido Browniano

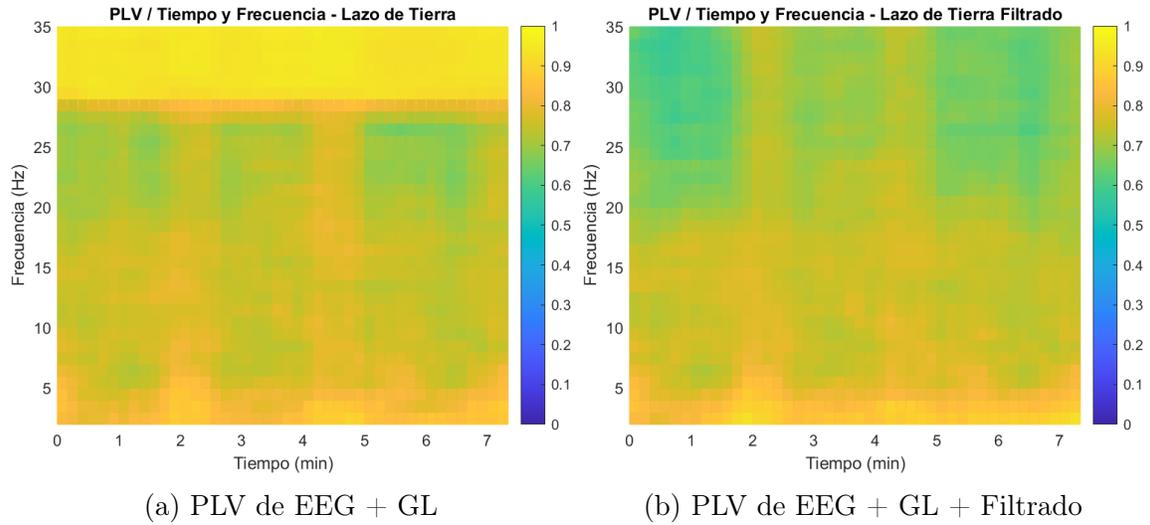


Figura 4.11: Error en PLV después de modificar la señal con Lazo de Tierra

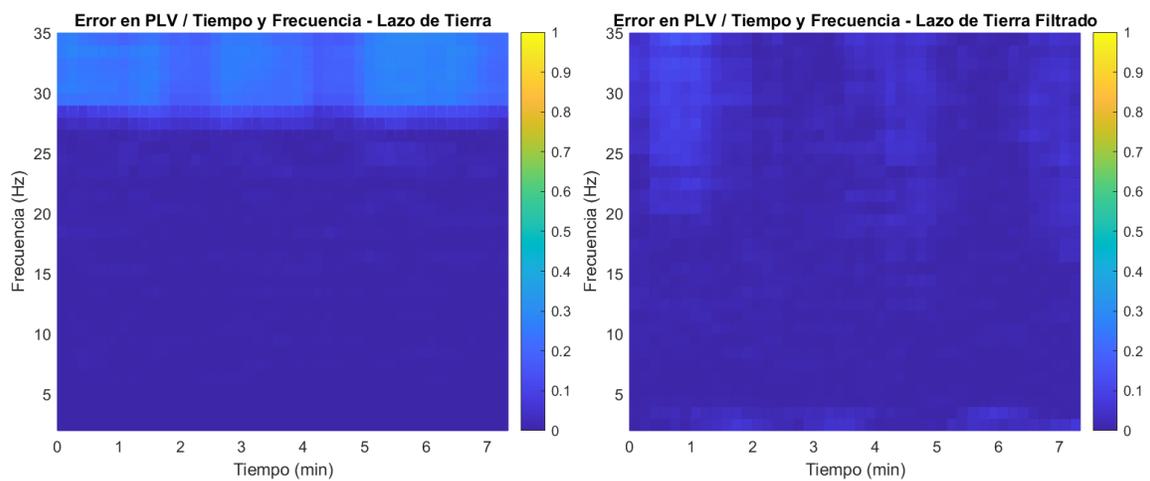
bandas, y podemos ver evidencia de esto en la figura 4.4, en la cual se muestra en (a) el STFT de una señal perturbada mediante la introducción de una onda sinusoidal a 60Hz, y posteriormente en (b) podemos ver el STFT después de limpiarlo mediante el uso del filtro Chebyshev Tipo I.

Al estudiar los efectos de este ruido sobre el PLV específicamente, podemos comparar los efectos de la utilización exclusiva de un filtro FIR con ventana de Hamming, con el resultado de la implementación de un filtro Chebyshev Tipo I, y en las figuras 4.11-4.13 se puede ver claramente que para este caso los efectos del filtrado recuperan la mayor parte de la medición de acoplamiento que se perdió durante la introducción del ruido.

4.4.2. Efecto del filtrado sobre ruido de color

El proceso de ajuste del suavizador de Kalman es computacionalmente muy costoso, y por lo tanto se realizó el análisis sobre una muestra de tiempo menor a la utilizada en el resto de los resultados. El efecto que este filtro tiene sobre el ruido blanco y el ruido rosa es muy similar, y por lo tanto solamente mostraremos aquí explícitamente nuestro análisis del efecto del filtro sobre el ruido blanco.

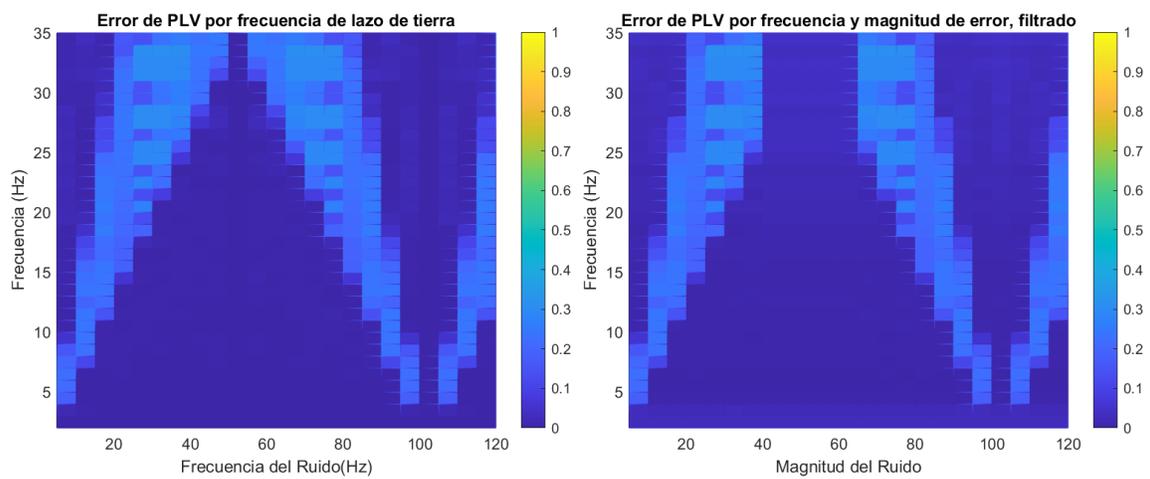
Podemos observar en la figura 4.14, que el efecto del suavizador de Kalman es



(a) Error en PLV por GL

(b) Error en PLV por GL + Filtrado

Figura 4.12: Error en PLV de las señales con GL y posterior filtrado



(a) Error en PLV por GL

(b) Error en PLV por GL + Filtrado

Figura 4.13: Agregado del error en PLV de las señales con GL y posterior filtrado

