

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author



UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH

PROGRAMA DE DOCTORAT EN ENGINYERIA BIOMÈDICA
DEPARTAMENT D'ENGINYERIA DE SISTEMES, AUTOMÀTICA I INFORMÀTICA INDUSTRIAL
CENTRE DE RECERCA EN ENGINYERIA BIOMÈDICA

Tesis Doctoral

Interacción en sistemas biológicos mediante nuevos índices basados en la dinámica no lineal

Joan Francesc Alonso López

Septiembre de 2011

Director

Miguel Ángel Mañanas Villanueva

A mis padres y mi hermana.

Y a Àngels y Guifré.

Agradecimientos

DICE una frase atribuida a Séneca que, para obrar, el que da debe olvidar pronto, y el que recibe, nunca. Durante toda la vida he recibido tanto que estas páginas no serían suficientes para dejar constancia escrita de todo ello. Este trabajo es fruto de la colaboración y el apoyo de numerosas personas muy importantes para mí, que de alguna u otra manera me han influido en el camino que ha llevado a la realización de la Tesis Doctoral. Me considero extraordinariamente afortunado al haber podido contar con familiares, amigos y compañeros de quienes he podido aprender y cuya experiencia y capacidades han sido un modelo a seguir. Por eso quiero agradecer profunda y sinceramente a las personas que a continuación enumero.

En primer lugar, a Miguel Ángel Mañanas, gran amigo, persona íntegra y honesta, profesor generoso y entusiasta, incansable y tenaz investigador, y el director de esta tesis doctoral. Gracias a él me introduje en el mundo de la investigación en ingeniería biomédica y de la docencia universitaria. Miguel Ángel me ha proporcionado en todo momento las herramientas y la libertad necesarias para desarrollar este trabajo y espero poder seguir aprendiendo con él en el futuro.

A todos los miembros del Grupo de Investigación de Señales y Sistemas Biomédicos (CREB y CIBER-BBN), cuya motivación y dedicación han sido fuente de inspiración para mi en tantos momentos. Asimismo, siento que debo estar especialmente agradecido a los profesores Pere Caminal y Raimon Jané, quienes me han prestado desinteresadamente su ayuda cuando la he necesitado.

Al Dr. Manel Barbanj, triste y recientemente fallecido, por sus reveladoras clases en el Hospital de Sant Pau y por su sencilla genialidad, que hizo tan fácil el diálogo y el trabajo con los médicos. Y a los profesores Eugene Bruce, Dirk Hoyer y Roberto Hornero, cuyo talento y generosidad han contribuido a alimentar mi vocación. Su ayuda ha sido fundamental para el inicio de mi actividad investigadora en la universidad y por consiguiente para el desarrollo de esta Tesis.

Igualmente culpables de haber llegado hasta aquí son todos los cómplices que he tenido en el día a día en los despachos y laboratorios. He aprendido tanto con mis compañeros que no puedo omitir su imprescindible respaldo. Sergio, Mauricio, Mónica, Mathieu, Agustín, Joan Josep, Gui'em... con todos ellos he compartido noticias, bromas, becas, viajes, apuntes, dudas, inquietudes, enigmas informáticos, rompecabezas laborales y problemas de investigación, participando del conocimiento y de las soluciones de forma abierta, generosa y transparente, afianzando nuestra amistad. Tampoco puedo olvidar a Jesús, Javi, Víctor, Dani y demás amigos del Grupo de

Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid con quienes compartí una fabulosa y productiva estancia.

A todos y cada uno de los miembros del *Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial* por haber contribuido a hacer realidad este trabajo, puesto que entre todos han facilitado el entorno en el cual ha podido prosperar.

Fuera del entorno universitario, cualquier encuentro con los amigos ha conseguido animar hasta los momentos más difíciles. Gracias a Isma, Montse, Sonia, Javi, Laura, Pigui, Cris, Pep, Pia, Nando, Carme, David... por todos los buenos ratos que hemos pasado y que me han hecho desconectar por completo, y por todos los buenos ratos que vendrán.

A mis abuelos Juan y Francisco, aunque no estén ya entre nosotros, porque contribuyeron en gran medida a ser quien soy hoy en día. Les debo mucho más que mi nombre compuesto, y nunca olvidaré su paciencia ni su actitud alentadora con aquel niño que quería trastear y saber cómo funcionaba todo. También quiero agradecer a mis abuelas Victoria y Antonia, y a todos mis tíos, tías, primos, primas y demás familia, porque a su lado me he sentido siempre enormemente arropado.

Estoy inmensamente agradecido a mis padres, Juan y Antonia, que me han apoyado en todos los momentos de mi vida y han puesto siempre todo su esfuerzo para que yo pudiera disponer de las oportunidades que ellos nunca tuvieron. También a mi hermana Núria, con quien tanto aprendí a disfrutar enseñando, y a José Antonio, quien le ha devuelto la ilusión de seguir aprendiendo.

A mi suegros Inés y Martí, de quienes siempre he recibido apoyo y comprensión, así como de mis cuñados Laura y Fidel. Y a mi sobrino Guifré, a quien disfruto viendo crecer, esa personita incansable que no se despegaba de mí y cuyas preguntas son, a veces, mucho más difíciles de contestar que las de los alumnos universitarios.

Y por supuesto, estoy infinitamente agradecido a Àngels, mi mejor amiga, mi mujer, por todo el cariño, cuidado, comprensión y paciencia que me ha dedicado desde que nos conocemos. Ella da significado a mi vida y la llena de su simpatía, su ternura y su compañía, que me han aportado el equilibrio imprescindible para la realización de esta tesis. Nadie conoce mejor el esfuerzo y dedicación que han sido necesarios para llegar a este momento en el que finalizo estas últimas líneas.

Resumen de la Tesis Doctoral

LA mayoría de sistemas biológicos son sistemas complejos que constan de diversas partes interconectadas cuyos vínculos pueden contener información adicional y oculta al observador. Como resultado de estas interacciones entre elementos surgen propiedades emergentes, que no pueden explicarse a partir de las características de los elementos aislados.

Las aplicaciones clínicas actuales registran un elevado número de señales diferentes que contienen información sobre estos sistemas fisiológicos, cosa que permite disponer de datos multicanal, cuyas interacciones pueden ser estudiadas mediante métodos clásicos de referencia generalmente lineales, como el análisis de correlación y la coherencia espectral, u otros métodos no lineales que están siendo definidos y desarrollados durante los últimos años, como la predicción no lineal, las entropías, la información mutua o la sincronización de fase.

El desarrollo, mejora y aplicación de nuevas técnicas de análisis constituye un campo con evidente interés social y tecnológico, en especial cuando se realiza mediante técnicas no invasivas, que puede proporcionar mejoras en los procesos de rehabilitación y terapia clínica, así como contribuir a desarrollar herramientas de ayuda al diagnóstico.

En esta tesis se han definido nuevos índices no lineales que han permitido evaluar:

- La coordinación de los músculos respiratorios en sujetos sanos y en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) durante un protocolo ventilatorio de esfuerzo.
- El efecto en la conectividad funcional del cerebro tras la administración de un fármaco psicoactivo.
- Los cambios provocados por la enfermedad de Alzheimer (EA) en la conectividad del cerebro.

La musculatura respiratoria proporciona la energía mecánica que soporta la respiración. La evaluación de las interacciones entre señales electromiográficas (EMG) y mecanomiográficas (MMG) de diferentes músculos respiratorios —geniogloso, esternocleidomastoideo y diafragma— ha permitido diferenciar el patrón de coordinación de pacientes con SAOS respecto al de sujetos sanos a niveles bajos, medios y altos de esfuerzo respiratorio durante vigilia.

El análisis y caracterización de las señales electroencefalográficas (EEG) y magnetoencefalográficas (MEG) permite la comprensión de la función cerebral para ayudar en el proceso de diagnóstico clínico de disfunciones en neurología, psiquiatría y farmacología. En esta tesis se han

evaluado las interacciones en y entre diferentes regiones cerebrales mediante nuevos índices no lineales, que han conseguido reflejar los cambios producidos a lo largo del tiempo en el cerebro tras la administración del fármaco alprazolam, así como caracterizar y diferenciar la conectividad cerebral de los pacientes con EA respecto a sujetos sanos.

Las herramientas utilizadas en las aplicaciones mencionadas se basan en las siguientes técnicas de análisis no lineal:

- La función de información mutua cruzada, el equivalente no lineal de la función de correlación cruzada, que cuantifica la información compartida entre dos variables aleatorias.
- La entropía condicional corregida cruzada, una medida que cuantifica la información restante contenida en una variable aleatoria cuando se conoce totalmente otra variable relacionada, y por lo tanto es una medida complementaria de la información mutua.
- La predicción no lineal basada en modelos localmente lineales, una herramienta matemática que permite deducir la evolución de una serie temporal en función de muestras anteriores.

Los nuevos índices desarrollados han demostrado la necesidad de evaluar las interacciones en los sistemas biológicos y fisiológicos tanto con métodos lineales como no lineales, para obtener una evaluación más completa de la dinámica subyacente y ayudar en los procesos de diagnóstico de patologías y en el procedimiento de evaluación psicofarmacológica.

Índice

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN	III
ÍNDICE	V
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 La interacción en sistemas biológicos	1
1.2 El sistema muscular respiratorio	3
1.2.1 <i>Función de la musculatura respiratoria</i>	3
1.2.2 <i>Señales biomédicas de origen muscular</i>	5
1.2.3 <i>El síndrome de apnea obstructiva del sueño</i>	8
1.3 El cerebro	11
1.3.1 <i>El cerebro y la comunicación neuronal</i>	11
1.3.2 <i>Señales biomédicas de origen cerebral</i>	12
1.3.3 <i>El efecto de fármacos sobre el cerebro</i>	17
1.3.4 <i>La enfermedad de Alzheimer</i>	19
1.4 Análisis de la interacción en señales biomédicas	21
1.4.1 <i>Introducción</i>	21
1.4.2 <i>Técnicas lineales</i>	22
1.4.3 <i>Técnicas no lineales</i>	23
1.4.4 <i>Antecedentes en la interacción en señales biomédicas</i>	27
1.5 Objetivos	31
1.5.1 <i>Objetivo general</i>	31
1.5.2 <i>Objetivos específicos</i>	31
1.6 Metodología	32
1.6.1 <i>Descripción</i>	32
1.6.2 <i>Datos experimentales</i>	33

2	PUBLICACIONES	35
2.1	Marco de la tesis doctoral	35
2.2	Presentación de las publicaciones	36
2.2	IEEE Trans Biomed Eng 2007;54:1573–1582	39
2.3	Hum Brain Mapp 2010;31:487–497	51
2.4	Ann Biomed Eng 2011;39:524–536	63
2.5	J Electromyogr Kinesiol, aceptado para publicación	77
2.6	Psychopharmacology, en proceso de revisión	97
2.7	Otras publicaciones relacionadas con la tesis	112
3	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	113
3.1	Conclusiones de la tesis	113
3.1.1	<i>Introducción</i>	113
3.1.2	<i>Actividad muscular respiratoria</i>	114
3.1.3	<i>Actividad cerebral</i>	117
3.2	Aportaciones más relevantes	120
3.3	Extensiones futuras	122
4	BIBLIOGRAFÍA	125

1

Introducción

1.1 La interacción en sistemas biológicos

El desarrollo tecnológico de las disciplinas médicas ha sido enorme durante las últimas décadas y ha permitido alcanzar profundos niveles en el conocimiento de los sistemas biológicos y fisiológicos. Para que todo este proceso tuviese lugar, la intervención e integración de distintas especialidades se ha convertido en un elemento fundamental para el desarrollo de aplicaciones específicas que resuelven los problemas más complejos. En este contexto, la aplicación de técnicas de ingeniería a la biomedicina, es decir, el diálogo y el esfuerzo conjunto de los profesionales médicos y los ingenieros, ha visto nacer una gran cantidad de nuevas aplicaciones en el campo del procesado de señales biomédicas.

La mayoría de sistemas biológicos son complejos y están compuestos por varias partes interconectadas, entrelazadas o relacionadas entre sí, cuyos vínculos contienen información adicional y oculta al observador. Como resultado de estas interacciones que se producen entre los diferentes componentes, se manifiestan atributos que no pueden ser explicados a partir de las propiedades de los elementos singulares y que habitualmente reciben el nombre de propiedades emergentes. En otras palabras, se puede decir que los sistemas biológicos y fisiológicos tienen una estructura y



Figura 1 Polisomnograma con varias señales biomédicas y registro del ruido ambiente. Reproducido de [FREEDMAN et al. 1999].

unos principios de organización básicos, pero han evolucionado de manera que utilizan una gran variedad de mecanismos que les permiten operar con flexibilidad en diferentes escalas y modos de funcionamiento. Por estos motivos su comportamiento no puede ser completamente entendido simplemente conociendo su organización básica, ni estudiando los diferentes bloques uno a uno, ni estudiando cada escala de funcionamiento de una manera aislada.

El beneficio de conseguir avanzar en la comprensión del funcionamiento de los sistemas biológicos es obviamente inmenso, especialmente desde los puntos de vista médico, social y económico. El reto que se plantea consiste en analizar su complejidad y, por este motivo, las nuevas técnicas basadas en el estudio de la dinámica no lineal tienen un papel importante que jugar, ya que existe una gran cantidad de principios y técnicas disponibles para realizar este análisis. En la práctica, los sistemas biológicos interactúan entre sí presentando fluctuaciones que pueden ser irregulares, caóticas o casi aleatorias que no es posible estudiar sin tener en cuenta las interacciones que son parte constituyente de dichos sistemas. El análisis de estos vínculos requiere la medida y cuantificación de los acoplamientos y la coordinación existente, para lo cual es necesaria la intervención de múltiples disciplinas como la medicina y la ingeniería, y al mismo tiempo permite añadir nuevos puntos de vista a estas materias.

Actualmente, las aplicaciones clínicas permiten registrar una gran cantidad de señales biomédicas diferentes (véase, por ejemplo, la figura 1) que extraen y contienen información sobre los fenómenos complejos que se producen en los distintos sistemas fisiológicos, cosa que permite disponer de una gran cantidad de datos multivariable cuya información oculta puede resultar de gran interés. El desarrollo, mejora y aplicación de nuevas técnicas de análisis de estas señales constituye un campo con evidente interés social, médico y científico, en especial cuando se trata de señales obtenidas mediante técnicas no invasivas que pueden proporcionar conocimiento adicional y contribuir a mejorar los procesos de terapia, rehabilitación y seguimiento clínico, así como a desarrollar nuevas herramientas de soporte al diagnóstico.

En esta tesis se ha llevado a cabo el análisis de señales biomédicas obtenidas mediante métodos no invasivos para el estudio de los flujos de información que se producen en dos tipos de sistemas fisiológicos, el sistema muscular respiratorio y el sistema nervioso central, sometidos a diferentes condiciones o estímulos como pueden ser algunas patologías o el tratamiento farmacológico.

1.2 El sistema muscular respiratorio

1.2.1 Función de la musculatura respiratoria

Los músculos representan alrededor del 40 % de la masa en los seres humanos, y son esenciales para el movimiento. Desde los pequeños músculos extraoculares hasta los mayores y más voluminosos músculos de las extremidades, cualquier movimiento es el responsable de actividades cotidianas que realizamos sin esfuerzo aparente y pasan desapercibidas, como por ejemplo hablar, caminar, mirar o respirar.

Los músculos respiratorios proporcionan la energía mecánica que soporta la respiración y su función es esencial para la vida. Las diferencias entre los músculos esqueléticos y los respiratorios están directamente relacionadas con la función que desarrollan, puesto que estos últimos están diseñados para vencer cargas resistivas y elásticas y están sujetos a un control tanto voluntario como involuntario. Generalmente, los músculos ventilatorios suelen clasificarse en función de su acción mecánica, dividiéndolos en músculos inspiratorios y espiratorios. Ambas acciones pueden ser

llevadas a cabo por varios grupos de músculos, de manera que se aseguran los medios por los cuales el aire puede ser movido en diferentes situaciones fisiológicas o fisiopatológicas.

El músculo inspiratorio más importante es el diafragma, un músculo delgado con forma de bóveda (figura 2) que se inserta en las costillas inferiores separando las cavidades torácica y abdominal. Al contraerse, mueve el contenido abdominal hacia abajo y hacia adelante incrementando el volumen de la cavidad torácica y disminuyendo la presión intratorácica que permite la entrada de aire en los pulmones. Durante la respiración en reposo el diafragma se desplaza muy poco, pero durante inspiraciones y espiraciones forzadas puede llegar a realizar excursiones de hasta diez centímetros [WEST 2005].

Los músculos intercostales externos también participan en la inspiración, moviendo las costillas hacia afuera y hacia arriba, incrementando el diámetro del tórax. Los demás músculos que participan en la inspiración suelen considerarse músculos accesorios y entre ellos se encuentran los escalenos y los esternocleidomastoideos, responsables de elevar las dos primeras costillas y el esternón, respectivamente. Estos músculos presentan una actividad muy reducida durante la respiración en condiciones normales, pero pueden contraerse vigorosamente en condiciones de esfuerzo respiratorio [WEST 2005]. Otros músculos de las vías aéreas superiores también realizan

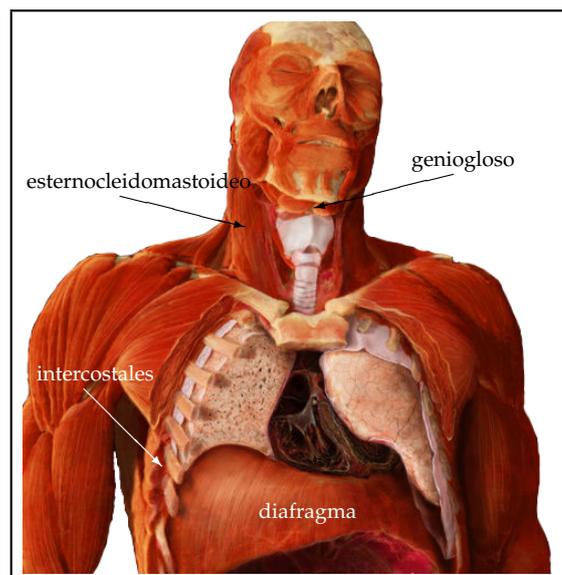


Figura 2 Vista anterior de los músculos respiratorios. Adaptado de Science PhotoLibrary.

funciones inspiratorias, como el geniogloso que protruye la lengua y mantiene la vía aérea desbloqueada evitando la retracción de la lengua hacia la cavidad faríngea durante la inspiración [NÚÑEZ-ABADES & CAMERON 1998], y los músculos dilatadores nasales que aumentan el diámetro de las aberturas de la nariz permitiendo la entrada de un mayor flujo de aire.

La espiración en reposo suele ser pasiva como consecuencia de la elasticidad de los pulmones y la caja torácica, pero en situaciones de ejercicio o hiperventilación se convierte en activa. Los músculos responsables de la espiración pertenecen a la pared abdominal, que es la responsable de incrementar la presión en la cavidad abdominal y empujar el diafragma hacia arriba. Los intercostales internos también ayudan en la espiración forzada tirando de las costillas hacia abajo y hacia adentro, reduciendo el volumen de la cavidad torácica.

La evaluación del funcionamiento y control muscular en lo referente a la actividad temporal y la fatiga puede proporcionar información sobre las patologías respiratorias en las que los músculos de las vías aéreas superiores y los mecanismos de compensación neuromusculares están implicados directamente. Esta evaluación se puede aplicar en diversas aplicaciones tales como el diagnóstico de enfermedades pulmonares, el entrenamiento muscular para mejorar el rendimiento ante estímulos de ejercicio, la supervisión de pacientes sometidos a ventilación mecánica, y en cualquier otra situación en la cual estos músculos sean especialmente importantes. Por consiguiente, la definición de nuevos índices que sean indicadores del grado de actividad y de la coordinación y la condición de la musculatura respiratoria puede aportar nueva información sobre la presencia de patologías, su severidad, su evolución, y la eficacia del tratamiento.

1.2.2 Señales biomédicas de origen muscular

Cualquier movimiento corporal, voluntario o involuntario, implica la acción y contracción de los músculos que lo hacen posible. Cuando aparecen condiciones patológicas que afectan a cualquier etapa del sistema neuromuscular, es decir, al sistema nervioso, las motoneuronas, las uniones neuromusculares o los propios músculos, sus propiedades funcionales y contráctiles cambian. Sin embargo estas alteraciones y cambios no pueden ser investigados *in vivo* debido a la dificultad de introducir sensores de

fuerza en serie con los tendones y también porque muchas veces la actividad de diferentes músculos se combina para realizar un determinado movimiento.

La actividad muscular está asociada con la generación de señales eléctricas que esencialmente son la suma de las contribuciones de los potenciales de acción de todas las unidades motoras activas. Las fibras musculares que componen los músculos tienen la capacidad de acortar su longitud e incrementar su diámetro cuando son excitadas, y esta contracción muscular es controlada por el sistema nervioso enviando señales eléctricas a través de las motoneuronas. Cada motoneurona inerva a un grupo de fibras musculares formando la unidad funcional más pequeña del músculo, que recibe el nombre de unidad motora [SHERRINGTON 1929].

El número de fibras inervadas por la misma motoneurona varía según la función de cada músculo e incluso dentro de un mismo músculo las unidades motoras más grandes pueden estar compuestas por un número hasta diez veces mayor que las más pequeñas [BURKE & TSAIRIS 1973]. Cuando el sistema nervioso central activa las unidades motoras, éstas producen un potencial de acción y mediante su generación continuada y repetitiva se producen los trenes de potenciales que se combinan para dar lugar a lo que se conoce como señal electromiográfica o electromiograma (EMG) [BASMAJIAN & DE LUCA 1985].

Hans Piper fue uno de los pioneros en investigar las señales EMG y el primero en utilizar la palabra “electromiograma” a principios del siglo XX [PIPER 1912]. Sin embargo, se considera que John Basmajian es el padre de la electromiografía moderna, en gran medida gracias a la primera edición de *Muscles Alive* que publicó en 1962. Todavía hoy, la quinta edición de su libro se considera una de las obras de referencia más importantes en el campo de la electromiografía [BASMAJIAN & DE LUCA 1985].

Principalmente existen dos modalidades de registro de señales electromiográficas: la invasiva, mediante electrodos intramusculares de aguja; y la no invasiva, que registra los potenciales de acción mediante electrodos colocados en la superficie de la piel. Las características de estos dos tipos de registro determinan las posibilidades de aplicación, ya que mientras que las señales obtenidas invasivamente son útiles para identificar los instantes de disparo de las diferentes unidades motoras, las señales EMG de superficie permiten la estimación de ciertas variables fisiológicas, como por ejemplo la velocidad de conducción [FARINA *et al.* 2000]. La señal EMG está directamente relacionada con la actividad eléctrica, el nivel de contracción y el tipo

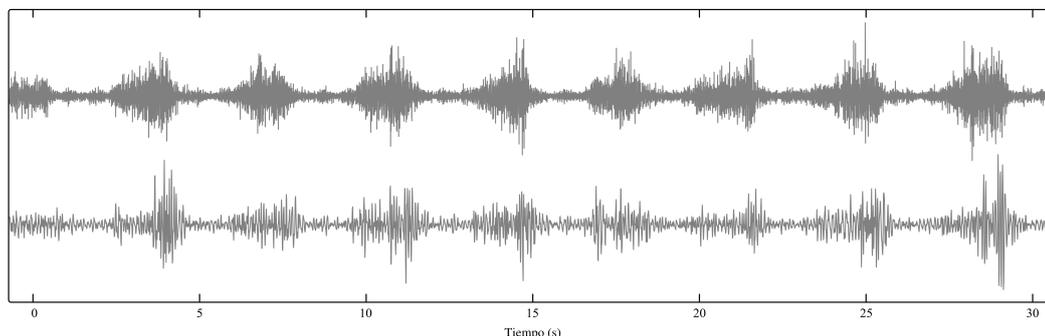


Figura 3 Señales EMG (arriba) y MMG (abajo) del esternocleidomastoideo durante un esfuerzo respiratorio moderado. Las amplitudes han sido normalizadas y se representan en unidades arbitrarias.

de fibras musculares reclutadas. Los cambios detectados en ella a nivel temporal y frecuencial pueden indicar variaciones en el tipo de actividad y el grado de fatiga muscular [MERLETTI & LO CONTE 1995a,b].

La adquisición no invasiva de señales EMG se lleva a cabo habitualmente utilizando electrodos bipolares o matrices lineales de electrodos [MERLETTI *et al.* 2003]. Estas últimas son imprescindibles para la localización de la dirección propagación y la zona de inervación de las fibras, datos que resultan de extrema importancia para realizar un correcto registro de señales EMG de superficie tal y como se deduce de las recomendaciones derivadas del proyecto europeo SENIAM (*Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles*) [HERMENS *et al.* 2000, POZZO *et al.* 2004].

Otra alternativa no invasiva para la evaluación y monitorización de la actividad muscular es el mecanomiograma (MMG) [ORIZIO 1993]. También denominado por algunos autores sonomiograma o vibromiograma, se trata de una vibración que puede ser observada cuando un músculo se contrae. Esta vibración es debida a las oscilaciones de la superficie muscular que son consecuencia de las ondas de presión originadas por diferentes fenómenos: la expansión lateral de las fibras al contraerse, el movimiento de la región central del músculo causado por la asimetría de la distribución de las fibras musculares y su contracción no simultánea, el temblor muscular, y las oscilaciones producidas por los movimientos del tejido elástico. Al igual que el EMG, se trata de una señal compuesta que reúne la contribución de todas y cada una las unidades motoras activas, aunque sea en realidad mediante una suma no lineal [ORIZIO *et al.* 1996].

El sonido muscular es conocido desde hace varios siglos, pero la primera referencia escrita sobre este fenómeno corresponde a Francesco Grimaldi [GRIMALDI 1665]. Casi un siglo y medio más tarde, William Wollaston lo describió como un ruido o rumor bajo e incluso hizo una estimación de su contenido frecuencial [OSTER 1989, WOLLASTON 1810].

El registro de señales MMG se realiza habitualmente colocando sobre el bulbo muscular sensores piezoeléctricos, micrófonos, acelerómetros e incluso sensores de distancia láser, de manera que se adquieren como señal eléctrica las ondas de presión generadas. Aunque el MMG es una señal mucho menos estudiada que el EMG, se considera que posee una mayor relación señal a ruido que ésta y está más relacionada con las propiedades contráctiles del músculo, reflejando de un modo más fehaciente la fuerza mecánica realizada. Recientemente también han empezado a utilizarse matrices lineales para la adquisición de señales mecanomiográficas [ALVES & CHAU 2010].

1.2.3 El síndrome de apnea obstructiva del sueño

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es una enfermedad frecuente en los países desarrollados en la que la vía aérea extratorácica se colapsa de forma repetida durante el sueño, produciendo hipoxemia y una severa alteración de la arquitectura del sueño. Estas afecciones acarrear graves consecuencias para los enfermos, que frecuentemente son incapaces de mantenerse alerta y despiertos durante la actividad diurna, de manera que es habitual que los pacientes con SAOS se duerman en cualquier circunstancia, pudiendo sufrir accidentes laborales y de tráfico. Otras de las consecuencias producidas por estas apneas incluyen el bajo rendimiento en el trabajo, el deterioro intelectual, la pérdida de memoria, los trastornos de la conducta, la depresión y la irritabilidad. Además, son habituales entre los afectados la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, siendo elevado el riesgo de muerte súbita por arritmias malignas [MARIN *et al.* 2005]. Según datos de la *European Lung Foundation*, se calcula que, sólo en España, hay entre 1,5 y 2 millones de personas afectadas y el número de personas diagnosticadas de SAOS aumentará en los próximos años como consecuencia de la prevalencia cada vez mayor de la obesidad, uno de los factores de riesgo más importantes [EUROPEAN LUNG FOUNDATION 2011].

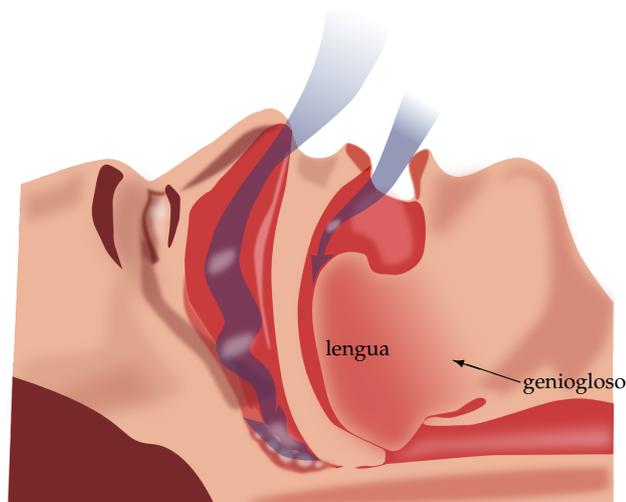


Figura 4 Obstrucción de la ventilación durante una apnea nocturna. Adaptado de Wikimedia Commons.

El SAOS tiene como origen la repetición de episodios de estrechamiento de la vía aérea durante el sueño, y la localización de este estrechamiento es la faringe. Se trata de un segmento vulnerable de la vía aérea superior porque carece de soporte óseo o rígido importante, y por lo tanto, la condición de no obstrucción depende en gran medida de la actividad de los músculos dilatadores de la faringe. Durante la inspiración, la presión faríngea negativa causada por el inflado de los pulmones tiende a succionar y cerrar las vías aéreas. Este efecto es contrarrestado por la activación de los músculos dilatadores que rodean la vía aérea superior como el geniogloso, situado bajo la lengua y considerado el principal responsable de la oclusión de la vía aérea en el SAOS [BLUMEN *et al.* 2004], y el esternocleidomastoideo que eleva el esternón en situaciones de esfuerzo respiratorio [MAÑANAS *et al.* 2000b]. Cuando se produce una apnea obstructiva, el conjunto de fuerzas de los músculos dilatadores de la vía aérea superior no es suficiente para contrarrestar la presión inspiratoria negativa generada por la bomba torácica —el diafragma— y, consecuentemente, la vía aérea se colapsa (figura 4). La menor actividad de los músculos tónicamente activos parece la explicación más plausible para el aumento de la resistencia en la faringe que tiene lugar mientras dormimos, aunque este fenómeno se produce en cualquier persona, incluso en sujetos sanos [RYAN & BRADLEY 2005, SVANBORG 2005].

Como estas apneas obstructivas ocurren únicamente durante el sueño, el diagnóstico definitivo está indisolublemente asociado a los estudios polisomnográficos que requieren ingreso hospitalario, y por lo tanto son costosos para los hospitales y

difíciles de llevar a cabo, invasivos e intervencionistas para el paciente, que además de no encontrarse en su domicilio, carga con una cantidad considerable de sensores, electrodos y cables. Desde la [EUROPEAN LUNG FOUNDATION \[2011\]](#) se reconoce la importante necesidad de reducir las listas de espera en el diagnóstico de esta enfermedad, más aún teniendo en cuenta el aumento previsto de la prevalencia de la obesidad y del SAOS. Ante estos inconvenientes, la búsqueda de alternativas para la evaluación de la función respiratoria de los pacientes con SAOS que puedan ser de ayuda en el proceso diagnóstico se revela como un ámbito interesante para la investigación. Puesto que los músculos de la vía aérea superior juegan un papel muy importante en el desarrollo de la patología, su evaluación puede aportar nueva información muy valiosa para establecer los patrones de funcionamiento que caracterizan a los pacientes con SAOS.

Explotando las características de las señales miográficas no invasivas puede analizarse la actividad de los músculos respiratorios, tanto del diafragma como del esternocleidomastoideo y del geniogloso que está considerado, entre otras causas, uno de los principales responsables de la oclusión faríngea que origina las apneas. El rol de estos dos últimos músculos es importante por lo que respecta a la vía aérea superior pero los mecanismos por lo cuales su actividad muscular está implicada y relacionada respecto a la del diafragma todavía no es completamente conocida. El estudio de la actividad muscular diurna de los pacientes con SAOS puede revelar cambios en la mecánica respiratoria debidos a esta enfermedad nocturna que reflejen las alteraciones las propiedades musculares y como la coordinación muscular puede verse afectada.

El desarrollo de nuevas metodologías que permitan obtener índices relacionados con la patología de forma no invasiva, como por ejemplo los derivados de las señales musculares de superficie —EMG y MMG—, puede aportar nuevos datos sobre el patrón muscular respiratorio asociado a la enfermedad y también ayudar a diagnosticarla de manera más sencilla y cómoda, a la vez que menos costosa. Además, también puede ayudar a valorar la eficacia del tratamiento general, como las medidas dietéticas y la mejora del hábito y el horario del sueño, así como el tratamiento específico mediante presión positiva continuada en la vía aérea (CPAP, del inglés, *Continuous Positive Airway Pressure*), nuevos fármacos, prótesis bucales o cirugía correctiva.

1.3 El cerebro

1.3.1 El cerebro y la comunicación neuronal

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal, los centros principales donde se produce la correlación e integración de la información nerviosa. El encéfalo es la parte más voluminosa del sistema nervioso central y a su vez está dividido en el tallo cerebral, el cerebelo y el cerebro, siendo este último la parte más evolucionada del encéfalo y donde se encuentran localizadas las funciones conscientes del sistema nervioso. Protegido por el cráneo, es el encargado de las funciones superiores como la cognición, las emociones, la memoria y el aprendizaje, y posee dos hemisferios, conectados por una masa de sustancia blanca denominada cuerpo calloso, que contienen estructuras idénticas y que están relacionados con las partes opuestas del cuerpo. La superficie externa de ambos hemisferios recibe el nombre de corteza cerebral, está constituida por la denominada sustancia gris y presenta muchos pliegues separados por cisuras que aumentan su superficie y delimitan los lóbulos y giros cerebrales. En cada hemisferio se distinguen cuatro lóbulos que reciben los nombres de frontal, parietal, occipital y temporal (figura 5), aunque estas divisiones no son estrictamente exactas desde el punto de vista funcional puesto que las fibras nerviosas cruzan libremente las fronteras que los delimitan.