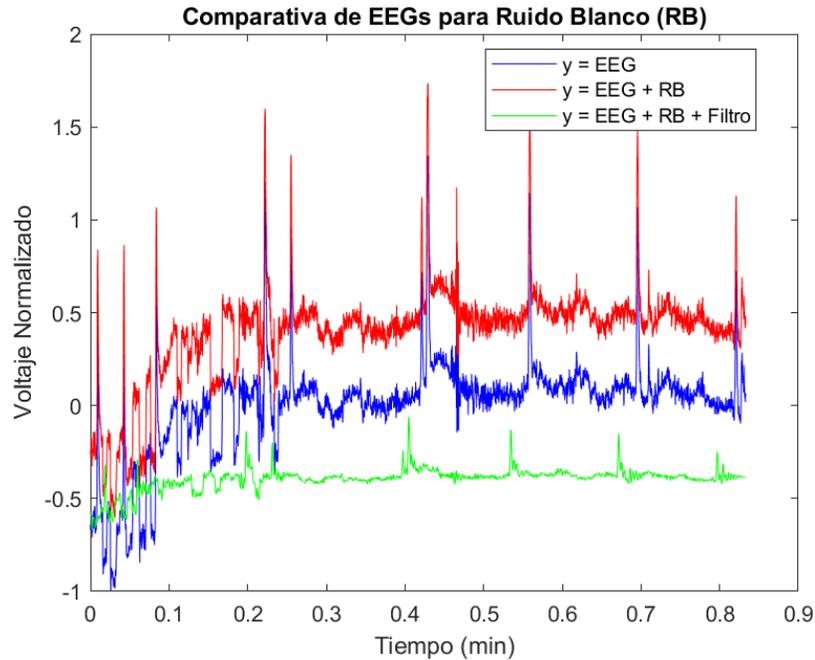


Figura 4.14: EEG de F5, Ruido Blanco y su interacción con el suavizador de Kalman

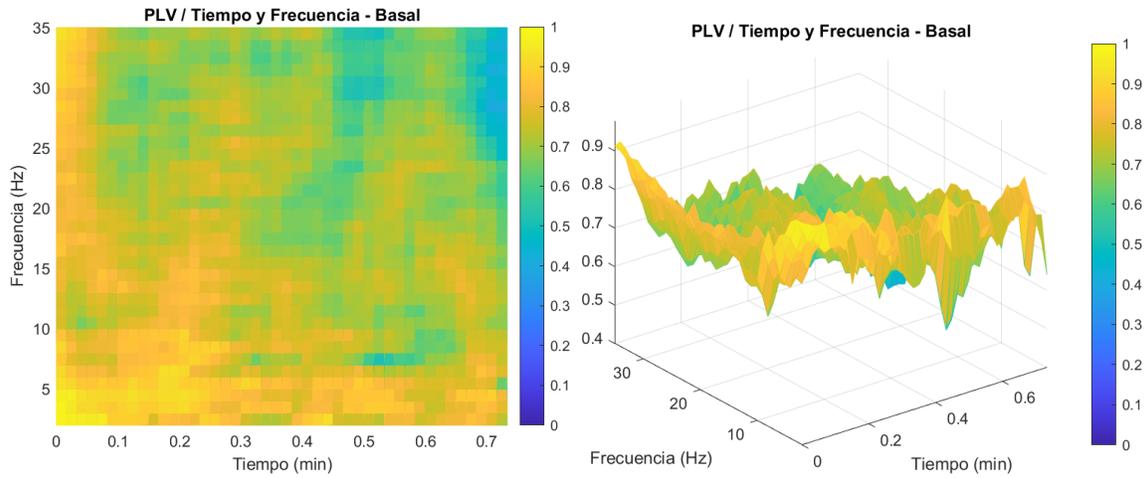
altamente variable con respecto al tiempo, esto se debe a que, como fue mencionado previamente, utilizamos una versión del filtro que asume invarianza sobre el tiempo, y por lo tanto, al ajustar el modelo, solamente fue posible conseguir buenos resultados en algunos periodos de tiempo, que se acercaban más al modelo ajustado.

Una vez que observamos los efectos que tiene este filtrado sobre el PLV, mostrados en la figura 4.15, es aún más claro este efecto, ya que en ciertos periodos de tiempo podemos ver que el error en el PLV se disminuye en gran medida, mientras que en otros tiempos, el error se exagera. También resulta interesante la presencia de dos bandas, a 5Hz y a 10Hz, en los cuales esta particular implementación del suavizador de Kalman generó un error en el PLV mucho mayor que el generado por el mismo ruido.

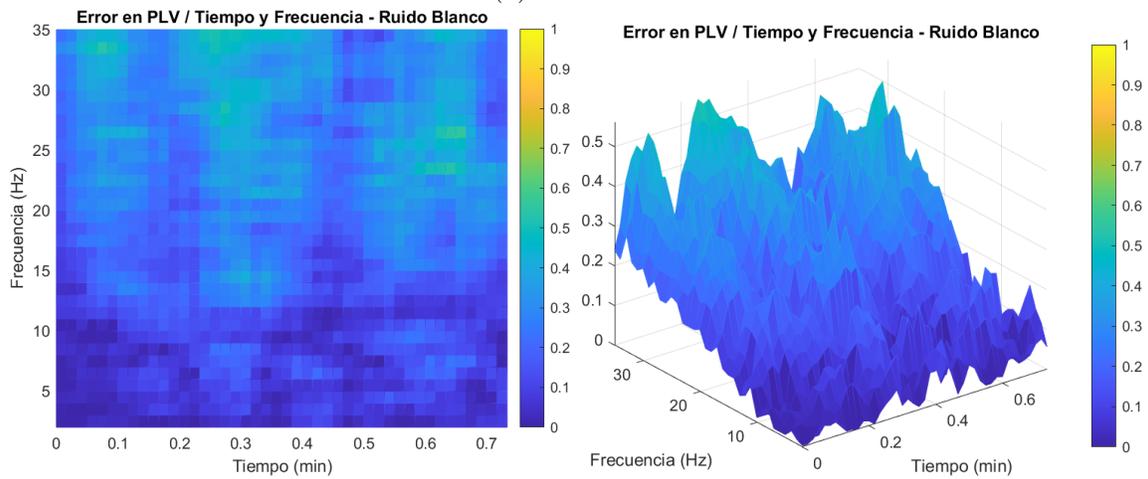
4.5. Efecto de filtros sobre una señal sin ruido

En esta sección mostraremos el cambio en el PLV causado por las estrategias de filtrado en ausencia de un error que filtrar.

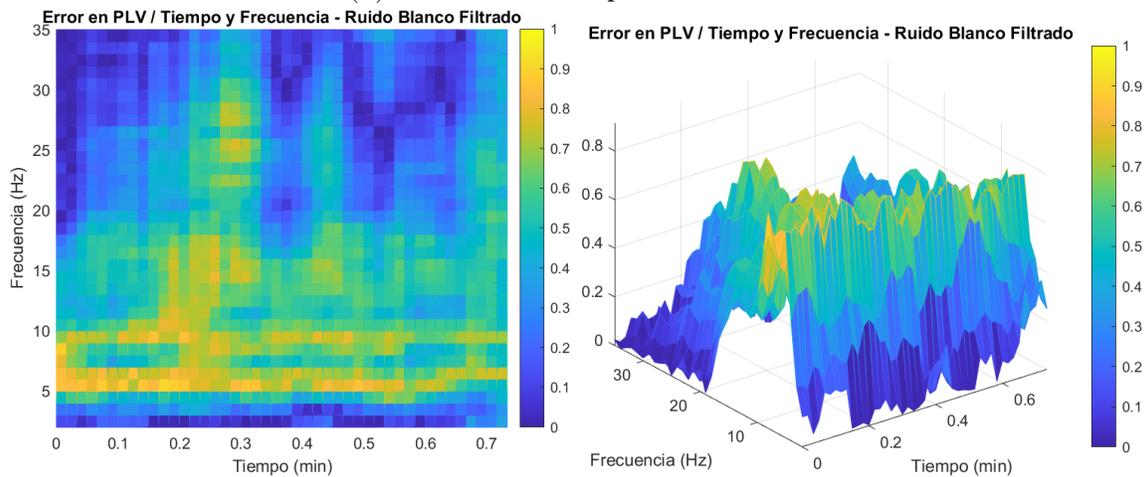
Podemos observar que cuando usamos el filtro IIR, es posible causar un error en



(a) PLV Basal



(b) Error en el PLV por ruido blanco



(c) Error en el PLV por ruido blanco + filtro Kalman

Figura 4.15: Resultados al aplicar el suavizador de Kalman a señales perturbadas por ruido blanco

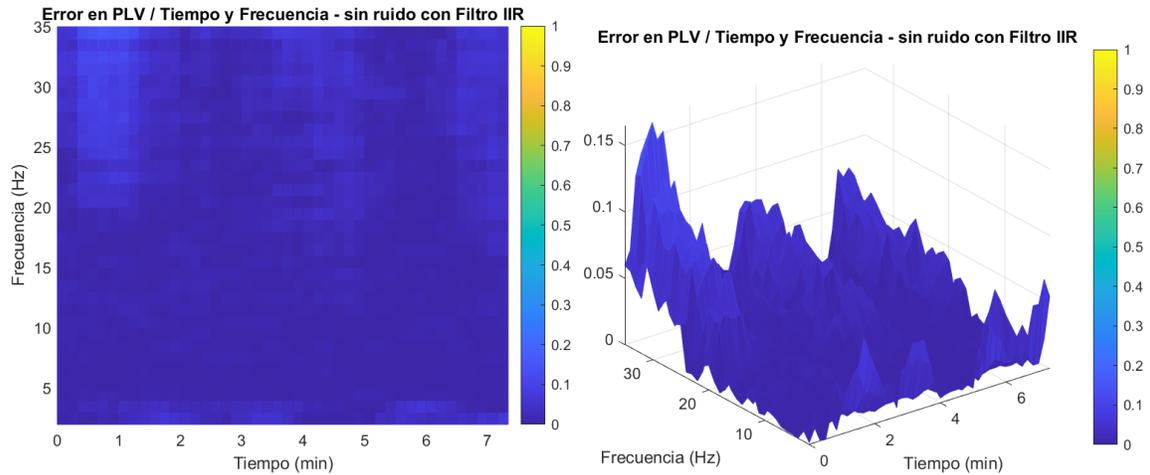


Figura 4.16: Error en el PLV causado por un filtro IIR sobre la señal basal

la obtención del PLV, como se puede ver en la figura 4.16, pero en general éste es mucho menor que el causado por un lazo de tierra, véase la figura 4.5, por lo tanto es imperativo que no se utilicen estos filtros cuando no sean necesarios, ya que la magnitud del error introducido es menor que la correspondiente al lazo de tierra, pero si no hay un ruido que compensar, el uso de este filtro podría ser perjudicial para el análisis del PLV.

Cuando analizamos el efecto que tiene el suavizador de Kalman con estado invariante en el tiempo, véase la figura 4.17, podemos ver que aunque en algunos momentos en el tiempo se obtiene un muy buen rendimiento, y no hay pérdida de PLV para frecuencias altas, la pérdida sobre toda la ventana de tiempo es aún mas alta que la introducida por el ruido, véase la figura 4.7, dados estos resultados no es una buena idea utilizar un suavizador de Kalman sin tomar en cuenta los efectos que tiene la variación en el tiempo de los parámetros que lo definen.

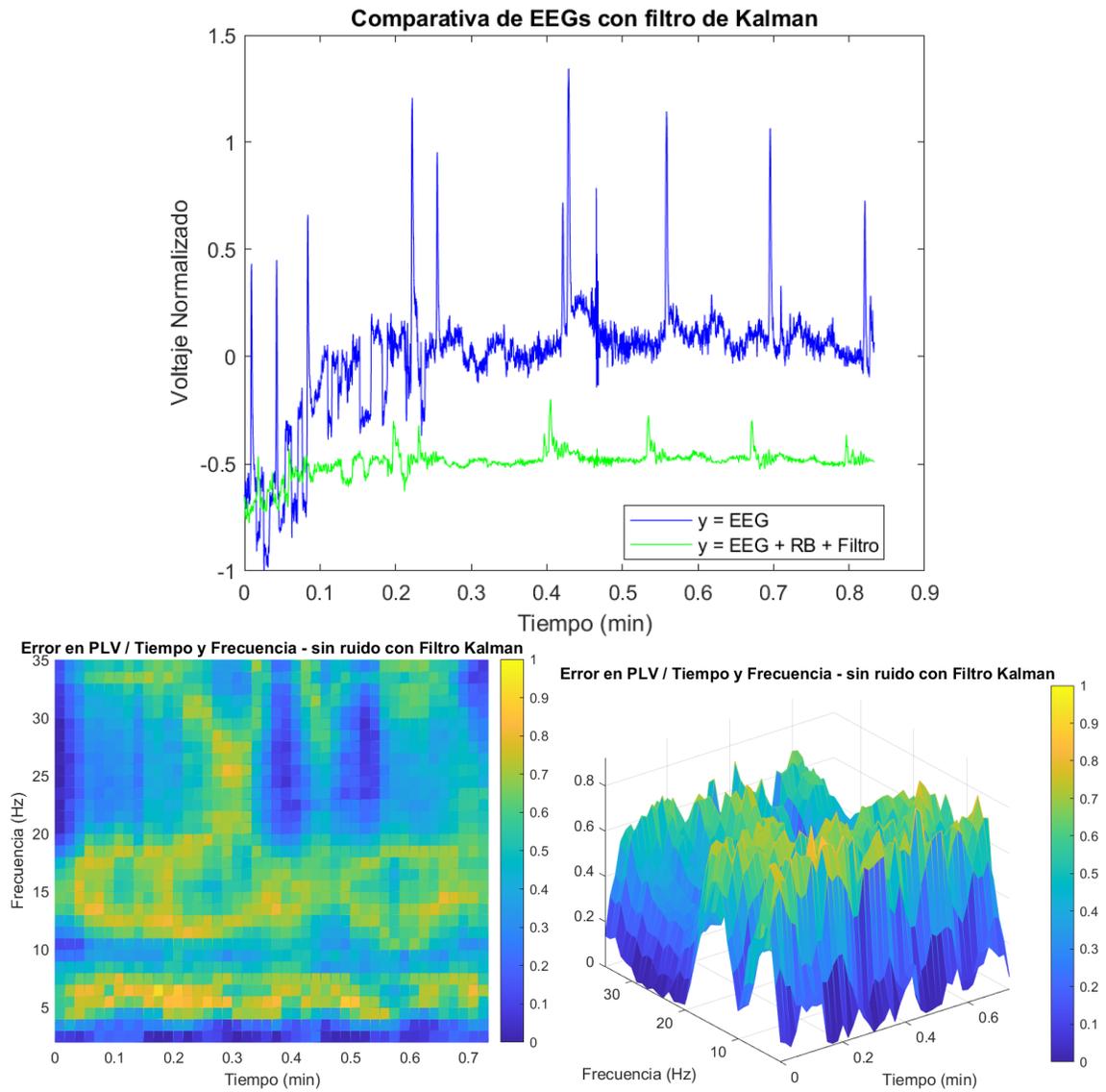


Figura 4.17: Error en el PLV causado por un suavizador de Kalman sobre la señal basal