La actividad principal del cerebro consiste en procesar y transmitir flujos de información. Para conseguirlo, se estima que el cerebro contiene entre 50 y 100

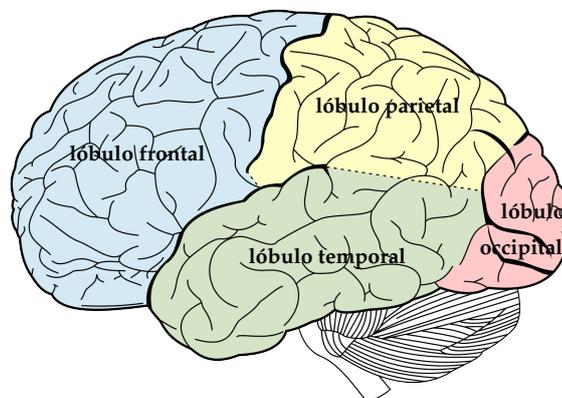


Figura 5 *Lóbulos cerebrales. Adaptado de Wikimedia Commons.*

mil millones de neuronas [ANDREASSI 2000, WILLIAMS & HERRUP 1988], que son células excitables especializadas en la recepción de estímulos y la transmisión de respuestas mediante impulsos. Además de las neuronas, el sistema nervioso está compuesto por neuroglías, que son células que cumplen funciones de protección y nutrición de las neuronas e intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información.

La comunicación entre neuronas se produce en las sinapsis, donde el impulso eléctrico se transmite de una neurona presináptica a otra postsináptica mediante la segregación de neurotransmisores. En general, la velocidad de conducción de los impulsos neuronales depende fundamentalmente del diámetro del axón neuronal y del recubrimiento de mielina que lo aísla, pero la eficiencia en el procesamiento de información en el cerebro no se basa en elevadas velocidades —en realidad se encuentran alrededor de los $100 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ — sino que reside en el gran número de interconexiones entre neuronas, puesto que se calcula que existen más de 150 billones de sinapsis en el cerebro humano [TANG *et al.* 2001].

Y esto es solamente una parte de lo que es conocido: se considera que existen unas 100 células gliales por cada neurona, de las que se empieza a comprender su importancia en tareas tales como la producción de mielina o la regulación de las transmisiones sinápticas [O'SHEA 2005].

1.3.2 Señales biomédicas de origen cerebral

El electroencefalograma (EEG) es el registro no invasivo de los potenciales eléctricos producidos por la actividad cerebral en la superficie del cuero cabelludo. Las señales corticales son consecuencia de la actividad neuronal, pero debido a que en un registro normal se recoge la actividad de varios millones de neuronas, para conseguir una actividad global mínima se precisa que un conjunto de neuronas vecinas estén sincronizadas.

Se pueden observar ondas mayores y más lentas cuanto mayor sea la sincronía de los generadores. La hipótesis más aceptada indica que el EEG registrado sobre el cuero cabelludo refleja la actividad eléctrica asociada a la suma de los potenciales postsinápticos sincronizados y generados por células piramidales orientadas verticalmente y situadas en la corteza cerebral [FISCH 1999]. De esta manera, los potenciales postsinápticos se suman temporal y espacialmente en la corteza, originando dipolos

entre las zonas más superficiales y las más profundas y provocando el movimiento de cargas eléctricas y la generación de campos eléctricos —y magnéticos— que pueden recogerse en el cuero cabelludo. Además de los potenciales postsinápticos, probablemente algunas corrientes intraneuronales también contribuyen a los registros EEG, aunque su papel no está del todo establecido [FISCH 1999]. Inicialmente también se consideraba que los potenciales de acción producidos durante la despolarización de las neuronas podían generar también estos campos eléctricos, pero dado que poseen una menor penetración en el espacio extracelular y una duración mucho menor que los potenciales postsinápticos —de entre uno y dos órdenes de magnitud—, la contribución de estos potenciales de acción apenas se estima significativa [NUNEZ 2005].

El primer registro de EEG en humanos fue realizado en 1924 por Hans Berger, quien también acuñó el término “electroencefalograma”. Berger realizó los registros usando un galvanómetro de hilo metálico utilizado para electrocardiografía y consiguió medir y registrar los pequeños e irregulares potenciales cerebrales en papel. Estudiando los patrones resultantes obtenidos de estas ondas a lo largo del tiempo percibió que éstas no eran totalmente aleatorias sino que mostraban cierta regularidad y periodicidad. Incluso llegó a sugerir acertadamente que la actividad cerebral cambiaba cuando el estado de la persona bajo estudio también lo hacía —describiendo por ejemplo las diferencias entre sueño y vigilia y entre los estados de relajación y alerta—, así como el efecto de ciertas patologías sobre las ondas cerebrales al darse cuenta del incremento de amplitud registrado durante las crisis epilépticas [BERGER 1929]. Sin embargo, el EEG no fue verdaderamente aceptado hasta la publicación del trabajo de ADRIAN & MATHEWS [1934], quienes verificaron los hallazgos de Berger e identificaron y localizaron las oscilaciones regulares correspondientes al ritmo alfa en los lóbulos occipitales de la corteza cerebral, descartando definitivamente que fueran artefactos.

Actualmente, la monitorización clínica del EEG es una herramienta básica para algunas aplicaciones en el ámbito médico. Más concretamente, el análisis cuantitativo del EEG permite comprender la función cerebral con el objetivo de ayudar en el diagnóstico de estados disfuncionales en disciplinas tales como la neurología, la neurocirugía, la psiquiatría, la psicología y la farmacología. El EEG puede detectar alteraciones difusas a nivel global del cerebro —debidas a causas metabólicas o infecciosas— o focalizadas y circunscritas a un área concreta como traumatismos

magnéticos inducidos por las corrientes neuronales son extraordinariamente débiles —aproximadamente diez órdenes de magnitud menor que el campo magnético de la Tierra [MALMIVUO 2000]— y por consiguiente se necesita un equipo muy sofisticado para detectarlas.

El primer magnetoencefalograma fue adquirido por David Cohen en 1968 usando las mismas bobinas de cobre que se utilizaban para medir el magnetocardiograma, dando como resultado un registro ruidoso y de muy difícil interpretación [COHEN 1968]. Años más tarde, en 1972, el propio Cohen consiguió un registro de calidad comparable a la del EEG, usando un sensor SQUID (del inglés *Superconducting QUantum Interference Device*) comercial —los SQUIDS habían sido desarrollados por James E. Zimmerman en 1969— en una sala con apantallamiento magnético [COHEN 2004]. Los sistemas actuales de registro de MEG incluyen matrices de sensores que monitorizan los campos magnéticos del cerebro en hasta trescientos puntos sobre el cuero cabelludo.

Además de la mayor densidad de sensores, la principal ventaja que aporta el MEG respecto al EEG reside en la mejor resolución espacial que permite, ya que los campos magnéticos no se ven tan afectados como los eléctricos por el cráneo y el cuero cabelludo. Mientras que el EEG registra tanto las componentes tangenciales como las radiales de una fuente de corriente, el MEG detecta únicamente las tangenciales, de manera que el EEG es más sensible a la actividad en más áreas cerebrales pero la actividad detectada mediante MEG puede ser localizada con más exactitud. Así como el EEG es capaz de capturar las corrientes extracelulares producidas por los potenciales postsinápticos, el MEG detecta principalmente las corrientes intracelulares que pueden ser de más interés en el análisis de localización de fuentes generadoras [BAILLET *et al.* 2001].

Asimismo, el MEG es menos sensible a los potenciales profundos, haciéndolo muy útil para el estudio de actividad neocortical, y además no necesita de un potencial de referencia para ser adquirido. Sin embargo, y aunque el uso clínico de los magnetoencefalógrafos se ha ido extendiendo paulatinamente desde su introducción en los años 80, tanto los equipos como los consumibles y el mantenimiento que requieren hacen que esta técnica sea muy cara en comparación con el EEG.

Por todos estos motivos, EEG y MEG suelen verse como técnicas complementarias capaces de ofrecer la mejor resolución temporal de la actividad cerebral, permitiendo

el estudio de los fenómenos dinámicos de las redes cerebrales que ocurren en la escala de las decenas de milisegundos [NUNEZ 2005]. Sin embargo, ambas técnicas tienen como principal inconveniente que ninguna de las dos es capaz de ofrecer la resolución espacial que se obtiene mediante estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emitting Tomography*) o resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *functional Magnetic Resonance Imaging*).

Puede pensarse que la actividad cerebral, debido a su elevada complejidad, debe generar registros EEG/MEG irregulares, pero sin embargo estas señales muestran un patrón rítmico de actividad tanto durante vigilia como en sueño. Históricamente se han descrito varios tipos de ondas o ritmos, pero no hay unanimidad ni en su número ni en sus rangos de frecuencia. Existen cinco ritmos cerebrales principales que pueden distinguirse gracias a su diferente contenido frecuencial:

Delta (δ) — Es el ritmo de más baja frecuencia, entre 1,3 y 3,5 Hz. No se observa habitualmente en el cerebro adulto durante vigilia, pero sí que esta presente en bebés y niños y en el sueño profundo de adultos. Su manifestación en personas despiertas puede indicar algún tipo de encefalopatía o anomalía cerebral, como por ejemplo un tumor [SÖRNMO & LAGUNA 2005].

Theta (θ) — Se trata del ritmo menos común. Se presenta más frecuentemente en niños y adolescentes que en sujetos adultos y suele relacionarse con estados de placer, disgusto y somnolencia.

Alfa (α) — Es una oscilación rítmica que se presenta entre los 7,5 y los 13 Hz, y su amplitud es mayor en las regiones occipitales. Es característica de un estado consciente de relajación y únicamente aparece cuando los ojos permanecen cerrados. Al forzar a un sujeto a realizar cualquier tarea mental o física, este ritmo reduce su amplitud hasta desaparecer.

Beta (β) — Este ritmo es una oscilación irregular que ocurre con frecuencias entre los 13 y los 35 Hz, y se asocia con tareas mentales o físicas que requieren un estado de concentración activa, así como con diferentes patologías y con el efecto de algunos fármacos como las benzodiazepinas [BARBANOJ *et al.* 1994]. Se observa principalmente en las regiones frontales y centrales del cráneo.

Gamma (γ) — Incluye las oscilaciones con frecuencias superiores a 35 Hz, y es el ritmo que presenta menor amplitud. Está relacionado con estados mentales

activos de procesamiento de información en la corteza cerebral, como la resolución de problemas y la percepción.

Tanto el EEG como el MEG tienen un gran campo potencial de aplicación en estudios clínicos donde la enfermedad o el tratamiento afecta a la actividad cerebral, espontánea o relacionada con determinados eventos, teniendo en cuenta que son capaces de detectar cambios en la actividad neuronal del orden de milisegundos, lo que los convierte en las únicas herramientas con esa gran resolución temporal.

1.3.3 El efecto de fármacos sobre el cerebro

La evaluación del efecto farmacológico en el cerebro permite evaluar las estructuras sobre las cuales se desarrolla preferentemente la acción de un fármaco, puesto que los patrones de la señal EEG varían de forma significativa tras la administración de

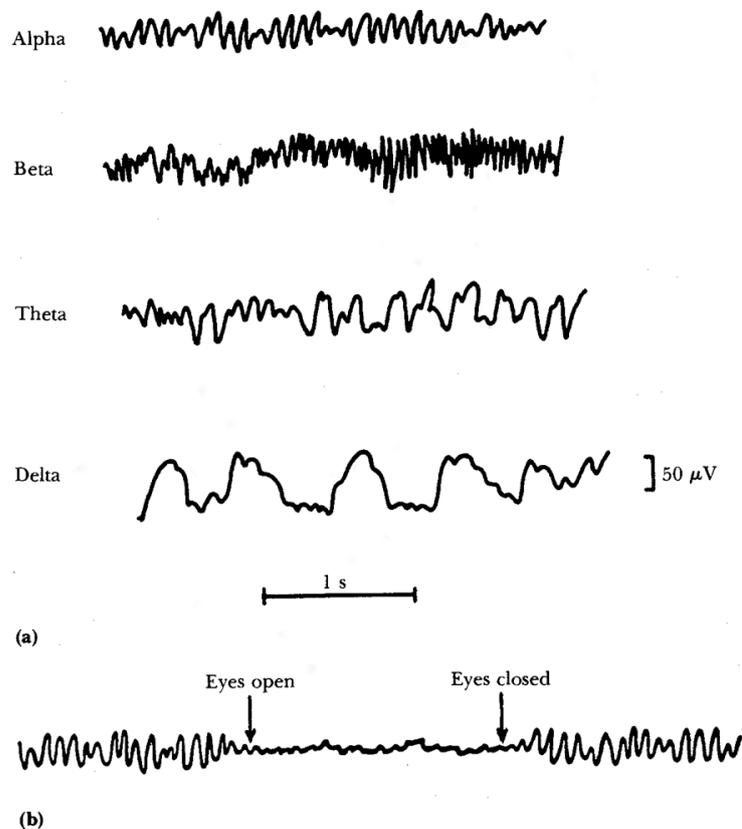


Figura 7 *Los principales ritmos cerebrales (a), y la desaparición de las ondas alfa al abrir los ojos (b). Reproducido de [WEBSTER 2004].*

algunos medicamentos. La cuantificación de estos cambios es necesaria para poder evaluar objetivamente los efectos de un fármaco en el cerebro, y de esta manera poder determinar cuando y en qué grado afecta el compuesto farmacológico al sistema nervioso central [SALETU *et al.* 1987]. Esta relación directa ha sido confirmada por la experiencia en el campo de los psicofármacos clásicos: neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos y psicoestimulantes [SALETU *et al.* 2002a]. El diseño de experimentos apropiados permite la búsqueda de efectos farmacológicos presentes de forma espontánea o evocada en vigilia o sueño.

El método clásico para evaluar la influencia de fármacos en la señal EEG está basado en la cuantificación e interpretación fisiológica de los cambios obtenidos en algunas variables espectrales, tales como potencias absolutas, relativas, centroides y picos frecuenciales de las diferentes bandas que representan los ritmos frecuenciales de la señal EEG que, a su vez, están relacionados con los estados de vigilia, subvigilancia, alerta y otras medidas conductuales [ANDERER *et al.* 1992]. Tradicionalmente, tanto la coherencia como la correlación han sido los métodos principales para el estudio del grado de conectividad funcional entre las áreas cerebrales y los cambios asociados a los efectos psicofisiológicos de fármacos [ACHERMANN & BORBÉLY 1998, MINC *et al.* 2010], pero sin embargo la coherencia únicamente proporciona un índice

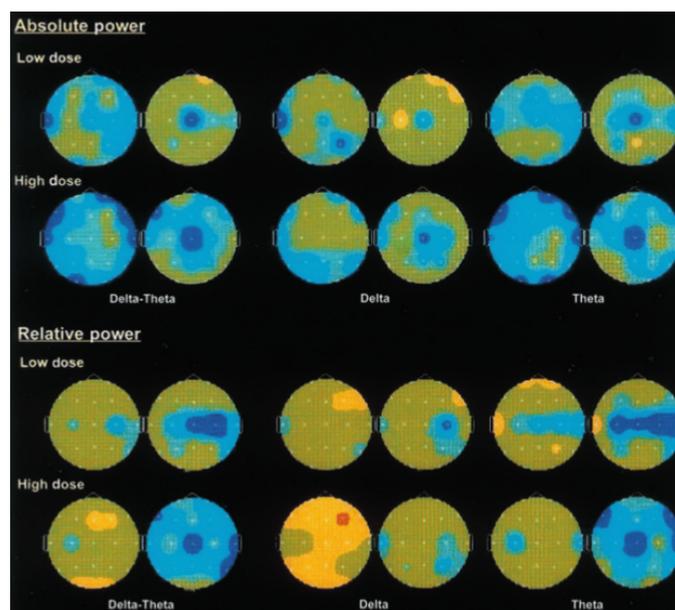


Figura 8 Mapas de probabilidad que representan los cambios en el EEG inducidos por un fármaco. Extraído de [RIBA *et al.* 2002].

de la dependencia lineal entre señales EEG para una determinada banda frecuencial. Por otro lado, recientemente se han aplicado otras aproximaciones no lineales a señales EEG para el estudio de la profundidad anestésica [FERENETS *et al.* 2006], ataques epilépticos [SRINIVASAN *et al.* 2007] o enfermedades cardíacas [SHIN *et al.* 2006] entre otros, pero no para la evaluación de los acoplamientos no lineales entre series temporales de EEG para la terapia con fármacos.

Aunque se ha estudiado la señal EEG durante años, las nuevas técnicas de análisis no lineal que han ido apareciendo durante la última década permiten obtener información nueva y complementaria a la obtenida mediante las técnicas clásicas de referencia. Las señales EEG multicanal contribuyen con información compleja en el tiempo y en el espacio, permitiendo de esta manera la identificación de las regiones neuronales relacionadas con los cambios obtenidos tras la administración de fármacos y el estudio de la coordinación o conectividad de los procesos cerebrales activos. El efecto de algunas clases de fármacos, como las benzodiazepinas, los neurolepticos y los psicoestimulantes [BARBANOJ *et al.* 1994, 2006, TAN *et al.* 1998] ya ha sido estudiado mediante variables espectrales obtenidas en señales EEG (véase, a modo de ejemplo, la figura 8), pero se desconoce su efecto en las interacciones entre las áreas cerebrales. Otros fármacos como los alcaloides no muestran cambios tan importantes en las variables lineales clásicas a pesar de su patente efecto en el cerebro y han sido mucho menos estudiados [RIBA *et al.* 2002]. En estos casos, el análisis de la conectividad cerebral puede proporcionar nueva, interesante y valiosa información sobre sus efectos psicofarmacológicos.

1.3.4 La enfermedad de Alzheimer

En 1906, Alois Alzheimer dio una conferencia en la que describió las características clínicas —relativas a la pérdida de memoria— y neuropatológicas —ovillos y placas— que actualmente se consideran marcadores fehacientes de la enfermedad: la acumulación de placas seniles, formadas por depósitos filamentosos insolubles de la proteína beta-amiloide, y la aparición de ovillos neurofibrilares constituidos por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada [BLENNOW *et al.* 2006]. Todavía hoy se desconoce si la aparición de estas alteraciones es el desencadenante de la demencia o si son el resultado de algún otro proceso subyacente. Hace ya más de un siglo, ni Alzheimer ni sus colaboradores fueron conscientes de haber descubierto una

nueva enfermedad hasta que en 1910, con la octava edición de su libro de psiquiatría, Emil Kraepelin decidió llamar "enfermedad de Alzheimer" a esta demencia presenil que ocasionaba una atrofia difusa de todo el cerebro y especialmente de la corteza cerebral, con varios cambios en la estructura neuronal [MÖLLER & GRAEBER 1998].

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza en su fase inicial por una leve pérdida de memoria y problemas de concentración, que lentamente van agravándose al mismo tiempo que aparecen otros síntomas como alteraciones cognitivas generales, desorientación, trastornos del lenguaje, agitación, cambios de comportamiento y personalidad, y juicio disminuido. La duración clínica típica de la enfermedad varía entre 8 y 10 años, pero pueden encontrarse casos en el rango de 1 a 25 años. Aunque se han identificado diferentes factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, el principal y más importante es la edad. La EA es una demencia neurodegenerativa primaria considerada la más frecuente en los países desarrollados, donde se estima que representa entre un 50 % y un 60 % de todos los casos de demencia diagnosticados. Menos del 1 % de la población de entre 60 y 64 años padece alguna demencia, pero a partir de esa franja de edad el crecimiento es exponencial, de manera que la prevalencia en personas mayores de 85 años se calcula entre el 24 % y el 33 % [BLENNOW *et al.* 2006]. Estos datos, junto con el pronosticado aumento de la esperanza de vida, auguran una elevada morbilidad de la enfermedad en el futuro próximo.

Puesto que la confirmación definitiva del diagnóstico de EA sólo es posible a través del análisis histológico *post mórtem* de muestras cerebrales, la emisión de un diagnóstico se realiza utilizando la información proporcionada por la historia clínica, pruebas físicas, psiquiátricas y neurológicas [KNOPMAN *et al.* 2001]. El diagnóstico se basa en los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), que fueron publicados hace más de 35 años [MCKHANN *et al.* 1984], y depende en gran parte de la exclusión de otras demencias. Siguiendo estas recomendaciones, el diagnóstico clínico suele ser correcto entre el 80 % y el 90 % de las veces, aunque los valores de sensibilidad y especificidad son relativamente bajos, alrededor del 80 % y del 70 % respectivamente [BLENNOW *et al.* 2006, KNOPMAN *et al.* 2001, MAYEUX *et al.* 1998]. Recientemente se han propuesto otros biomarcadores basados en exámenes mediante neuroimagen —para detectar atrofia cortical o hipermetabolismo difuso en el cerebro— y análisis de fluido cerebroespinal, pero estas pruebas son mucho más

costosas y se requieren más estudios sobre las estrategias adecuadas para introducir estas pruebas en la práctica y el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer [DUBOIS *et al.* 2007].

Los tratamientos farmacológicos utilizados actualmente cuyo efecto principal es retrasar el proceso de deterioro, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, han demostrado una mayor eficacia durante el primer año de terapia. Existe el consenso general de que estos inhibidores proporcionan un efecto más beneficioso cuando el déficit colinérgico —la degeneración de las neuronas colinérgicas, y muy particularmente las localizadas en el hipocampo, que se relaciona con las dificultades de aprendizaje, la disfunción de la memoria y otros déficits neurológicos— no es muy acusado [BLENNOW 2004]. De igual modo, un diagnóstico precoz es muy importante para la intervención mediante terapias no farmacológicas que permiten paliar y retardar los efectos de la enfermedad, puesto que a pesar de la naturaleza progresiva del proceso degenerativo que caracteriza la EA, los pacientes parecen conservar cierta capacidad fisiológica para alterar la estructura y función del cerebro, demostrando así plasticidad y potencial de aprendizaje [TARRAGA *et al.* 2006].

Por lo tanto, parece lógico suponer que el déficit anatómico y funcional producido por la progresión de la EA en el cerebro lleve asociada una alteración de la actividad eléctrica cerebral. Durante los últimos años se han publicado diversos estudios relativos a la evaluación de la actividad electrofisiológica cerebral de los pacientes con EA a través de señales EEG [JEONG 2004, JEONG *et al.* 2001, STAM *et al.* 2003] y MEG [HORNERO *et al.* 2008, POZA *et al.* 2008, STAM 2005]. En este sentido, el estudio de las interacciones entre áreas cerebrales para obtener nuevos índices que permitan entender mejor la neuropatología de la EA puede ofrecer nuevas herramientas de ayuda al diagnóstico y la evaluación de las estrategias terapéuticas durante la evolución de la enfermedad.

1.4 Análisis de la interacción en señales biomédicas

1.4.1 Introducción

El análisis de la interacción entre señales biomédicas puede realizarse utilizando una gran variedad de técnicas. Históricamente se han aplicado métodos procedentes de la teoría de la información, y sobretodo las técnicas lineales clásicas como el análisis

de correlación, el análisis espectral y la coherencia. Sin embargo, durante la última década se han empezado a utilizar otras técnicas no lineales derivadas además de la teoría de la información y las comunicaciones, de muchas otras áreas como el análisis del caos determinista y el modelado no lineal. A continuación se describen algunas de las más relevantes que aparecen en la literatura, y también las que han sido utilizadas durante el desarrollo de la presente tesis doctoral.

1.4.2 Técnicas lineales

Correlación cruzada — La correlación cruzada es una medida de similitud entre dos señales en función del retardo aplicado a una de ellas. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada para descubrir características de una señal desconocida mediante la comparación con otra conocida. Para dos señales discretas $x[n]$ e $y[n]$ se define la correlación cruzada —en función del retardo entre señales τ — como:

$$r_{xy}(\tau) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n]y[n - \tau]$$

Esta técnica ya ha sido utilizada para analizar la interacción entre señales EMG y MMG de músculos respiratorios [MAÑANAS *et al.* 2001a], permitiendo el estudio del adelanto y el retraso de la energía de cada una de las señales con respecto a las demás.

En el ámbito del análisis de la actividad cerebral también ha sido utilizada para diferenciar entre los estados interictales epilépticos y no epilépticos [POULOS *et al.* 2004], para clasificar ataques epilépticos [JERGER *et al.* 2005], y más recientemente para evaluar el funcionamiento cerebral en sujetos con esquizofrenia [JALILI & KNYAZEVA 2011].

Coherencia espectral — Una de las principales técnicas lineales utilizadas para analizar la coordinación entre dos señales es la coherencia, también llamada coherencia espectral. La coherencia mide el acoplamiento lineal entre dos procesos estacionarios, en una escala de cero a uno, en el dominio frecuencial:

$$c_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}|}{\sqrt{|S_{xx}|}\sqrt{|S_{yy}|}} = c_{yx}(f)$$

Dado que esta función se estima a partir de los autoespectros y del espectro

cruzado de un par de señales — S_{xx} , S_{yy} y S_{xy} , respectivamente—, la longitud temporal y el método de estimación espectral condicionan su resolución frecuencial [BENIGNUS 1969].

Tanto el espectro cruzado como la coherencia espectral han sido utilizados ampliamente para evaluar la interacción entre señales EMG [ACKERSON & BRUCE 1983, BRUCE & ACKERSON 1986, DENNY & SMITH 2000, USHIYAMA *et al.* 2011] y el acoplamiento electromecánico EMG-MMG [MAÑANAS *et al.* 2002, ORIZIO *et al.* 1991]. La coherencia espectral, además, es uno de los métodos más utilizados para el análisis de la coordinación entre diferentes derivaciones de señales cerebrales: en EEG espontáneo [JAP *et al.* 2010, LOCATELLI *et al.* 1998, TAUSCHER *et al.* 1998, ZAVAGLIA *et al.* 2008], durante la realización de tareas o con potenciales evocados [ABRAHAM & DUFFY 2001, FREDERICK *et al.* 2004] y también en registros MEG [FRANCIOTTI *et al.* 2006].

1.4.3 Técnicas no lineales

Información mutua cruzada — La función de información mutua cruzada puede considerarse el equivalente no lineal de la función de correlación cruzada [BERNHARD & DARBELLAY 1999]. Se trata de una técnica basada en la entropía de Shannon que cuantifica las dependencias estadísticas entre dos señales, es decir, cuantifica la información obtenida de una señal cuando estamos midiendo otra. Si se mide un valor x_i de una señal X , la cantidad de información que proporciona esta medida —expresada en bits— es $\log_2 \frac{1}{P_X(x_i)} = -\log_2 P_X(x_i)$, donde P_X representa el histograma normalizado de la distribución de valores observada. La información promedio obtenida de la observación de la señal es la denominada entropía de Shannon [SHANNON 1948]:

$$H(X) = - \sum_{x_i} P_X(x_i) \log_2 P_X(x_i)$$

Bajo la condición de haber observado el valor y_j de otra señal Y , $H(X)$ se convierte, mediante la probabilidad condicionada, en:

$$H(X|Y = y_j) = - \sum_{x_i} \frac{P_{XY}(x_i, y_j)}{P_Y(y_j)} \cdot \log_2 \frac{P_{XY}(x_i, y_j)}{P_Y(y_j)}$$

donde P_{XY} es la función de distribución de probabilidad conjunta de las dos señales. De la ecuación anterior se deduce la entropía condicional:

$$H(X|Y) = - \sum_{y_j} P_Y(y_j) H(X|Y = y_j) = - \sum_{x_i, y_j} P_{XY}(x_i, y_j) \cdot \log_2 \frac{P_{XY}(x_i, y_j)}{P_Y(y_j)}$$

$H(X|Y)$ puede reescribirse de la manera siguiente:

$$H(X|Y) = - \sum_{x_i, y_j} P_{XY}(x_i, y_j) \cdot \log_2 P_{XY}(x_i, y_j) + \sum_{y_j} P_Y(y_j) \cdot \log_2 P_Y(y_j)$$

o, de forma equivalente en función de las entropías de Shannon:

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y)$$

En este caso, $H(X|Y)$ representa la información restante de una señal que no puede ser explicada al observar la otra. Por consiguiente, la información mutua entre las dos señales será (véase también la figura 9):

$$I_{XY} = H(X) - H(X|Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y)$$

o, utilizando las expresiones de las funciones de densidad de probabilidad:

$$I_{XY} = \sum_{x_i, y_j} P_{XY}(x_i, y_j) \cdot \log_2 \frac{P_{XY}(x_i, y_j)}{P_X(x_i)P_Y(y_j)}$$

Si al igual que ocurre con la correlación cruzada, se calcula I_{XY} en función del retardo entre las señales con el objetivo de reflejar la transferencia de información a lo largo del tiempo, se obtiene la denominada función de información mutua [JEONG *et al.* 2001], mediante la cual se pueden estudiar las interacciones lineales y no lineales entre pares de señales. Estas interacciones ya han sido estudiadas en el sistema cardíaco y cardiorrespiratorio [HOYER *et al.* 1998b, POMPE *et al.* 1998] y para evaluar el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y su efecto sobre el sistema cardíaco [DI RIENZO *et al.* 2001, HOYER *et al.* 2006], así como para detectar las interrelaciones cerebrales registradas por las señales EEG [JIN *et al.* 2006, QUIAN QUIROGA *et al.* 2002], MEG [GÓMEZ *et al.* 2007] y electrocorticales (ECoG) [DUCKROW & ALBANO 2003, FRASCH *et al.* 2007].

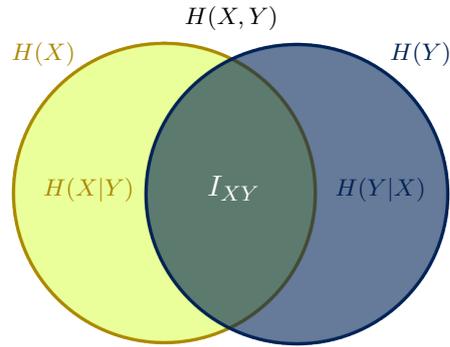


Figura 9 Entropía conjunta $H(X, Y)$, entropías condicionales $H(X|Y)$ y $H(Y|X)$, entropías individuales $H(X)$ y $H(Y)$ e información mutua I_{XY} .

Entropía condicional — Las tasas de entropía son medidas interesantes porque permiten distinguir entre repeticiones periódicas de un determinado patrón en una señal y dinámicas aperiódicas, es decir, bajas y altas entropías, respectivamente. La entropía condicional, como se ha explicado en el punto anterior, es una medida de entropía usada en teoría de la información que mide cuanta entropía residual tiene una variable aleatoria y cuando conocemos completamente una segunda variable aleatoria [PAPOULIS & PILLAI 2002].

El trabajo de PORTA *et al.* [1998b] describe un procedimiento matemático de cálculo alternativo para la entropía condicional, de manera que se puede obtener mediante un proceso de inmersión L -dimensional de la señal —según el teorema de inmersión por retardo de TAKENS [1981]— y que además evita mantener fijo el valor de la longitud L de los patrones estudiados, al contrario de lo que pasa con otras entropías como la aproximada o la muestral. Un trabajo posterior de los mismos autores extendió la formulación al estudio del acoplamiento entre señales [PORTA *et al.* 1999]. La definición resultante para una dimensión de inmersión L es la siguiente:

$$H(X|Y) = H([x_i, y_{L-1}]) - H(y_{L-1}) + fc$$

donde y_{L-1} representa un patrón de $L - 1$ muestras de Y , y $[x_i, y_{L-1}]$ es el mismo patrón al que se le ha añadido una muestra de X . Se puede interpretar la entropía condicional como la cantidad de información que aporta la muestra x_i cuando el patrón y_{L-1} es conocido. De esta manera, $H(X|Y)$ es igual a $H(X)$

—la entropía de Shannon de X — cuando L es la unidad, puesto que no existe aportación alguna de Y , y $H(X|Y)$ tiende a cero cuando las muestras de Y permiten predecir completamente x_i . El factor de corrección fc simplemente compensa la disminución que se produciría en $H(X|Y)$ al utilizar valores de L demasiado grandes que incrementarían $H(y_{L-1})$ artificialmente debido a la longitud finita de los datos [PORTA *et al.* 1999].

Hasta la fecha, las aplicaciones biomédicas de la entropía condicional se han dado principalmente en el ámbito de las señales cardíacas como la variabilidad de ritmo cardíaco y la presión sanguínea [MAINARDI *et al.* 2001, PORTA *et al.* 1999, 2007b, VALENCIA *et al.* 2009].

Predicción no lineal — Evaluar la predictibilidad de las señales biomédicas puede ser muy útil, puesto que es una de las muchas manifestaciones de la interacción entre diferentes series de datos. De manera general, se puede decir que la predicción no lineal es una herramienta matemática que permite deducir puntos de una serie temporal, en función de un cierto número de puntos o muestras anteriores, basándose en modelos no lineales que la describen [KANTZ & SCHREIBER 1997, KAPLAN & GLASS 1995]. Mediante esta técnica, podemos diferenciar comportamientos deterministas, irregulares o caóticos de los comportamientos aleatorios. La estrategia habitual de predicción lineal realiza un promedio de todas las regiones del espacio de fases para extraer las correlaciones que son la base de la predictibilidad, pero si se supone que la contribución no lineal puede ser significativa, es preferible hacer una aproximación tan local como sea posible [KANTZ & SCHREIBER 1997, SUGIHARA & MAY 1990]. El método más simple es realizar la aproximación local mediante el promedio, es decir, aproximar localmente la dinámica mediante una constante. Para ello, una vez localizados en el espacio de fases los vecinos del punto cuya predicción se desea realizar, la predicción es simplemente el promedio de los valores futuros de dichos vecinos. En este tipo de predicción únicamente hay que establecer las condiciones que definen el vecindario, y por supuesto, los parámetros que rigen el procedimiento de inmersión de la señal mediante el que se construye el espacio de fases [FRASER & SWINNEY 1986, KENNEL *et al.* 1992, TAKENS 1981].

La calidad de la predicción puede mejorar sensiblemente al incorporar modelos localmente lineales. En lugar de utilizar una aproximación de orden cero como el

promedio, se utiliza una expansión de Taylor truncada de la función que mapea los puntos actuales —habitualmente llamados imágenes o pre-imágenes— a sus versiones futuras —post-imágenes—, de manera que el problema de predicción puede resolverse mediante un sistema de ecuaciones lineal. La predicción no lineal basada en modelos localmente lineales fue introducida por [AUERBACH *et al.* \[1987\]](#) y [FARMER & SIDOROWICH \[1987\]](#), e incluso fue propuesta por [CASDAGLI \[1992\]](#) como método para detectar no linealidades.