Capítulo 5

Discusión

En este estudio, realizamos un análisis estadístico del efecto que distintas fuentes de ruido tienen sobre el acoplamiento de fase de señales electrofisiológicas, y la eficacia de distintas estrategias de filtrado para lidiar con este problema, mediante el uso de descomposición espectral por medio de la transformada de Fourier, y visualizados mediante el uso de mapas de color, tanto en función de espectrograma, como un análogo a este representando el acoplamiento de fase.

5.1. Discusión y análisis

En cuanto al efecto del ruido, comenzaremos con el ruido blanco. Esta fuente de ruido tiene un efecto de error proporcional a la relación de la frecuencia muestreo con la frecuencia de interés en nuestro análisis de acoplamiento, y por lo tanto puede ser mitigada por la elección de una frecuencia de muestreo mas alta. También es importante notar que la magnitud del error en el acoplamiento es proporcional a la magnitud del error relativo a la señal original; estas características hacen que sea una fuente considerable de error, la cual puede ser mitigada pero no es viable eliminarla del todo, es por esto que los resultados de un suavizador de Kalman resultan prometedores, vease la figura 4.15. Conseguir la implementación del filtro de Kalman en una forma variable en el tiempo podría generar una disminución muy grande del efecto que tiene el ruido blanco sobre el acoplamiento de nuestras señales.

También importante es notar el efecto del ruido rosa, el cual tiene un efecto similar al del ruido blanco, ya que aumenta su efecto en relación a la frecuencia de muestreo y estudio, pero al mismo tiempo tiene un efecto mucho más marcado en bajas frecuencias. Esto era de esperarse dada su densidad espectral, la cual siempre tendrá mayor amplitud en bajas frecuencias y por lo tanto tiene un mayor efecto que el ruido blanco en el estudio del acoplamiento en bajas frecuencias. Esto constituye muy malas noticias, ya que este ruido es imposible de eliminar del todo, y está presente en cualquier medición, pero resulta muy importante trabajar para la disminución del mismo durante el registro. También se encontraron prometedores resultados al aplicar un suavizador de Kalman a este tipo de ruido, pero nuestro algoritmo requiere mejoras antes de poder utilizar esta metodología para disminuir el impacto que tiene el ruido rosa de forma confiable.

Como último ruido cromático estudiamos el ruido Browniano y cuando analizamos el efecto que tiene este ruido, podemos ver que no hay diferencia en el acoplamiento de fase cuando una señal está modificada por este, y por lo tanto podemos ignorar este ruido en relación al acoplamiento de fase.

Finalmente, cuando analizamos el efecto que tiene un lazo de tierra en el acoplamiento de fase, podemos ver que solamente causa un error cuando la frecuencia analizada se acerca a la frecuencia de la señal externa que perturba el sistema, y por lo tanto puede ser ignorada sin mayor problema cuando las frecuencias de interés no están cerca de la frecuencia primaria de la fuente de ruido. Por otro lado, si la frecuencia primaria del ruido intersecta con las frecuencias de interés, el acoplamiento de fase calculado resulta artificialmente alto y destruye cualquier confianza que podamos tener en esta métrica. Como última opción, si la frecuencia primaria del ruido no intersecta con las frecuencias de interés, pero se acerca mucho, entonces el uso más cuidadoso de un filtro de paso de banda es suficiente para recuperar el PLV original, como se puede ver en la figura 4.13. Para esto proponemos el uso de un filtro de Chebyshev tipo I, en lugar del filtro de respuesta finita usado por el algoritmo propuesto por Praneeth[38].

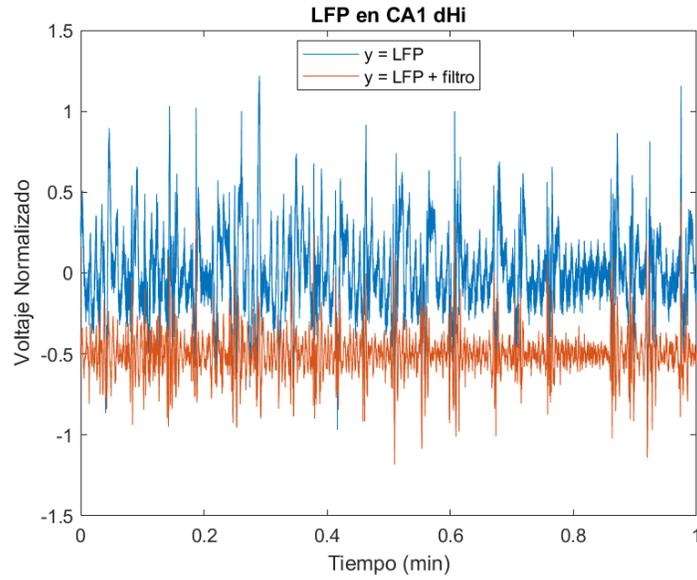
5.2. Aplicación a Resultados Experimentales

Como ejemplo de la aplicación de estos métodos, podemos aplicar el filtro IIR propuesto para analizar un registro realizado en el laboratorio, como se puede ver en la figura 5.1, en la cual solamente podemos detectar un lazo de tierra a 60 Hz, y mediante el uso de un filtro IIR, es posible eliminar el efecto que tiene este ruido en el acoplamiento de fase de la señal resultante. Si no fuéramos a aplicar este filtro a la señal, podríamos declarar equivocadamente que existe un acoplamiento de fase alrededor de 60 Hz, cuando éste claramente no es causado por una señal electrofisiológica.

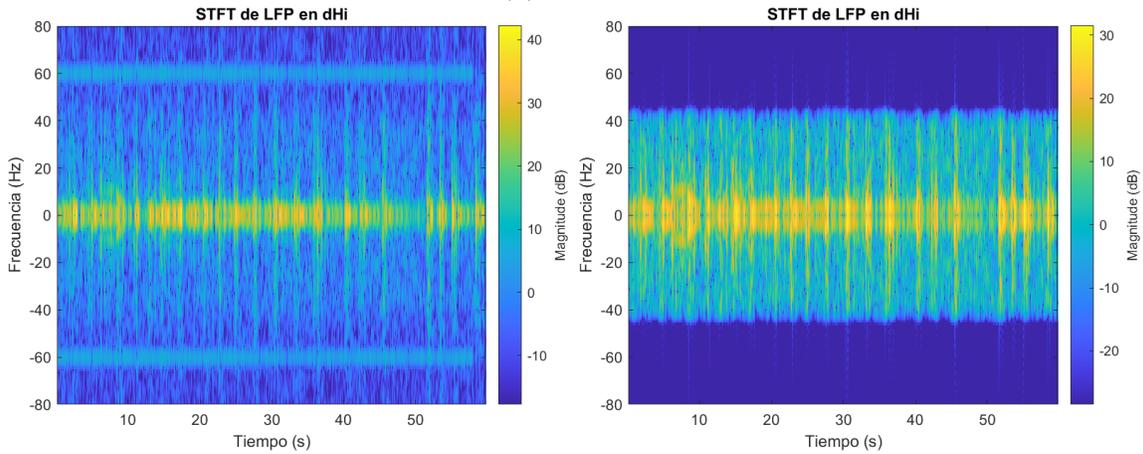
Sin embargo, existen aun registros que no pueden recuperarse con esta metodología, como es el caso del registro que puede verse en la figura 5.2, en cuyo caso, si nos interesara estudiar acoplamiento en ritmos Beta no sería posible eliminar el ruido en línea mediante el uso del filtro de paso de bandas sugerido. En este caso se intentó usar un filtro de Chebyshev tipo I con una ventana de frecuencias de 1 a 20Hz, ya que existe un ruido de amplitud muy grande que intersecta directamente con ambas señales. Otro aprendizaje que podemos sacar de este ejemplo, es que un filtro de paso de bandas disminuye la amplitud para todo el espectro afuera de la banda deseada, y por lo tanto el acoplamiento de fase después del punto de corte del filtro no es indicativo del comportamiento real del PLV de las señales originales.

5.3. Conclusión

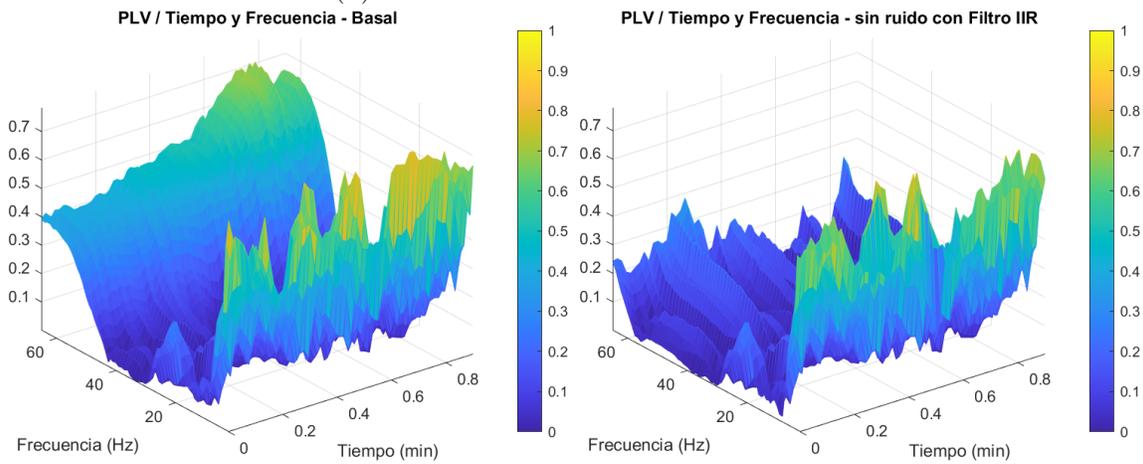
Este trabajo presenta tanto una imagen mas clara acerca del efecto del ruido en un estudio electrofisiológico, y clarifica la necesidad de tener este factor muy presente siempre que se realice algún experimento de esta naturaleza, se mostró claramente el gran efecto que puede tener tanto el ruido blanco como el rosa, y se propusieron metodologías, tanto en el diseño experimental como en procesamiento posterior, que pueden ayudar a disminuir el efecto que estos ruidos tienen sobre el acoplamiento de fase.