La predicción no lineal ha demostrado ser de utilidad para el estudio de la variabilidad del patrón respiratorio [[CAMINAL *et al.* 2004](#)], para la evaluación de la actividad cerebral durante estimulación visual [[ERLA *et al.* 2011](#)] y en otras aplicaciones no relacionadas directamente con la ingeniería biomédica [[KANTZ & SCHREIBER 1997](#)].

1.4.4 Antecedentes en la interacción en señales biomédicas

En la sección anterior ya se han enumerado algunos de los análisis de interacción en el ámbito del procesado de señales biomédicas documentados en la literatura, al describir los diferentes métodos relacionados con esta tesis. En este apartado se realiza una breve descripción de los antecedentes existentes en el campo de la interacción en señales biomédicas, organizados según el tipo de aplicación biomédica.

Interacción en el sistema cardiovascular — La comprensión de las enormes capacidades que posee el sistema cardiovascular para controlar la coordinación dinámica de muchas y muy diferentes variables es relativamente reciente [[HOYER *et al.* 1998a](#)], y actualmente se puede considerar que el sistema de control cardiovascular es una unidad funcional bien definida de nuestro organismo [[HOYER *et al.* 1998b](#)]. La coordinación cardiovascular es un mecanismo esencial para las complejas interacciones del sistema nervioso autónomo, las cuales deben ser óptimas para adaptarse tanto a lentas condiciones cambiantes como a rápidas reacciones frente a estímulos. Todo esto hace que sea más adecuado estudiar el sistema de control cardiovascular mediante métodos de análisis multivariable. Entre estos métodos cabe destacar:

- El análisis mediante información mutua e información mutua cruzada, que ha producido resultados muy interesantes en el estudio del control del

sistema nervioso autónomo y del barorreflejo sobre el acoplamiento entre la presión sanguínea y el ritmo cardíaco [BENITEZ *et al.* 2009, HOYER *et al.* 2005, 2006].

- La utilización de la entropía condicional para evaluar la variabilidad latido a latido [PORTA *et al.* 2000, 2001, 2007b], así como para clasificar diferentes episodios de fibrilación auricular [MAINARDI *et al.* 2001], caracterizar la dinámica no lineal de la señal de variabilidad de ritmo cardíaco [RIPOLI *et al.* 2003], indicar la alteración de los mecanismos de control de la función miocárdica después de episodios isquémicos [PORTA *et al.* 1998a] y para obtener marcadores o indicadores del riesgo de muerte súbita en pacientes cardíacos [VALENCIA *et al.* 2009].

Interacción en el sistema cardiorrespiratorio — En personas sanas, el ritmo cardíaco aumenta durante la inspiración y disminuye en la espiración, dando lugar a la llamada arritmia sinusal respiratoria. Existen, además, otras interacciones y evidencias de coordinación entre los ritmos cardíaco y respiratorio [ROSENBLUM *et al.* 1998]. La función de información mutua ha sido utilizada para estudiar la coordinación cardiorrespiratoria en bebés durante las diferentes fases del sueño [POMPE *et al.* 1998], y también se ha aplicado al estudio de esta coordinación en pacientes en proceso de desconexión de la ventilación mecánica asistida [VALLVERDU *et al.* 2006].

Coordinación muscular respiratoria — En el campo del análisis de señales miográficas, los músculos respiratorios no han sido tan extensamente estudiados como los músculos esqueléticos, pero aún así existen numerosos trabajos en los que se evalúa la función respiratoria de músculos accesorios de la vía aérea como el geniogloso [BLUMEN *et al.* 2004, CARLSON *et al.* 1995, FOGEL *et al.* 2001, KATZ & WHITE 2004], el escaleno [DUIVERMAN *et al.* 2004, HUDSON *et al.* 2007, YOKOBA *et al.* 2003] o el esternocleidomastoideo [HUDSON *et al.* 2007, PARTHASARATHY *et al.* 2007]. Sin embargo, los trabajos que estudian los mecanismos de coordinación y acoplamiento de los músculos respiratorios son escasos y habitualmente utilizan técnicas lineales [HUG *et al.* 2006, MAÑANAS *et al.* 2001a]. Por estos motivos, el análisis de la dinámica no lineal del acoplamiento muscular respiratorio puede aportar información novedosa para evaluar la actividad de éstos músculos en diferentes condiciones patológicas y de esfuerzo respiratorio.

Conectividad cerebral bajo fármacos — El análisis cuantitativo y la interpretación del electroencefalograma humano se ha revelado como un valioso método en neuropsicofarmacología clínica, en especial como instrumento de clasificación y evaluación de la biodisponibilidad de un fármaco en el cerebro. Como se ha comentado anteriormente, el método más comúnmente utilizado para evaluar la influencia de fármacos y para el diagnóstico de desórdenes psiquiátricos y neurológicos se basa en la obtención de variables espectrales derivadas del EEG, y por lo tanto el efecto de algunas clases de fármacos sobre estas variables espectrales ya es conocido. Por ejemplo, las benzodiazepinas incrementan la potencia de las bandas δ y β , mientras que provocan un descenso de la potencia en la banda α_1 , cuando se define entre 7,5 y 10 Hz [BARBANOJ *et al.* 1994].

Sin embargo, las interacciones entre diferentes áreas del cerebro todavía no están totalmente claras. En este sentido, el análisis de conectividad entre diferentes áreas cerebrales puede aportar nueva y valiosa información sobre los efectos psicofarmacológicos. El estudio de la sincronización operacional mediante señales EEG constituye una técnica útil para detectar interacciones funcionales entre áreas corticales bajo terapia farmacológica.

Tradicionalmente, la correlación cruzada, el análisis espectral y la coherencia han sido los principales métodos utilizados para evaluar el grado de conectividad funcional, y los cambios observados gracias a estas técnicas se pueden asociar a los efectos psicofarmacológicos de ciertas drogas [ABRAHAM & DUFFY 2001, BARBANOJ *et al.* 1994]. No obstante, no existe una gran cantidad de trabajos que evalúen el efecto farmacológico sobre la interacción entre zonas cerebrales, aunque la coherencia espectral ha sido utilizada en estudios de EEG para evaluar el efecto de algunas benzodiazepinas [ROMANO-TORRES *et al.* 2002, SAMPAIO *et al.* 2007] y como técnica para medir la profundidad anestésica [CAGY *et al.* 2000, LIPPING *et al.* 2003].

La principal limitación de la coherencia radica en que únicamente es capaz de indicar la dependencia estadística lineal, en función de la frecuencia, entre dos señales. En los últimos años, los métodos de análisis no lineal han empezado a ser utilizados en neurofisiología, abrazando medidas de información [DUCKROW & ALBANO 2003, FRASCH *et al.* 2007, PALUŠ 1996, QUIAN QUIROGA *et al.* 2002], herramientas de sincronización generalizada [ABARBANEL *et al.* 1996, DAVID *et al.* 2004,

[STAM *et al.* 2002, 2003] y de sincronización de fase [STAM 2005, STAM *et al.* 2003]. No obstante, en el campo de la evaluación del efecto de fármacos el número de trabajos es mucho más reducido y los estudios publicados presentan resultados no comparables o ligeramente discordantes entre sí [FINGELKURTS *et al.* 2004, ROMANO-TORRES *et al.* 2002, SAMPAIO *et al.* 2007].

Por lo tanto, el análisis no lineal de los acoplamientos no lineales entre series temporales de EEG para la evaluación de la terapia farmacológica todavía necesita de muchos más estudios y enfoques diferentes para poder establecer realmente cuáles son los patrones de conectividad que se ven modificados por la acción de los fármacos sobre el cerebro, y así poder entender mejor el funcionamiento de los mismos.

Conectividad cerebral en la enfermedad de Alzheimer — El diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer (EA) se realiza mediante diferentes pruebas neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, junto con pruebas de laboratorio y neuroimagen que pueden evidenciar la presencia de la enfermedad y otros desórdenes coexistentes, descartando otras demencias y trastornos cerebrales.

En cualquier caso, el diagnóstico definitivo únicamente se consigue mediante una biopsia cerebral [DUBOIS *et al.* 2007]. La necesidad de biomarcadores que permitan diagnosticar de forma temprana y no invasiva la EA ha producido durante los últimos años una gran cantidad de estudios que evalúan los patrones de actividad cerebral reflejados tanto por las señales electroencefalográficas [JEONG 2004, ROSSINI *et al.* 2007, STAM 2005] como por las magnetoencefalográficas [LOCATELLI *et al.* 1998, OSIPOVA *et al.* 2003, POZA *et al.* 2008].

La ralentización de la actividad oscilatoria basal es común en el cerebro de los pacientes con EA, cosa que ha sido revelada mediante el estudio de variables espectrales y de coherencia [BERENDSE *et al.* 2000, FERNÁNDEZ *et al.* 2006, LOCATELLI *et al.* 1998, OSIPOVA *et al.* 2005, POZA *et al.* 2007]. Por lo que respecta a las medidas de acoplamiento, también han sido numerosos los trabajos que han evaluado la interacción entre regiones cerebrales, utilizando medidas basadas en análisis de fluctuaciones sin tendencias —DFA, del inglés *Detrended Fluctuation Analysis*— [MONTEZ *et al.* 2009] y métodos de análisis de la sincronización de fase [STAM *et al.* 2002, 2009].

Sin embargo, la búsqueda de índices que ayuden al diagnóstico precoz de la

EA y que permitan evaluar la eficacia de las terapias no farmacológicas todavía conforma un ámbito muy activo de investigación, en el que queda un gran trabajo por hacer para poder proporcionar una visión precisa de la afectación cerebral provocada por la enfermedad.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

El objetivo general de la presente tesis doctoral es la obtención de índices y herramientas basados en la dinámica no lineal que aporten nueva información sobre la interacción en sistemas biológicos.

1.5.2 Objetivos específicos

Las diferentes técnicas de análisis no lineal utilizadas persiguen los objetivos específicos descritos a continuación.

En primer lugar, validar los nuevos índices tanto en la actividad muscular respiratoria como en la actividad cerebral mediante señales multicanal EMG/MMG y EEG/MEG respectivamente, con el propósito de cuantificar el efecto que enfermedades respiratorias y neurodegenerativas y la ingestión de fármacos tienen en la interacción entre músculos o zonas cerebrales.

Por lo que respecta a la evaluación de la actividad respiratoria, se pretende determinar nuevos índices de interacción no lineal que describan:

- El acoplamiento de la actividad mecánica y eléctrica de un mismo músculo.
- La interacción de la actividad mioeléctrica de diferentes músculos.
- La influencia del nivel de esfuerzo respiratorio en los acoplamientos.
- Las diferencias en la interacción debidas al efecto del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Y en cuanto al estudio de la actividad cerebral, se desea obtener nuevos índices de acoplamiento no lineal en señales encefalográficas que permitan:

- Evaluar la actividad en diferentes localizaciones del cerebro tras la administración de fármacos.
- Analizar la relación entre los nuevos índices y la concentración del fármaco en plasma a lo largo del tiempo.
- Identificar patrones de conectividad cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer, diferenciados respecto a los del grupo control.

Finalmente, se pretende evaluar la información adicional aportada respecto a los índices asociados a interacciones lineales.

1.6 Metodología

1.6.1 Descripción

La metodología mediante la cual se ha desarrollado esta tesis doctoral está basada en las herramientas y medios disponibles para su realización. Más concretamente, se han utilizado tres bases de datos: una correspondiente a registros de músculos respiratorios de pacientes con SAOS y sujetos sanos durante ejercicios de esfuerzo ventilatorio; otra formada por señales EEG adquiridas tras la administración de fármacos a sujetos sanos durante vigilia; y una tercera que consta de registros MEG de pacientes con EA y sujetos sanos.

Se han utilizado técnicas de procesado de señal basadas en el análisis de la dinámica no lineal de la señal, así como de las interacciones y acoplamientos no lineales entre señales, con la finalidad de diferenciar los patrones musculares pertenecientes a sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias en el caso de las señales miográficas, y también con el objetivo de evaluar el efecto farmacológico o patológico sobre el cerebro en el caso de las señales electro y magnetoencefalográficas.

Como paso previo a la aplicación de las diferentes técnicas seleccionadas, las bases de datos han sido preprocesadas adecuadamente para acomodarlas a los requerimientos y exigencias del procesado de señal posterior. Con la finalidad de evaluar las aportaciones que las técnicas no lineales representan, en el análisis se han utilizado también herramientas lineales en las mismas señales y sistemas biológicos.

Tras la extracción de los índices más relevantes teniendo en cuenta la dinámica característica de cada señal, se ha llevado a cabo el análisis estadístico para comprobar la eficacia de los diferentes métodos estudiados. En el caso de la evaluación de señales cerebrales, se ha tenido en cuenta también la localización topográfica mediante los denominados mapas estadísticos de parámetros (véase un ejemplo en la figura 10).

1.6.2 Datos experimentales

Base de datos de señales miográficas de músculos respiratorios — Durante el estudio del patrón muscular respiratorio, se ha utilizado una base de datos de señales respiratorias, electromiográficas y mecanomiográficas de ocho pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y ocho sujetos sanos. Estas señales fueron adquiridas en el *Respiratory Dynamics Laboratory* del *Center for Biomedical Engineering* de la *University of Kentucky*.

Cada uno de los sujetos respiraba a través de una máscara nasal conectada a una fuente de presión negativa siguiendo un protocolo de esfuerzo incremental, de manera que cada 90 segundos el valor de presión externa bajaba 7 cm de H₂O. La prueba finalizaba cuando el sujeto no podía vencer la resistencia externa para poder respirar. Se registraron simultáneamente señales EMG de superficie de tres músculos respiratorios: geniogloso, esternocleidomastoideo y diafragma, y también se registró la señal EMG intraoral del geniogloso [DOBLE *et al.* 1985], y las señales MMG del geniogloso y del esternocleidomastoideo. Adicionalmente se adquirieron las señales de presión inspiratoria en boca, flujo respiratorio y saturación de oxígeno.

Base de datos de señales EEG tras la administración de un fármaco — Se dispone

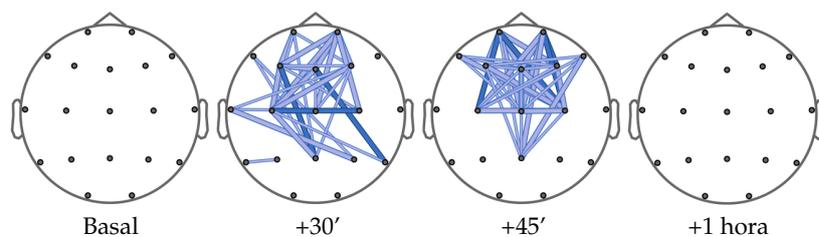


Figura 10 Mapas estadísticos de conectividad que muestran una disminución significativa de conectividad —en este caso, la coherencia espectral en la banda β_1 — tras la administración de alprazolam.

de una base de datos adquirida tras la administración de alprazolam, un fármaco psicoactivo con efecto ansiolítico de la familia de las benzodiazepinas. El registro se llevó a cabo en el marco de un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo en el *Centre d'Investigació de Medicaments* del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* de Barcelona. La adquisición de señal se realizó en nueve voluntarios y consistió en registros multicanal siguiendo el sistema internacional 10-20 —19 canales de EEG y 2 correspondientes al electro-oculograma (EOG)— [JASPER 1958, KLEM *et al.* 1999] de 3 minutos de duración, con los ojos cerrados y en diferentes instantes antes y después de la administración del fármaco.

Base de datos de señales MEG de sujetos con Alzheimer — Esta base de datos está compuesta por los registros MEG de treinta y cuatro personas realizados en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Diecisiete de los sujetos eran pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable, remitidos por la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y la Unidad de Geriátrica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Se registraron señales MEG de 148 canales durante 5 minutos mientras los sujetos, con los ojos cerrados, eran monitorizados de manera continua para evitar la aparición de patrones de somnolencia.

2

Publicaciones

2.1 Marco de la tesis doctoral

Esta tesis doctoral se ha desarrollado gracias a la colaboración del *Grup de Recerca en Anàlisi de BIOSenyals per a la Rehabilitació i la Teràpia (BIOART)* de la *Divisió de Senyals i Sistemes Biomèdics (SISBIO)*, perteneciente al *Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAI)* y al *Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB)* de la *Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)* con las siguientes instituciones:

- *Centre d'Investigació de Medicaments (CIM)* del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP)*, Barcelona, España.
- *Center for Biomedical Engineering* de la *Univerity of Kentucky*, Kentucky, Estados Unidos de América.
- *Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB)*, *Universidad de Valladolid*, Valladolid, España.

Los diferentes trabajos que han dado lugar a los artículos que se presentan a continuación se han realizado en el ámbito de los siguientes proyectos de investigación:

- Tratamiento en interpretación de señales biomédicas para la evaluación clínica y la rehabilitación (referencia TEC2004-02274), financiado por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) entre los años 2004 y 2007.
- Análisis de las interacciones dinámicas en bioseñales no invasivas multicanal para la terapia y la rehabilitación (referencia TEC2008-02754/TEC), financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación desde el año 2009 hasta la actualidad.

2.2 Presentación de las publicaciones

Las páginas de este capítulo contienen los artículos publicados en revistas indexadas, en orden cronológico, correspondientes al compendio de publicaciones que conforma el cuerpo de la presente tesis.

El primero de ellos, publicado en la revista *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* en 2007 (factor de impacto: 1,622) trata sobre el análisis no lineal de la coordinación muscular respiratoria en sujetos sanos y pacientes con SAOS. En él se describen los índices que han permitido diferenciar el patrón muscular respiratorio de los pacientes respecto a los sujetos sanos, y como los acoplamientos observados presentan una naturaleza principalmente no lineal. Hasta la fecha, este artículo ha recibido 7 citas por parte de otros trabajos en los que no está involucrado ninguno de los autores.

El segundo trabajo, publicado en la revista *Human Brain Mapping* en 2010 (factor de impacto: 5,107) evalúa la contribución de las componentes lineal y no lineal de la información mutua cruzada para el análisis del efecto farmacológico del alprazolam en la conectividad cerebral, revelando que los cambios producidos no son únicamente de un tipo o del otro, sino que ambos coexisten y se complementan, además de mostrar un alto grado de correlación con la concentración plasmática del fármaco. Este trabajo ha sido referenciado 3 veces por otros autores.

El tercer artículo que se incluye ha sido publicado en la revista *Annals of Biomedical Engineering* en 2011 (factor de impacto 2010: 2,374), y se trata del análisis lineal y no lineal de la conectividad cerebral en registros MEG de pacientes con enfermedad de Alzheimer y sujetos sanos. En él se comparan y combinan las variables lineales y no lineales, mostrando que los patrones cerebrales de la EA no son simplemente

una ralentización y disminución de la actividad cerebral y como la combinación de características lineales y no lineales ofrece una clasificación más robusta de pacientes y sanos. Esta publicación ha sido citada por 2 trabajos hasta el momento.

En la cuarta publicación se evalúa la predicción no lineal basada en modelos localmente lineales aplicada a señales EMG de músculos respiratorios. Este trabajo acaba de ser aceptado para su publicación en el *Journal of Electromyography and Kinesiology* (factor de impacto 2010: 2,372), y sus resultados complementan los obtenidos en el artículo de 2007 y muestran la mayor predictibilidad de la actividad muscular de los pacientes con SAOS con respecto a los sujetos sanos y el importante papel que juega el músculo geniogloso en el incremento de predictibilidad que se produce al aumentar el esfuerzo respiratorio.

El quinto trabajo que se ha incorporado en este capítulo es un manuscrito recientemente enviado para su publicación en la revista *Psychopharmacology* (factor de impacto 2010: 3,817), que analiza los cambios producidos por el alprazolam desde el punto de vista de la entropía condicional, una medida complementaria a la información mutua y cuyos resultados añaden otro punto de vista a la vez que refuerzan los ya obtenidos en el artículo publicado en 2010.

Y finalmente, se ha añadido una sección en la que se enumeran el resto de publicaciones derivadas de la presente tesis doctoral.

**Evaluation of Respiratory Muscles Activity
by Means of Cross Mutual Information Function
at Different Levels of Ventilatory Effort**

IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2007;54:1573–1582

ALONSO JF, MAÑANAS MA, HOYER D, TOPOR ZL, BRUCE EN

Factor de Impacto: 1,622 (Q2 *Biomedical Engineering*)

Evaluation of Respiratory Muscles Activity by Means of Cross Mutual Information Function at Different Levels of Ventilatory Effort

Joan Francesc Alonso*, *Student Member, IEEE*, Miguel A. Mañanas, *Member, IEEE*, Dirk Hoyer, Zbigniew L. Topor, and Eugene N. Bruce

Abstract—Analysis of respiratory muscles activity is an effective technique for the study of pulmonary diseases such as obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Respiratory diseases, especially those associated with changes in the mechanical properties of the respiratory apparatus, are often associated with disruptions of the normally highly coordinated contractions of respiratory muscles. Due to the complexity of the respiratory control, the assessment of OSAS related dysfunctions by linear methods are not sufficient. Therefore, the objective of this study was the detection of diagnostically relevant nonlinear complex respiratory mechanisms. Two aims of this work were: 1) to assess coordination of respiratory muscles contractions through evaluation of interactions between respiratory signals and myographic signals through nonlinear analysis by means of cross mutual information function (CMIF); 2) to differentiate between functioning of respiratory muscles in patients with OSAS and in normal subjects. Electromyographic (EMG) and mechanomyographic (MMG) signals were recorded from three respiratory muscles: genioglossus, sternomastoid and diaphragm. Inspiratory pressure and flow were also acquired. All signals were measured in eight patients with OSAS and eight healthy subjects during an increased respiratory effort while awake. Several variables were defined and calculated from CMIF in order to describe correlation between signals. The results indicate different nonlinear couplings of respiratory muscles in both populations. This effect is progressively more evident at higher levels of respiratory effort.

Index Terms—Electromyography, mechanomyography, muscle activity, mutual information, pulmonary disease.

Manuscript received March 29, 2006; revised January 4, 2007. This work was supported in part by the Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) under contract TEC2004-02274, in part by the Direcció General de Recerca de la Generalitat de Catalunya, Spain, under Contract 1998BEA1200079, in part by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Germany under contract DFG Ho1634-8-1,2, and in part by the National Institutes of Health (NIH) under Contract HL40369. Asterisk indicates corresponding author.

*J. F. Alonso is with the Department of Automatic Control, Biomedical Engineering Research Center, Technical University of Catalonia (UPC), 5th Pau Gargalo St., E-08028 Barcelona, Spain (e-mail: joan.francesc.alonso@upc.edu).

M. A. Mañanas is with the Department of Automatic Control, Biomedical Engineering Research Center, Technical University of Catalonia (UPC), E-08028 Barcelona, Spain.

D. Hoyer is with the Biomagnetic Centre, Department of Neurology, Friedrich Schiller University, PF 07737 Jena, Germany.

Z. L. Topor is with the Department of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB T2N 2T9, Canada.

E. N. Bruce is with the Laboratory of Respiratory Dynamics, Center for Biomedical Engineering, University of Kentucky, Lexington, KY 40506-0070 USA.

Digital Object Identifier 10.1109/TBME.2007.893494

NOMENCLATURE

AAFT	Amplitude Adjusted Fourier Transform method.
ANS	Autonomic Nervous System.
CMIF	Cross Mutual Information Function.
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure.
DIA	Diaphragm muscle.
DIA_EMG	Electromyographic signal from diaphragm muscle.
EMG	Electromyographic.
FT	Fourier Transform.
FT1	Bivariate type of surrogate data based on independent phase randomization of each signal.
FT2	Bivariate type of surrogate data, based on synchronous phase randomization of each signal.
GEN	Genioglossus muscle.
GEN_EMG	Electromyographic signal from genioglossus muscle.
GEN_MMG	Mechanomyographic signal from genioglossus muscle.
HRV	Heart Rate Variability.
IP	Incremental protocol.
MI	Mutual information.
MMG	Mechanomyographic.
MMP	Maximum Maintained Pressure.
OCMIF	Original Cross Mutual Information Function.
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome.
SCMIF	Surrogate Cross Mutual Information Function.
SMM	Sternomastoid muscle.
SMM_EMG	Electromyographic signal from sternomastoid muscle.
SMM_MMG	Mechanomyographic signal from sternomastoid muscle.

I. INTRODUCTION

ANALYSIS of respiratory muscles activity is an effective tool for the evaluation of pulmonary diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease [1], [2] or obstructive

sleep apnea syndrome (OSAS) [3]. In the model of normal upper airway function, subatmospheric pharyngeal pressures generated by the contraction of the diaphragm must be balanced by opposing forces generated by upper airway dilator muscles such as the genioglossus, in order to prevent a collapse of the upper airways [3]. Sternomastoid is an accessory respiratory muscle activated at high levels of ventilatory effort associated with exercise or with chronic obstructive pulmonary disease [4]. Individuals with OSAS experience intermittent collapse of the upper airways during sleep [3]. Therefore, activity of the respiratory muscles might be expected to differ between OSAS patients and controls, particularly in situations of increased respiratory effort. Patients with OSAS are commonly treated with continuous positive airway pressure (CPAP), which is a pressure introduced through the nasal cavity to provide a pneumatic splint and prevent upper airways from obstructing.

Temporal variations in the activities of respiratory muscles can be assessed from electromyographic (EMG) and mechanomyographic (MMG) signals, which are related to electrical and mechanical muscle activity, respectively. Variables calculated from these myographic signals indicate muscle activity and fatigue during normal and increased respiratory effort [5]–[7]. Temporal interaction between muscles determines the overall muscular pattern during normal and increased respiratory effort. Several interactions have already been assessed by means of different linear techniques such as: cross-spectrum between EMG signals [1] and EMG-MMG signals (to evaluate mechanical-electrical coupling [1], [6]); magnitude squared coherence [8]; and cross-correlation [1]. Although these techniques provide interesting information about a function of different muscles and linear couplings between them, they do not evaluate nonlinear interactions.

Mutual information (MI) analysis represents a general method to detect both linear and nonlinear statistical dependencies between time series and it can be considered as an alternative to the well-known correlation analysis. Cross Mutual Information (CMI) is a statistical function that provides a quantification of both linear and nonlinear components of the coupling between variables and it is based on Shannon's entropy [9]. MI function assesses temporal dependencies in terms of information transfer as a function of time lag. If the amplitude and time resolution is appropriate for the characteristics of the acquired signals, MI is independent of amplitude levels. The only assumption made for data analysis is that measured signals must be realizations of ergodic stochastic processes.

An example of the benefit of nonlinear analysis is provided by the analysis of the complex cardiovascular system behavior. Heart rate variability (HRV) represents the cardiovascular control mediated by the autonomic nervous system (ANS) and central nervous influences, and it is an established and standardized variable in clinical diagnosis. The increasing knowledge of the mechanisms controlling HRV and how they change due to physiological loads and pathophysiological alterations leads to an increasing number of applications of HRV analysis. Since the several cardiac and autonomic mechanisms cannot sufficiently be identified by just one single number, only an approach based on an integrated analysis of both linear and nonlinear heart rate dynamics might contribute to increase the clin-

ical sensitivity and specificity [10]. The logical hypothesis that nonlinear complexity analysis would improve upon classical linear analysis, has been partly confirmed both in pathophysiological research and in clinical applications. In that connection, information transfer is a reasonable systems-theoretically founded aspect of functioning of the ANS [11]. CMI analysis has been also used to evaluate coordinations in the cardiorespiratory system [9], [12], [13].

It is not known on which time lags or scales the nonlinear interactions occur. Going beyond linear approaches, measures of complexity, such as correlation dimension, Lyapunov exponents, and Kolmogorov entropy, have improved the assessment of complex autonomic coordination in HRV, for example. Complexity is a well-founded theoretical systems approach to assess complicated systems. All of these complexity measures assess the information transfer independently of time scale. This is an essential limitation with regard to complex multimatched control loops acting on different time horizons within the ANS. Representing interactions on a global time scale, MI carries information on a wider scope of interdependencies (not only "local" but "global" information transfer) than known linear and nonlinear measures described. In this sense, results from [14] confirmed the relevance of global time scale measures of MI for a comprehensive state discrimination in complex systems between HRV and respiratory movement as an example. In our study, the relevant time scales of a measured myographic time series, such as inspiration interval or one (or several) respiratory cycle are not known *a priori*.

It is known that respiratory rhythm/pattern generation could occur via a nonlinear oscillator [15] or two coupled oscillators [16]. Therefore, the resulting activation of different respiratory muscles could produce complex nonlinear interactions.

In this study, we investigated whether the complex respiratory muscles contractions during breathing could correspondingly be assessed by CMI and whether these contractions were affected by a presence of OSAS. Sternomastoid, and especially genioglossus, which is the most critical muscle in OSAS, play a very important role in the upper airway functionality, but the postulated mechanism by which the activity of these muscles coupled with the activity of the main respiratory muscle (diaphragm) may result in sleep apnea is still unknown. Thus, the purpose of this work was to study couplings between respiratory signals and myographic signals from respiratory muscles through nonlinear analysis using the cross mutual information function (CMIF), and to assess what kind of information could be extracted from this function. These couplings were expected to be different for OSAS patients as compared to healthy controls, since change in respiratory mechanics due to this nocturnal disease might alter muscles properties during wakefulness and therefore muscular and electro-mechanical coupling could change.

II. METHODOLOGY

A. Signals and Instrumentation

Eight male patients on CPAP with stable OSAS [age (yr.): 53.8 ± 10.5 ; height (cm): 177.0 ± 8.2 ; weight (kg): 96.4 ± 19.2] and eight male normal subjects [age (yr.): 45.0 ± 7.0 ; height

(cm): 177.2 ± 6.1 ; weight (kg): 80.5 ± 10.5] were studied. A Mann-Whitney test with significance level set to 5%, performed for all anthropometric variables, did not show any statistically significant differences between groups.

Flow signal (F) was acquired with a pneumotacograph (Valydine-CD257). Inspiratory pressure (P) was recorded by means of a strain gauge (COBE) and a carrier demodulator module (Valydine-CD19A). Three surface EMG and two MMG signals were simultaneously recorded from three respiratory muscles: genioglossus (GEN_EMG, GEN_MMG), sternomastoid (SMM_EMG, SMM_MMG) and diaphragm (DIA_EMG). Each EMG signal was recorded with two pre-gelled foam snap Ag-AgCl electrodes with a diameter of 8 mm and with an interelectrode distance of 15 mm. Skin was always cleaned with abrasive paste.

Genioglossus EMG signal was recorded on the submental zone by means of bipolar electrodes [17], [18]. This muscle is innervated by the hypoglossal nerve, CN XII, in an area from 3 to 9 mm anterior and from 3 to 9 mm superior to the point where the lingual artery crosses the anterior border of the hyoglossus muscle [19]. This innervation zone was far from the electrode location: in the middle point longitudinally and a perpendicular distance of 2 cm with respect to a reference line between the chin and the hyoid bone.

The electrodes were placed on the sternomastoid above the innervation zone. The sternomastoid muscle is innervated by the accessory nerve, CN XI. The innervation zone was detected by means of linear electrode arrays below the mastoid process around 35% of the distance recorded from the sternal notch to the mastoid process [20]. Electrodes were located 20% of this distance below the mastoid process.

Diaphragm is an inner muscle but activity of its costal fibers can be recorded superficially on the 7th and 8th interspace of the right ventrolateral surface of the rib cage, midway between the clavicular and the axillary lines [8], [21]. Thus, electrodes were placed at this site. As the muscle is innervated internally by phrenic nerve, the recording point was far away from the innervation zone.

The accelerometers (Entran EGA-10) were used to record MMG signals and were placed as closest as possible to the electrodes, in order to record a MMG signal practically at the same point of EMG signal for the posterior analysis of their relationship. Myographic signals were bandpass filtered: 5–40 Hz (MMG) and 8–400 Hz (EMG). The sampling frequencies were 100 Hz for MMG and 1000 Hz for EMG signals.

B. Experimental Protocol

During the experiment, subjects were awake in supine position breathing through a nose mask connected to a low-resistance nonbreathing valve. The inspiratory port of the nonbreathing valve was connected to an external source of a negative pressure. The external pressure was decreased at 90-second intervals, each time by the value of -7 cm H₂O, from zero to the previously determined maximum maintained pressure (MMP) of each subject. The MMP was defined as the magnitude of the lowest external negative pressure below which the subject could

no longer generate inspiratory airflow. For every subject, pressure in each step of this incremental protocol (IP) was expressed as a percentage of the individual MMP.

C. Data Preprocessing and CMIF Calculation

The flow signal was processed to detect inspiration onsets in order to obtain respiratory rate. EMG and MMG signals were full-wave rectified and demodulated by means of a 400 ms moving average window slid sample by sample [22]. This window produced a low-pass filtering whose magnitude response corresponded to a periodic sinc function where first zero crossing was located at frequency 2.5 Hz (the inverse of 400 ms). Then resampling was carried out with a final sampling frequency of 20 Hz. Baseline trends of these myographic signals as well as flow and inspiratory pressure were removed to guarantee stationarity. These trends were related to skin-electrode contact, slow motions, and drifts from the instrumentation for flow and pressure recordings among others. The trend removal along the 90-second interval did not affect the existing breathing rhythms and consequently linear or nonlinear couplings between signals during breathing. Then, a transformation of the time series was carried out by ranking data [9], i.e., the transformation of a time series $\{x(t)\} t = 1, 2 \dots T$ to a series $\{x^*(t)\} t = 1, 2 \dots T$

$$x(t) \rightarrow x^*(t) = T^{-1} \times N \{t^* : x(t^*) < x(t), t^* = 1, 2, \dots, T\} \quad (1)$$

where N denotes the number of elements of the set. Ranking data means the substitution of real values by their ranks, that is, changing the lowest and highest values of the signal by 1 and N , respectively, and the remaining values assigned to the corresponding intermediate integers. Then, all the values were divided by N , so that ranked data $x^*(t)$ were always uniformly distributed into the interval $[0, 1]$ (unit interval).

The ranking was done to have the best statistics in the entropy estimation; robustness against noise (motion artifacts) and trends was an additional effect [9]. After ranking, any further signal analysis yielded properties that were invariant under monotonic distortions of the signals. Thus, the corresponding series of rank numbers were obtained in each respiratory and myographic signal.