(a) LFP dHi

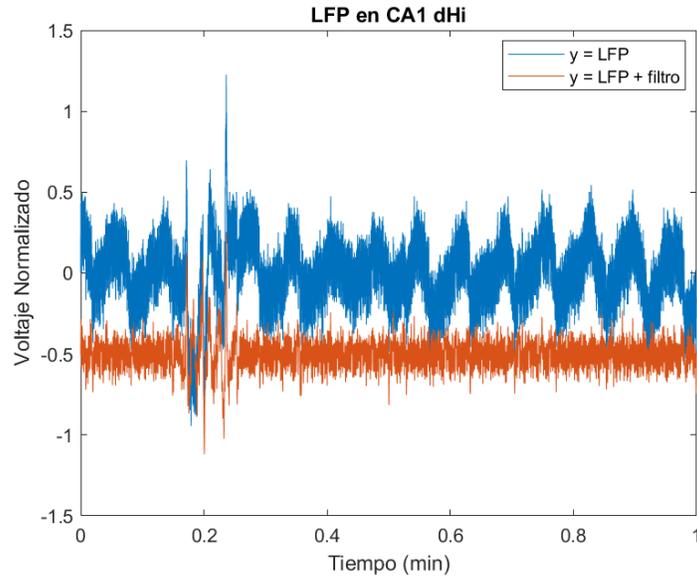


(b) LFP dHi vs LFP dHi con filtro IIR

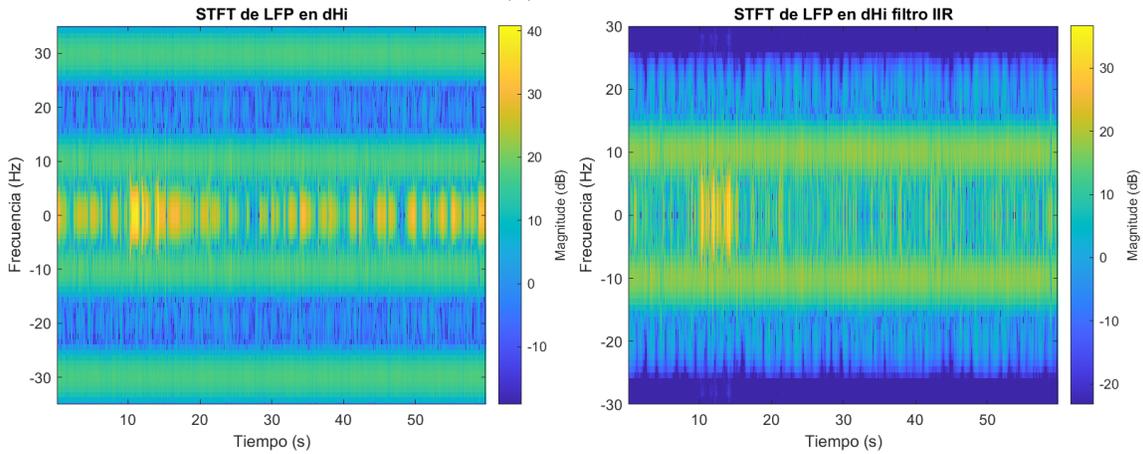


(c) PLV del registro vs PLV del registro con filtro IIR

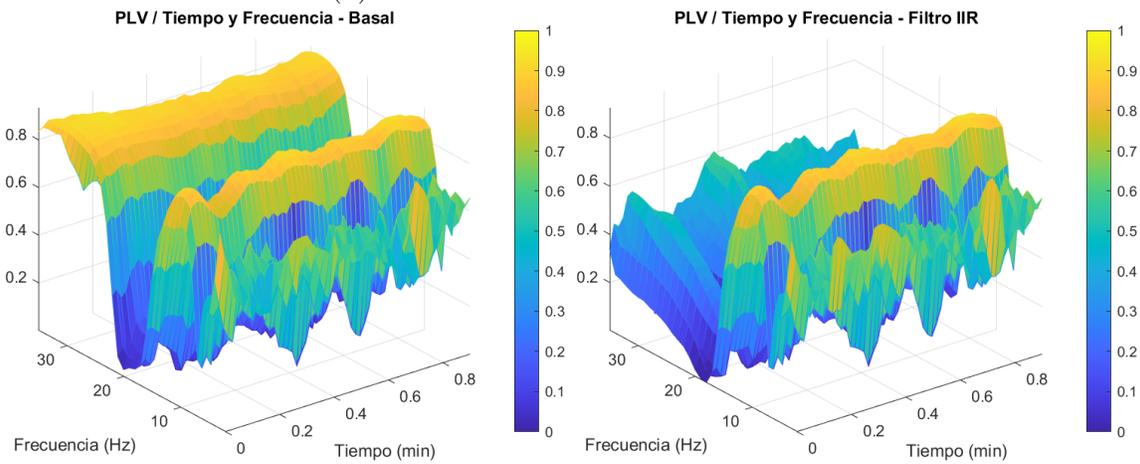
Figura 5.1: Resultados al aplicar un filtro IIR a una medición experimental con una magnitud manejable de ruido



(a) LFP dHi



(b) LFP dHi vs LFP dHi con filtro IIR



(c) PLV del registro vs PLV del registro con filtro IIR

Figura 5.2: Resultados al aplicar un filtro IIR a una medición experimental con una magnitud irreparable de ruido

Asimismo, se mostró la naturaleza de la interacción que una señal exterior puede tener con el acoplamiento de fase, y se propuso un simple cambio a la metodología de análisis utilizado que permitirá en gran parte ignorar este factor como fuente de ruido para nuestros propósitos.

Finalmente, es de suma importancia recalcar un detalle que se mencionó brevemente en este estudio, esto es la importancia de conocer el comportamiento de estrategias de filtrado mediante estimadores, ya que existen 3 grandes familias de estos, los predictores, los filtros y los suavizadores[39]. Los predictores no nos son de gran utilidad ya que no toman en cuenta la última medición al estimar el valor real en el tiempo t y por lo tanto no poseen la precisión necesaria para nuestros propósitos. Los filtros solamente toman la información disponible en el tiempo t al estimar el valor real en este mismo momento, y por lo tanto tienen un desplazamiento temporal al responder a los parámetros cambiantes, y este desplazamiento no se comporta de manera uniforme[22], y por lo tanto pueden generar un desplazamiento desigual entre las dos señales, efectivamente destruyendo nuestra medida de acoplamiento. Finalmente, los suavizadores toman en cuenta toda la información disponible en el muestreo, y por lo tanto no pueden usarse para procesamiento al momento, pero al utilizar toda la información disponible, es la mejor forma de mantener la precisión temporal necesaria para la obtención correcta del acoplamiento de fase.

.1. Obtención de PLV

```

function [PLV, numTrials] = plv_calc(signal1, signal2,
    maxFreq, window, stepSize, sRate)

    data(:,1) = signal1;
    data(:,2) = signal2;

    lfpData = transpose(data(:, 1:2));

    dLength = length(signal1);

    numTrials = floor((dLength-window)/stepSize);

    freqTimePLV = zeros(maxFreq-1,numTrials);

    for freq = 2:maxFreq
        filtSpec.range = [freq-1 freq+1];
        filtSpec.order = floor(sRate*4/freq)+1;
        filtPts = ...
            fir1(filtSpec.order, 2/sRate*filtSpec.range);

        freqFilteredLFP = filter(filtPts, 1, lfpData, [], 2);

        %% Calculamos la fase

        phaseLFP = angle(hilbert(freqFilteredLFP));
    
```

```

%% Separar los datos en ventanas y calcular
%% Acoplamiento de fase

splitPhaseLFP = zeros(2, numTrials, window);

for i = 1:numTrials
    splitPhaseLFP(:, i, :) = ...
        phaseLFP(:, 1+(i-1)*stepSize : ...
            (i-1)*stepSize + window);
end

freqTimePLV(freq - 1, :) = ...
    abs(sum(exp(1i*(splitPhaseLFP(1, :, :) - ...
        splitPhaseLFP(2, :, :))), 3))/window;
end
PLV = freqTimePLV;
freqs = (0:numTrials-1)*stepSize/(sRate*60);
end

```

.2. Simulación de ruido rosa

```

function y = pinknoise(m)

    % Entradas:
    % m - num de filas
    % Salida:
    % y - vector con ruido rosa, mu = 0 y sigma = 1

    m = round(m);

```

```

if rem(m, 2)
    M = m+1;
else
    M = m;
end

% generamos ruido blanco
x = randn(1, M);

% FFT
X = fft(x);

% preparamos los vectores para las frecuencias
NumUniquePts = M/2 + 1;
k = 1:NumUniquePts;

% modificamos el componente izquierdo del espectro
% para forzar PSD inversamente proporcional a la frec
X = X(1:NumUniquePts);
X = X./sqrt(k);

% preparamos el lado derecho del espectro
X = [X conj(X(end-1:-1:2))];

% IFFT
y = real(ifft(X));

% damos forma a la matriz, y forzamos
% mu = 0 y sigma = 1

```

```

y = reshape(y, [m, 1]);
y = bsxfun(@minus, y, mean(y));
y = bsxfun(@rdivide, y, std(y));

end

```

.3. Simulación de ruido Browniano

```

function y = rednoise(m)
    % Entradas :
    % m - num de filas
    % Salida :
    % y - vector con ruido rosa, mu = 0 y sigma = 1

m = round(m);
if rem(m, 2)
    M = m+1;
else
    M = m;
end

% generamos ruido blanco
x = randn(1, M);

% FFT
X = fft(x);

% preparamos los vectores para las frecuencias
NumUniquePts = M/2 + 1;

```

```

k = 1:NumUniquePts;

% modificamos el componente izquierdo del espectro
% para forzar PSD proporcional a la frecuencia
% por un factor 1/(f^2)
X = X(1:NumUniquePts);
X = X./k;

% preparamos el lado derecho del espectro
X = [X conj(X(end-1:-1:2))];

% IFFT
y = real(iff(X));

% damos forma a la matriz, y forzamos
% mu = 0 y sigma = 1
y = reshape(y, [m, 1]);
y = bsxfun(@minus, y, mean(y));
y = bsxfun(@rdivide, y, std(y));

end

```

.4. Algoritmo EM para filtro de Kalman

```

function [model, llh] = kalmanEM(X, m)
% Este codigo es una implementacion directa del algoritmo
% EM como fue descrito en Pattern Recognition and Machine
% Learning Toolbox por Christopher Bishop.

```

```

model = init(X,m);
tol = 1e-4;
maxIter = 500;
llh = -inf(1,maxIter);
for iter = 2:maxIter
    [n_u, U, llh(iter),E_zz, E_zy] =
        kSmooth(model,X);
    % revisamos verosimilitud, para verificar convergencia
    if abs(llh(iter)-llh(iter-1)) < tol*abs(llh(iter-1))
        break;
    end
    % Maximizacion
    model = maximizar(X, n_u, U, E_zz, E_zy);
end
llh = llh(2:iter);

```

```

function model = init(X, k)
    [A,C,Z] = ldsPca(X,k,3*k);
    model.mu0 = Z(:,1);
    E = Z(:,1:end-1)-Z(:,2:end);
    model.P0 = (dot(E(:),E(:))/(k*size(E,2)))*eye(k);
    model.A = A;
    E = A*Z(:,1:end-1)-Z(:,2:end);
    model.G = E*E'/size(E,2);
    model.C = C;
    E = C*Z-X(:,1:size(Z,2));
    model.S = E*E'/size(E,2);

```

```

function model = maximizar(X, n_u, U, E_zz, E_zy)
    n = size(X,2);

```

```

E_ZZ = sum(E_zz,3);
E_ZY = sum(E_zy,3);
A = E_ZY/(E_ZZ-E_zz(:, :, n));
G = (E_ZZ-E_zz(:, :, 1) -E_ZY*A')/(n-1);

Xnu = X*n_u';
C = Xnu/E_ZZ;
S = (X*X'-Xnu*C')/n;

model.mu0 = n_u(:, 1);
model.P0 = U(:, :, 1);
model.A = A;
model.G = (G+G')/2;
model.C = C;
model.S = (S+S')/2;

```

.5. Suavizador de Kalman

```

function [nu, U, llh, Ezz, Ezy] = kSmooth(model, X)

```

```

    % Este codigo es una implementacion directa del algoritmo de
    % Suavizador de Kalman como fue descrito en Pattern Recognition
    % and Machine Learning Toolbox por Christopher Bishop.

```

```

A = model.A; % matriz de transicion
G = model.G; % covarianza de transicion
C = model.C; % matriz de emision
S = model.S; % covarianza de emision
mu0 = model.mu0; % media previa
P0 = model.P0; % covarianza previa

```

```

n = size(X,2);
q = size(mu0,1);
mu = zeros(q,n);
V = zeros(q,q,n);
P = zeros(q,q,n);
Amu = zeros(q,n);
llh = zeros(1,n);

% Filtrado
PC = P0*C';
R = C*PC+S;
K = PC/R;
mu(:,1) = mu0+K*(X(:,1)-C*mu0);
V(:, :, 1) = (eye(q)-K*C)*P0;
P(:, :, 1) = P0;
Amu(:,1) = mu0;
llh(1) = logGauss(X(:,1),C*mu0,R);
for i = 2:n
    [mu(:,i), V(:, :, i), Amu(:,i), P(:, :, i), llh(i)] = ...
        forwardUpdate(X(:,i), mu(:,i-1), V(:, :, i-1), A, G, C, S);
end
llh = sum(llh);

% Suavizado
nu = zeros(q,n);
U = zeros(q,q,n);
Ezz = zeros(q,q,n);
Ezy = zeros(q,q,n-1);

nu(:,n) = mu(:,n);

```

```

U(:, :, n) = V(:, :, n);
Ezz(:, :, n) = U(:, :, n) + nu(:, n) * nu(:, n)';
for i = n-1:-1:1
    [nu(:, i), U(:, :, i), Ezz(:, :, i), Ezy(:, :, i)] = ...
        backwardUpdate(nu(:, i+1), U(:, :, i+1), ...
            mu(:, i), V(:, :, i), Amu(:, i+1), P(:, :, i+1), A);
end

```

```

function [mu1, V1, Amu, P, llh] = forwardUpdate(x, mu0, V0, A, G, C, S)
    k = numel(mu0);
    P = A*V0*A'+G;
    PC = P*C';
    R = C*PC+S;
    K = PC/R;
    Amu = A*mu0;
    CAmu = C*Amu;
    mu1 = Amu+K*(x-CAmu);
    V1 = (eye(k)-K*C)*P;
    llh = logGauss(x, CAmu, R);

```

```

function [nu0, U0, E00, E10] = backwardUpdate(nu1, U1, mu, V, Amu, P, A)
    J = V*A'/P;
    nu0 = mu+J*(nu1-Amu);
    U0 = V+J*(U1-P)*J';
    E00 = U0+nu0*nu0';
    E10 = U1*J'+nu1*nu0';

```

Índice de figuras

2.1. Contribución de una sinapsis al LFP, como puede verse en el trabajo de A. Mazzoni[31]	11
3.1. Algoritmo propuesto por Hristo, Z. para la generación de ruido de color, mediante el procesamiento espectral de una señal de ruido blanco . . .	41
4.1. Señales originales, así como descomposición mediante transformada de Fourier de corto tiempo (STFT), correspondientes a registros de F3 y F5 de EEG	51
4.2. Acoplamiento de fase de señales de referencia	51
4.3. EEG F5 después de modificar la señal con ruido y posterior filtrado de paso de bandas	52
4.4. STFT relacionados con lazo de tierra	53
4.5. Error en PLV después de modificar la señal con lazo de tierra	54
4.6. Efecto de un lazo de tierra en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales	55
4.7. Comparativa del efecto del ruido blanco dependiendo del acoplamiento basal	56
4.8. Efecto del ruido blanco en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales	57
4.9. Efecto del ruido rosa en el PLV, agregado a lo largo de diversos pares de señales	58
4.10. PLV después de modificar la señal con ruido Browniano	59
4.11. Error en PLV después de modificar la señal con Lazo de Tierra	60

4.12. Error en PLV de las señales con GL y posterior filtrado	61
4.13. Agregado del error en PLV de las señales con GL y posterior filtrado	61
4.14. EEG de F5, Ruido Blanco y su interacción con el suavizador de Kalman	62
4.15. Resultados al aplicar el suavizador de Kalman a señales perturbadas por ruido blanco	63
4.16. Error en el PLV causado por un filtro IIR sobre la señal basal	64
4.17. Error en el PLV causado por un suavizador de Kalman sobre la señal basal	65
5.1. Resultados al aplicar un filtro IIR a una medición experimental con una magnitud manejable de ruido	69
5.2. Resultados al aplicar un filtro IIR a una medición experimental con una magnitud irreparable de ruido	70

Bibliografía

- [1] P.M. Milner. «A model for visual shape recognition». En: *Psychological Review* 81.6 (1974), págs. 521-535.
- [2] S. Grossberg. «Adaptive pattern classification and universal recoding, II: Feedback, expectations, olfaction, and illusions». En: *Biol. Cybernetics* (1976), págs. 187-202.
- [3] C. von der Malsburg. «The correlation theory of brain function». En: *Internal Report 81-2, Dept. of Neurobiology, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry* (1981).
- [4] K.J. Friston, K.M. Stephan y R.S.J. Frackowiak. «Transient phaselocking and dynamic correlations: are they the same thing?» En: *Hum Brain Mapp* 5 (1997), págs. 48-57. URL: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F%28sici%291097-0193%281997%295%3A1%3C48%3A%3Aaid-hbm5%3E3.0.co%3B2-n>.
- [5] G. Tononi y G.M. Edelman. «Consciousness and Complexity». En: *Science* 282 (1998), págs. 1846-1851. URL: <http://www.its.caltech.edu/~theory/tononiedelman.pdf>.
- [6] J.P. Lachaux y col. «Measuring Phase Synchrony in Brain Signals». En: *Human Brain Mapping* 8 (1999), págs. 194-208. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873296/pdf/HBM-8-194.pdf>.
- [7] Jean-Philippe Lachaux. «Measuring Phase Synchrony in Brain Signals». En: *Human Brain Mapping* 8.194-208 (1999). DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873296/pdf/HBM-8-194.pdf>.