CMIF can be considered as a nonlinear counterpart of the cross-correlation function. The amount of information that was common in both signals was calculated according to the following equation in order to quantify the coupling between two signals $\xi(t)$ and $\eta(t + \tau)$ [13]:

$$I(\xi, \eta) \equiv H(\eta) - [H(\xi, \eta) - H(\xi)] \quad (2)$$

where $H(\eta)$ represents the *a-priori*-uncertainty with regard to η , and $H((\xi, \eta)) - H(\xi)$ is the remaining *a-posteriori*-uncertainty with regard to η if ξ is known. H denotes the Shannon entropy, which is defined as follows [13]:

$$H(\xi) = - \sum_{a=1}^A p_a \log_2(p_a) \quad (3)$$

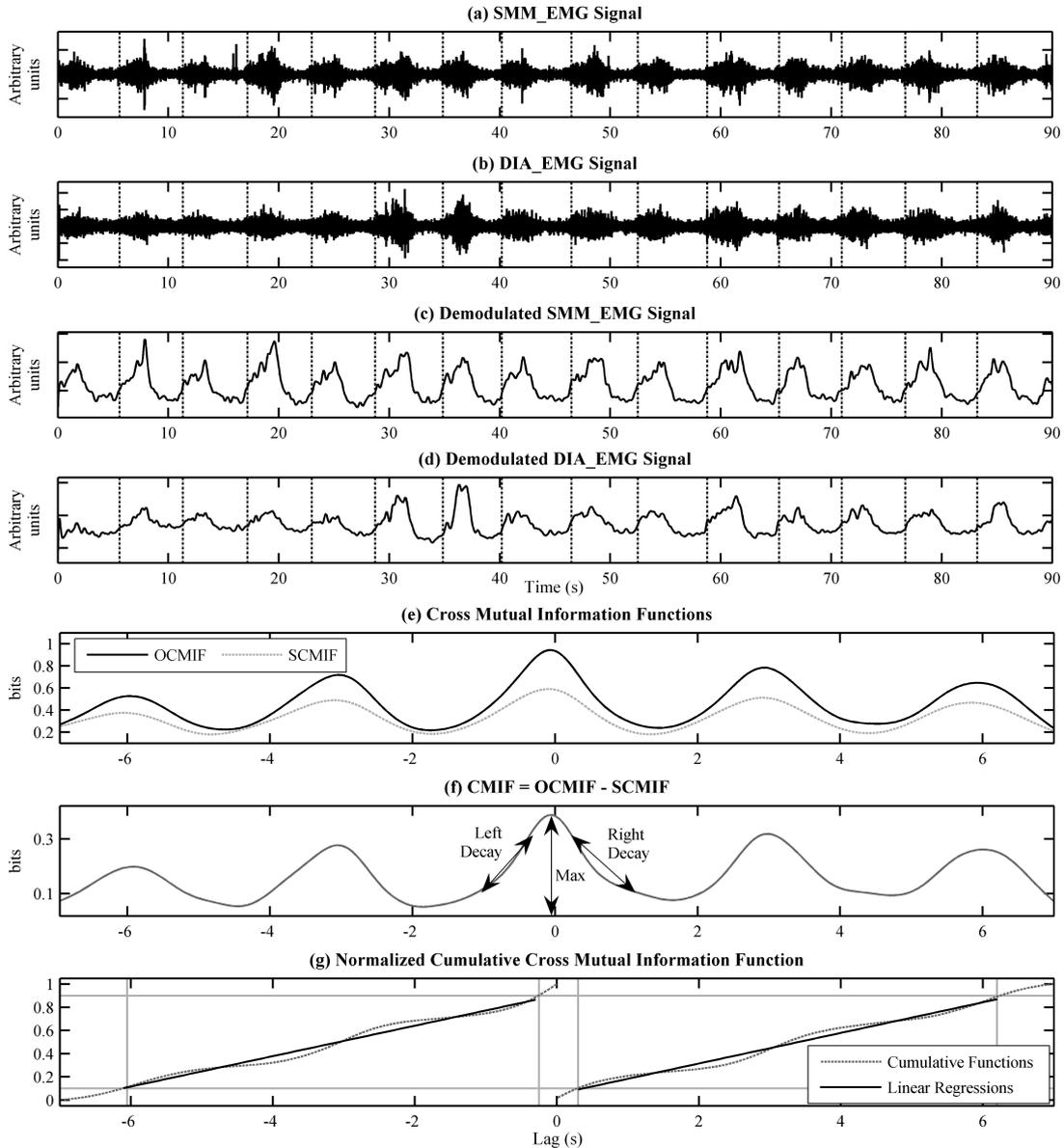


Fig. 1. Examples of myographic signals and CMI functions (40% of MMP): (a) sternomastoid EMG signal; (b) diaphragm EMG signal; (c) demodulated EMG signal from sternomastoid; (d) demodulated EMG signal from diaphragm; (e) resulting original cross mutual information function (OCMIF) and average of ten FT2 surrogate CMIF (SCMIF); (f) resulting CMIF from the subtraction OCMIF – SCMIF with three variables; (g) normalized cumulative CMIF and linear regression between 0.1 and 0.9 at both sides of the CMIF maximum.

for a discrete distribution $\{p_a\}$ of any random variable ξ , when A bins are considered to estimate the histogram ($A = 8$ in this study). This histogram is also used as the probability distribution function of the signal.

Finally, CMIF was obtained as a function of time lag (τ) by repeating the calculation of $I(\xi, \eta)$ for each desired value of τ ranging from -7 to 7 s. Consequently, CMIF provided complexity measures depending on the time lag and reflecting the information transfer at different time scales. CMIF was

calculated in the following pairs of signals: between respiratory signals (P-F); between EMG and MMG signals from the same muscle in order to evaluate electromechanical couplings (GEN_EMG-GEN_MMG and SMM_EMG-SMM_MMG); between MMG signals (GEN_MMG-SMM_MMG) and EMG signals from different muscles (GEN_EMG-SMM_EMG, SMM_EMG-DIA_EMG and GEN_EMG-DIA_EMG) in order to evaluate their coordination. This function calculated from respiratory and myographic signals, which would be modified

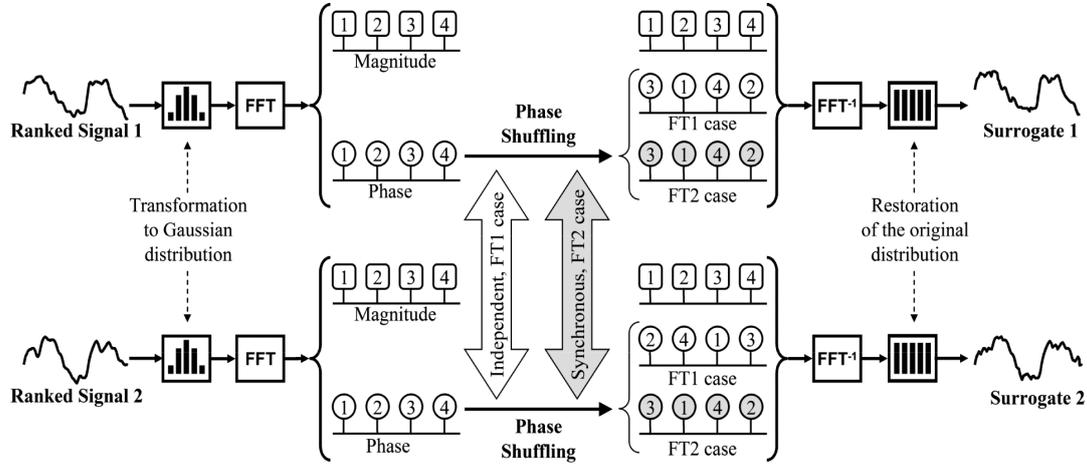


Fig. 2. Calculation procedure for two kinds of surrogate data: FT1 and FT2. In both cases, two surrogates are obtained from two original ranked signals or time series. Difference between FT1 and FT2 cases corresponds to the step of phase shuffling (gray-shaded for FT2).

later by means of surrogate data (see Section II-D), was called original CMIF (OCMIF). Examples of signals and CMIF can be seen in Fig. 1.

D. Surrogate Data

Surrogate data come from manipulations of the original data in order to conserve all their statistical properties of the data under study but the property of interest. Special types of bivariate surrogate data were designed based on the amplitude adjusted Fourier transform method (AAFT) in order to identify nonlinear couplings [23]. Surrogate data were obtained by means of the Fourier transform (FT) of the signals: 1) preserving the magnitudes of the FT in order to conserve first and second order statistics, that is, their linear properties; 2) changing randomly the phases of the FT to remove nonlinear properties; and 3) transforming back to the time domain.

This method could only be applied to signals with a Gaussian distribution because other kinds of distributions led to spurious nonlinearities [23]. Thus, a transformation of the original data to a Gaussian distribution was carried out previously. After transforming back to the time domain, this transformation was cancelled by restoring the original distribution.

Two types of AAFT surrogates were designed in this study in order to evaluate couplings between two signals (see Fig. 2) [12].

- 1) *FT1 Surrogate Data*: Phase randomization was independently applied to each signal. FT1 surrogates corresponded to two independent linear stochastic processes that oscillated with the same frequencies as the original series but asynchronously without any coupling between them;
- 2) *FT2 Surrogate Data*: Phase randomization was synchronously applied to both signals. Thus, if there was linear stochastic synchronization between signals, FT2 surrogates would preserve it whereas FT1 would not.

In this study, a surrogate CMIF (SCMIF) was obtained by means of averaging ten CMI functions calculated from surrogate data (either FT1 or FT2) corresponding to each pair of

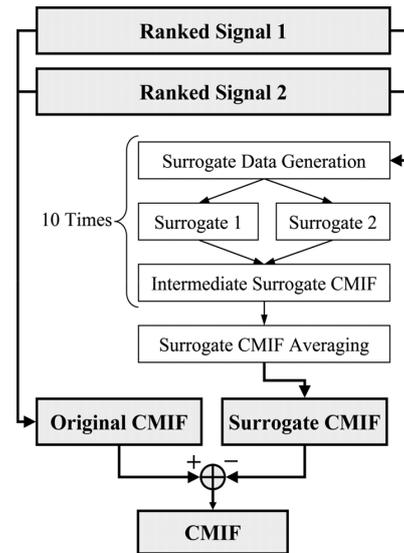


Fig. 3. CMIF calculation procedure after ranking signals (see text). Note that original CMIF is baseline corrected with an averaged surrogate CMIF.

analyzed signals. This SCMIF was subtracted from its corresponding OCMIF and the resulting function of this subtraction was named CMIF, i.e., $CMIF = OCMIF - SCMIF$. From now on, the terms CMI and CMIF will apply to the result of this subtraction (see Fig. 3). Note that the resulting CMIF from FT1 surrogate subtraction provided information of both linear and nonlinear couplings whereas from FT2 surrogates only nonlinear interactions between signals were considered.

E. Variables of Interest

Variables were calculated from the CMIF in order to quantify and extract the essential information contained on the function. Generally, a useful variable is the maximum value of the CMIF curve [13], but there are also other fundamental measures like

the decay of the CMIF from $\tau = 0$ to an appropriate close value. Other new variables were defined and calculated from the cumulative CMIF. Thus, the following variables were calculated in this study (see Fig. 1).

- 1) *Maximum Value of the CMIF Around $\tau = 0$ (Max)*: CMIF reached its maximum value near time lag zero because there was no physiologically relevant time shift between signals;
- 2) *Slopes of Main Lobe (Right and Left Decays)*: CMIF between its maximum and the first local minimum was considered in the direction of higher positive and negative time lags. In both cases, only values from 10% to 90% between the maximum and the minimum were considered in order to avoid tail effects. Then, two linear regressions were estimated for positive and negative time lags. Their slopes were called *Right* and *Left Decay*, respectively. *Decays* were considered negative because they were related to the decay of the CMIF from its maximum. Thus, they were related to couplings on short time scale;
- 3) *Slopes from Cumulative CMIF (Right and Left Slopes)*. Two cumulative functions were obtained integrating CMIF: one function from the lag where maximum of CMIF is located (*maxlag*) and the second one from the lowest lag considered in the calculation of CMIF which is -7 s until *maxlag*. Both cumulative functions were normalized with respect to their maximum. Then, linear regressions were applied to the values between 0.1 and 0.9 in each cumulative function in order to avoid tail effects. *Slopes* provided information about the distribution of CMIF along the 7 s, so they were related to couplings on long time scale. However, these 7 s corresponded to a different number of respiratory cycles depending on the respiratory rhythm of every subject. *Slopes* from both linear regressions were multiplied by the respiratory period in order to normalize the horizontal axis with respect to this value, and also to know how the information transfer was distributed along relative time (referred as a relative instant during the respiratory cycle) instead of absolute time. After the normalization, both slopes were called *Right Slope* and *Left Slope*, respectively.

Statistics were carried out by means of two-sample T-tests in order to compare the two populations. These tests were applied after assuring data normality by means of Kolmogorov-Smirnov tests. T-tests were applied to the average value of the variable at medium and high levels of effort, i.e., from 60% to 100% of MMP in each subject. These T-tests were calculated taking into account equal and different variances of data and selecting the correct option according to Levene test [24]. Significance level was set to 5%. Two-sample T-tests were also performed to evaluate differences between the two kinds of surrogate data.

III. RESULTS

A. Comparison Between Types of Surrogate Data

Maximum of CMIF was found near the lag zero. CMIF also showed secondary local maxima at multiples of half respiratory period due to the periodicity of signals. These local maxima appeared especially with respiratory signals, and myographic

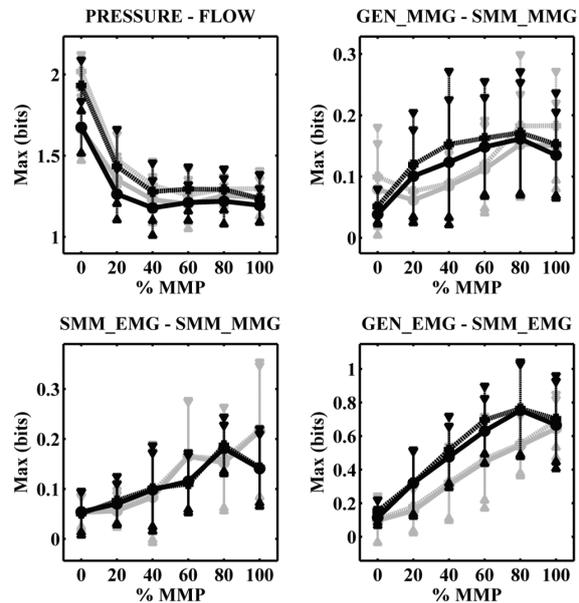


Fig. 4. *Max* variable from CMIF during the incremental protocol for the two populations (in mean and standard deviation) obtained with two different types of surrogate data (FT1 and FT2). Examples of four types of signal-pairs are shown (P-F, MMG-MMG, EMG-MMG and EMG-EMG). Black traces correspond to patients and gray traces correspond to healthy subjects. Dotted and solid lines correspond to OCMIF-FT1_SCMIF and OCMIF-FT2_SCMIF respectively.

signals at higher ventilatory effort (see Fig. 1, which shows data from one 90-s interval at MMP = 40%). This happened in OCMIF as well as with SCMIF from FT1 and FT2 surrogates.

Mean and standard deviation for each population of *Max* variable with subtracted FT1 and FT2 average surrogates during the incremental protocol (IP) are shown in Fig. 4. Examples of each type of signal-pair can be seen (P-F, MMG-MMG, EMG-MMG and EMG-EMG). Linear regressions were obtained from the variables during the IP in order to evaluate trends by means of one-sample T-tests of their slopes. *Max* variable showed a clear decrement with higher efforts in the P-F case (p -value < 0.001 with the slopes from the linear regression during the IP). On the contrary, it clearly increased with the effort in EMG-EMG pairs (p -value < 0.001). A lower increase could also be seen with EMG-MMG (p -value < 0.001) and MMG-MMG (p -value < 0.001) pairs. Concerning myographic signals, variables were very similar using FT1 and FT2 surrogates. Significant differences between the two surrogate subtractions were only found in P-F pair at low levels of effort (p -value < 0.001 and p -value < 0.05 at 0% and 20% of MMP, respectively). These results were obtained in both populations. Thus, it could be deduced that interaction and coupling between signals were mainly due to nonlinear mechanisms. Results and figures are shown using only FT2 surrogates from now on.

B. Respiratory Information

Regarding the evolution of *Slopes* and *Decays* during the incremental protocol (IP), the difference between populations

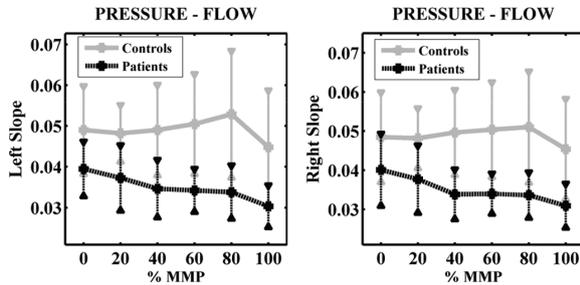


Fig. 5. Variables (see definitions in text) from CMIF between pressure and flow signals. From left to right, *Left Slope* and *Right Slope* (p -value < 0.03). Gray solid lines correspond to healthy controls and black dotted lines correspond to OSAS patients in mean and standard deviation of each group.