- [8] «Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Research». En: (2001). Ed. por National Research Council. URL: https://grants.nih.gov/grants/olaw/national_academies_guidelines_for_use_and_care.pdf.
- [9] M.S. Grewal y A. Andrews. *Kalman Filtering: Theory and Practive Using MATLAB*. 2.^a ed. John Wiley y Sons, Inc., 2001. URL: https://www.researchgate.net/publication/243786641_Kalman_filtering_theory_and_practice_using_MATLAB.
- [10] G. Buzsáki. «Theta oscillations in the hippocampus». En: *Neuron* 33 (2002), págs. 325-340. URL: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(02\)00586-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662730200586X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(02)00586-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662730200586X%3Fshowall%3Dtrue).
- [11] Waltz y col. «Patch-Clamp Analysis Advanced Techniques». En: Humana Press, 2002. Cap. 5.4 Dielectric Noise, pp.22-25.
- [12] B. Horwitz. «The elusive concept of brain connectivity». En: *Neuroimage* 19 (2003), págs. 466-470. URL: <http://web.mit.edu/swg/ImagingPubs/connectivity/horwitz.neuroimage.2003.pdf>.
- [13] G. Buzsáki y A. Draguhn. «Neuronal Oscillations in Cortical Networks». En: *Science* 304.5679 (2004), págs. 1926-1929. URL: https://www.researchgate.net/publication/8490406_Neuronal_Oscillations_in_Cortical_Networks.
- [14] A. Antoniou. *Digital Signal Processing, Signals, Systems and Filters*. 1st edition. USA: McGraw-Hill Education, 2005. URL: <http://fmipa.umri.ac.id/wp-content/uploads/2016/03/Andreas-Intoniou-Digital-signal-processing.9780071454247.31527.pdf>.
- [15] P. Fries. «A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence». En: *Trends in cognitive sciences* (2005), págs. 474-480.
- [16] Christopher Bishop. *Pattern Recognition and Machine Learning Toolbox*. Springer, 2006. ISBN: 9780387310732.

- [17] M.J. Kahana. «The Cognitive Correlates of Human Brain Oscillations». En: *The Journal of Neuroscienc* 26.6 (2006), págs. 1669-1672. URL: <https://www.jneurosci.org/content/jneuro/26/6/1669.full.pdf>.
- [18] Rivka Sherman-Gold. «The Axon CNS Guide». En: 2.^a ed. Molecular Devices Corporation, 2006. Cap. Chapter 12 Noise in Electrophysiological Measurements, pp. 235 -264.
- [19] Benjamin Blankertz y col. «The non-invasive Berlin Brain-Computer Interface. Fast acquisition of effective performance in untrained subjects». En: *NeuroImage* 37(2).539-550 (2007).
- [20] P. Celka. «Statistical Analysis of the Phase-Locking Value». En: *IEEE Signal Processing Letters* 14.9 (2007). URL: https://www.researchgate.net/publication/3343732_Statistical_Analysis_of_the_Phase-Locking_Value.
- [21] H. El Falougy, Kubikova E. y Benuska J. «The microscopical structure of the hippocampus in the rat». En: *Bratisl Lek Listy* 109 (2008), págs. 106-110. URL: http://dnitz.com/files/vanderwolf_1973_hippocampal%20eeg%20and%20behavior-%20changes%20in%20amplitude%20and%20frequency%20of%20rsa%20associated%20with%20spontaneous%20and%20learned%20movement%20patterns%20in%20rats%20and%20cats.pdf.
- [22] D.P. Nguyen y col. «Measuring Instantaneous Frequency of Local Field Potential Oscillations using the Kalman Smoother». En: *J Neurosci Methods* 184.2 (2009), págs. 365-374. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767386/>.
- [23] Buzsáki G, Anastassiou CA y Koch C. «The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes». En: *Nat Rev Neuroscience* 13.6 (2012), págs. 407-420. DOI: doi:10.1038/nrn3241. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907333/>.

- [24] A. Aydore, D. Pantazis y R.M. Leahy. «A Note on the Phase Locking Value and its Properties». En: *Neuroimage* 74 (2013), págs. 231-244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674231/>.
- [25] Robert E. Clark y Larry R. Squire. «Similarity in form and function of the hippocampus in rodents, monkeys, and humans». En: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110 (2013), págs. 10365-10370.
- [26] Clayton G.B. *Operational Amplifiers*. 2.^a ed. Butterworth y Co., 2013.
- [27] Eric R. Kandel y col. *Principles of Neural Science*. 5.^a ed. McGraw Hill Professional, 2013. URL: <https://archive.org/details/PrinciplesOfNeuralScienceFifthKANDEL/page/n41/mode/1up>.
- [28] Sharott A., Jaeger D. y Jung R. «Encyclopedia of Computational Neuroscience. Local Field Potential, Methods of Recording». En: Springer, 2014. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_723-1.
- [29] P. Fries. «Rhythms For Cognition: Communication Through Coherence». En: *Neuron* 8.1 (2015), págs. 220-235. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.034. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605134/#R32>.
- [30] Juan Hernández, Enrique Juárez Aguilar y Fabio García-García. «El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje». En: *Revista Médica de la Universidad Veracruzana* 1 (jun. de 2015), págs. 20-28. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv151c.pdf>.
- [31] A. Mazzoni y col. «Computing the Local Field Potential (LFP) from Integrate-and-Fire Network Models». En: *PLoS Computational Biology* 11.12 (2015). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1004584>.
- [32] E. Lowet y col. «Quantifying Neural Oscillatory Synchronization: A Comparison between Spectral Coherence and Phase-Locking Value Approaches». En: *PLoS ONE* 11.1 (2016). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146443>.

- [33] Mariana Márquez Machorro. «La influencia del sistema vasopresinérgico del hipotálamo sobre los ritmos hipocámpicos: análisis sobre la sincronización y el acoplamiento oscilatorios y sus impactos en el comportamiento». Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.
- [34] Hernán Barrio Zhang. «Diseño y aplicación de recursos matemáticos para el análisis de las oscilaciones cerebrales en ratas con estrés». Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- [35] Robert H. Shumway y David S. Stoffer. *Time Series Analysis and Its Applications*. 4.^a ed. Springer, 2017. ISBN: 978-3-319-52452-8.
- [36] R. Zemla y J. Basu. «Hippocampal function in rodents». En: *Curr Opin Neurobiol* 43 (2017), págs. 187-197. URL: http://dnitz.com/files/vanderwolf_1973_hippocampal%20eeg%20and%20behavior-%20changes%20in%20amplitude%20and%20frequency%20of%20rsa%20associated%20with%20spontaneous%20and%20learned%20movement%20patterns%20in%20rats%20and%20cats.pdf.
- [37] H. Zhivomirov. «A Method for Colored Noise Generation.» En: *Romanian Journal of Acoustics and Vibration* XV.1 (2018). ISSN: 1584-7284. URL: <http://rjav.sra.ro/index.php/rjav/article/view/40/29>.
- [38] Namburi Praneeth. *Phase Locking Value*. 2020. URL: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/31600-phase-locking-value> (visitado 21-10-2020).
- [39] Garry Einicke. *Smoothing, Filtering and Prediction. Estimating The Past, Present and Future*. DOI: 10.5772/2706.
- [40] Karen Lin. *PCB Design Basics*. URL: https://www.pcbway.com/blog/Engineering_Technical/PCB_Design_Basics.html.
- [41] Limei Zhang. *Laboratorio de Comunicacion Intercelular*. URL: <http://fisiologia.facmed.unam.mx/index.php/pagina-zhang-ji-limei/>.