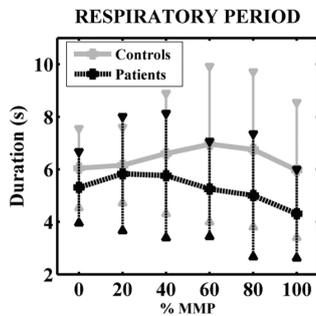


Fig. 6. *Respiratory Period* during the incremental protocol (IP) as a function of % MMP. Gray solid lines correspond to healthy controls and black dotted lines correspond to OSAS patients in mean and standard deviation of each group.

generally increased at higher levels of effort. Both types of variables revealed statistically significant differences between the two groups (p -value < 0.05 for *Decays* and p -value < 0.03 for *Slopes*). Fig. 5 shows the means and standard deviations of *Left* and *Right Slopes* of CMIF with P-F signals.

Right and *Left Slopes* were obtained after the normalization with respect to the respiratory period (Section II-E). In order to verify that the differences between populations were due to a different distribution of information transfer during breathing and not due to a different respiratory rate, the respiratory period was analyzed and statistical differences between groups were not found (Fig. 6).

C. Mutual Information Between Myographic Signals

CMIF *Slopes* with MMG signals between genioglossus and sternomastoid muscles are shown in Fig. 7, in mean and standard deviation for each population. In this case only variables from the cumulative CMIF were different between groups with statistical significance (see Fig. 7).

Fig. 8 shows variables from CMIF between EMG and MMG signals from genioglossus (GEN_EMG-GEN_MMG, upper traces) and sternomastoid (SMM_EMG-SMM_MMG, lower traces) muscles, in mean and standard deviation for each population. Although *Right* and *Left Decays* did not show significant differences between populations, *Slopes* from cumulative CMIF did show them in most cases (see Fig. 8).

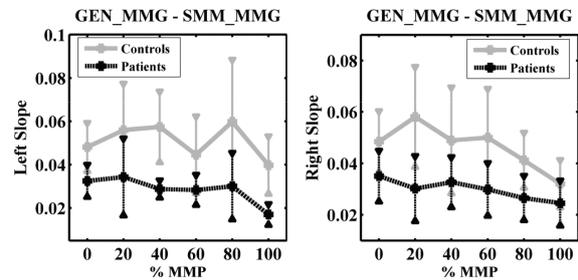


Fig. 7. Variables from CMIF between MMG-MMG signals. From left to right: *Left Slope* and *Right Slope* (p -value < 0.02 , p -value < 0.05 , respectively). Gray solid lines correspond to healthy controls and black dotted lines correspond to OSAS patients in mean and standard deviation of each group.

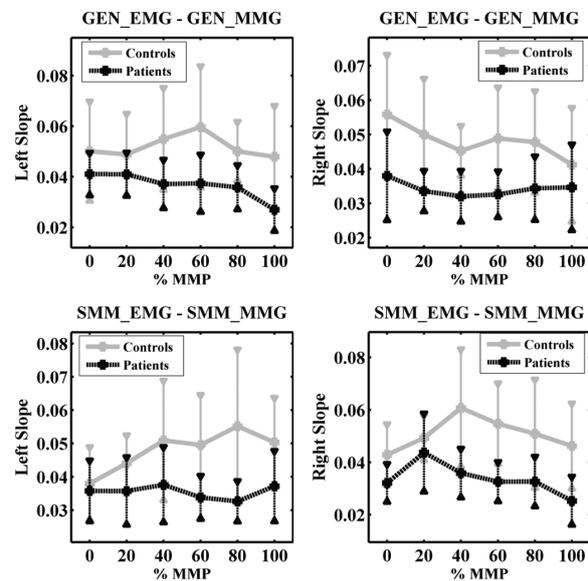


Fig. 8. Variables from CMIF between EMG-MMG signals. Upper traces show *Left Slope* and *Right Slope* for genioglossus muscle (p -value < 0.04 , n.s. respectively) and lower traces show the same variables for sternomastoid muscle (p -value < 0.05 , value < 0.03 , respectively). Gray solid lines correspond to healthy controls and black dotted lines correspond to OSAS patients in mean and standard deviation of each group.

Fig. 9 shows slopes from CMIF with EMG signals between respiratory muscles [*Left* and *Right Decays*, Fig. 9(a); *Left* and *Right Slopes*, Fig. 9(b)] in mean and standard deviation for each population. A gradual higher difference between populations was obtained with the increase of effort, especially in *Right Decay* variable, in all three pairs of EMG signals. *Slopes* from cumulative CMIF were clearly different between groups at medium and high levels of respiratory effort in any case. Statistics are also shown in Fig. 9.

IV. DISCUSSION AND CONCLUSION

In the last two decades conventional linear methods for biosignal analysis have been substantially extended by non-stationary, nonlinear, and complexity approaches. So far, complexity is usually assessed with regard to one single time

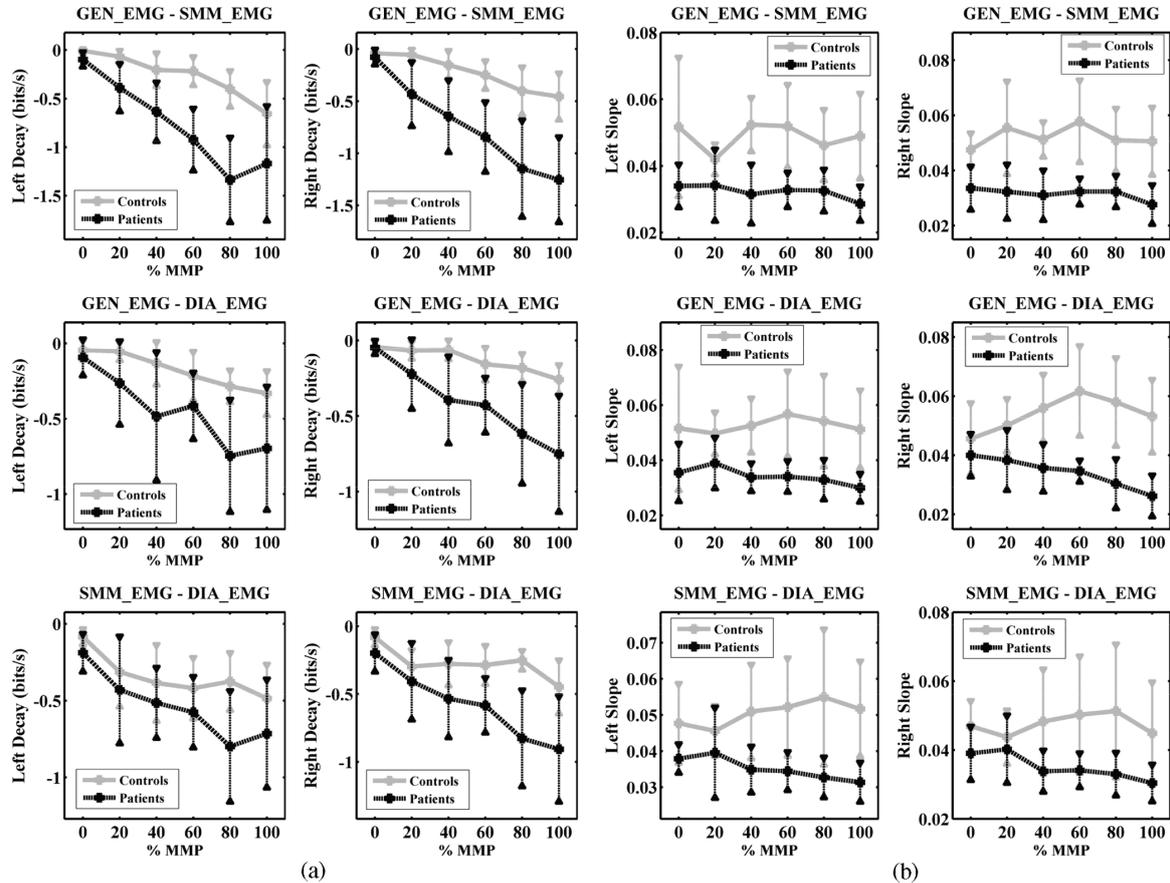


Fig. 9. Variables from CMIF between for EMG-EMG signals. Upper traces show GEN-SMM pair, middle traces show GEN-DIA pair and finally, lower traces show SMM-DIA pair. (a) *Left Decay* is in the left column and *Right Decay* is in the right column. (b) *Left Slope* is in the left column and *Right Slope* is in the right column. P-values for GEN-SMM pair: *Left and Right Decays* (p -value < 0.01) and *Left and Right Slopes* (p -value < 0.03 and p -value < 0.01 , respectively). P-values for GEN-DIA pair: *Left and Right Decays* (n.s., p -value < 0.02 , respectively) and *Left and Right Slopes* (p -value < 0.02 and p -value < 0.01 , respectively). P-values for SMM-DIA: *Left and Right Decays* (n.s., p -value < 0.02 , respectively) and *Left and Right Slopes* (p -value < 0.02 and p -value < 0.04 , respectively). Gray solid lines correspond to healthy controls and black dotted lines correspond to OSAS patients in mean and standard deviation of each group.

scale, disregarding complex physiology organized on different time scales. This drawback was overcome by information transfer functions. In the present work, CMIF was confirmed as one appropriate possibility of time scale related complexity analysis between myographic signals.

CMI analysis was carried out in order to evaluate interactions between respiratory signals and myographic signals from the respiratory muscles. Evolution of several variables calculated from CMIF during one incremental protocol (IP) provided coupling information. It was deduced that couplings between EMG and MMG signals from the same muscle or between myographic signals from different muscles were basically nonlinear (variables were very similar using FT1 and FT2 surrogates). Thus, techniques which only include linear analysis might fail to detect physiologically significant interactions. Only interaction between respiratory signals presented a linear coupling that was reduced at higher levels of effort. That is because significant differences between FT1 and FT2 surrogates were only

found in *Max* variable until 20% of MMP. Opposite trends of nonlinear coupling between respiratory signals on the one hand, and between EMG signals on the other hand, were obtained in the *Max* variable during the IP (increment and decrement, respectively). However, this variable could not differentiate the two subject groups with respect to their muscles and respiratory functions. For this purpose, variables related to the time distribution of information transfer (*Decays* and *Slopes*) were considered more suitable compared to absolute values of this information.

It is known that nonlinear interactions between pulmonary and airway afferent activities and integrative central respiratory mechanisms can produce nonrandom (periodic and non-periodic) variability of the respiratory pattern. Either the respiratory pattern generator can be nonlinear or the disturbance input can be nonlinearly related to the intrinsic variables of the pattern generator [15], [16]. Feedback from airway and muscle mechanoreceptors in humans might be nonlinearly related to

respiratory effort, and the interactions of the neural oscillator of respiratory pattern with nonlinear feedbacks could cause nonlinear interactions among the outputs of the neural oscillator. Therefore, the resulting activation of different respiratory muscles could produce complex nonlinear interactions.

Respiratory drive to motoneurons is a combination of autonomic (from brainstem) and volitional (from cortex) drives. Cells from the medullary respiratory center in the brainstem have the property of intrinsic periodic firing, and they are responsible for the basic rhythm of ventilation. When all known afferent stimuli have been abolished, inspiratory cells generate repetitive bursts of action potentials that results in nervous impulses going to the diaphragm and other inspiratory muscles [25]. Cortex can override the function of the brainstem within limits. Cortex can activate muscles in parallel and more synchronously (volitional drives could be more related to coupling in long time scales); whereas the brainstem drive acts by way of multiple mechanisms that are temporally synchronized but more independent within the breath (autonomic drives could be associated with couplings in short time scale).

Right and Left Decays showed statistically significant differences between groups in respiratory information and especially with myoelectrical activity between respiratory muscles. They were more negative in OSAS patients than in healthy controls showing in the former a more dramatic decay of CMIF from its maximum value. This maximum was similar in both groups, near the null lag. Reported differences were progressively more evident at higher levels of effort in all the EMG pairs. We can conclude that the loss of nonlinear coordination between respiratory signals and especially in EMG signals recorded from different respiratory muscles is faster in OSAS patients as compared to controls. Thus, short time nonlinear couplings disappeared faster in patients maybe due to afferent activity from the upper airway muscles that modulated the autonomic drive. This effect increased with higher levels of respiratory effort (higher drives).

Moreover, the best variables in order to detect different behaviors of muscular coordination between groups were *Slopes* from the cumulative CMIF. Because the used cumulative function was normalized with respect to the total area under the CMIF curve, these slopes considered not only the initial decay of the function from its maximum value but also the remainder nonlinear coupling along the respiratory cycle. In this sense, *Right and Left Slopes* were lower in OSAS patients especially for EMG signals (p -value < 0.04 in all pairs), showing that although the first decay was more negative, the nonlinear coordination remained longer than in healthy subjects. This could indicate that cortex had a greater role in patients whose voluntary control of their muscles was more important especially at medium and high levels of respiratory effort. Different respiratory muscles function between the two groups could be detected with these variables at medium and high levels of effort (from 60% to 100% of MMP).

In general, results could be interpreted either to suggest that the neural mechanisms had been altered by disease, or that a different balance of (otherwise normal) mechanisms activated the respiratory muscles in OSAS.

The act of breathing requires coordination of multiple muscles. This complex coordination can advantageously be quan-

tified by information theoretically based communication measures such as CMIF. Coordination represents the skilful and effective interaction of contractions. The analysis of complex respiratory motor coordination, assessed by information transfer of respiratory muscles, had not been done so far. But only this type of analysis is able to detect nonlinear and complex interrelationships. CMIF is based on joint distributions and it is independent of signal amplitudes. This independence of amplitudes allows a robust assessment of breathing mechanics and neural control information transfer.

Information obtained from CMI analysis provides means to evaluate interaction of respiratory muscles in control and OSAS patients groups as well as to detect differences in their functional coordination. Changes in this complex coordination, such as these associated with OSAS, can quantitatively be characterized by CMIF of myographic signals. Thus, this function and related variables, especially at medium and high levels of effort may provide an effective diagnostic tool. It can be concluded that the respiratory muscles functions are nonlinearly coordinated and that the level of coordination is affected by OSAS.

REFERENCES

- [1] M. A. Mañanas, J. A. Fiz, J. Morera, and P. Caminal, "Analyzing dynamic EMG and VMG signals of respiratory muscles," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 20, no. 6, pp. 125–132, 2001.
- [2] M. A. Mañanas, J. F. Alonso, Z. L. Topor, E. N. Bruce, P. Houtz, and P. Caminal, "Frequency parameters from myographic signals for the evaluation of respiratory muscle activity during an increased ventilatory effort," in *Proc. IEEE-EMBS*, 2003, vol. 4, pp. 3203–3206.
- [3] E. Van Lunteren and T. Dick, "Upper airway muscle fiber populations and contractile properties with aging," in *Sleep Respiration in Aging Adults*, S. T. Kuna, P. M. Suratt, and J. E. Remmers, Eds. : Elsevier, 1991, pp. 229–234.
- [4] M. A. Mañanas, R. Jané, J. A. Fiz, J. Morera, and P. Caminal, "Study of myographic signals from sternomastoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 5, pp. 674–681, May 2000.
- [5] P. Bonato, G. Gaglitati, and M. Knafitz, "Analysis of myoelectric signals recorded during dynamic contractions," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 15, no. 6, pp. 102–111, 1996.
- [6] C. Orizio, "Muscle Sound: Bases for the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies," *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 21, pp. 201–243, 1993.
- [7] R. Merletti and L. Conte, "Advances in processing of surface myoelectric signals," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 33, pp. 362–372, 1995.
- [8] E. N. Bruce and L. M. Akerson, "High-frequency oscillations in human electromyograms during voluntary contractions," *J. Neurophysiol.*, vol. 56, no. 2, pp. 542–553, 1986.
- [9] B. Pompe, P. Blidh, D. Hoyer, and M. Eiselt, "Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 17, no. 6, pp. 32–39, 1998.
- [10] D. Hoyer, H. Friedrich, B. Frank, B. Pompe, R. Baranowski, J. J. Zebrowski, and H. Schmidt, "Autonomic information flow improves prognostic impact of task force HRV monitoring," *Comput. Meth. Programs Biomed.*, vol. 81, no. 3, pp. 246–255, 2006.
- [11] D. Hoyer, B. Pompe, K. H. Chon, H. Hardraht, C. Wicher, and U. Zwiener, "Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, no. 4, pp. 584–592, 2005.
- [12] M. Palus and D. Hoyer, "Detecting nonlinearity and phase synchronization with surrogate data," *IEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 17, no. 6, pp. 40–45, 1998.
- [13] D. Hoyer, U. Leder, H. Hoyer, B. Pompe, M. Sommer, and U. Zwiener, "Mutual information and phase dependencies: Measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction," *Med. Eng. Phys.*, vol. 24, pp. 33–43, 2002.
- [14] M. G. Frasch, U. Zwiener, D. Hoyer, and M. Eiselt, "Autonomic organization of respiration function in healthy human neonates in quiet and active sleep," *Early Hum. Dev.*, Aug. 25, 2006, [Epub ahead of print].

- [15] E. N. Bruce, "Temporal variations in the pattern of breathing," *J. Appl. Physiol.*, vol. 80, no. 4, pp. 1079–1087, 1996.
- [16] K. Vasilakos, R. J. A. Wilson, N. Kimura, and J. E. Remmers, "Ancient gill and lung oscillators may generate the respiratory rhythm of frogs and rats," *J. Neurobiol.*, vol. 62, no. 3, pp. 369–385, 2005.
- [17] R. Lydic, L. Wiegand, and D. Wiegand, "Sleep-dependant changes in upper airway muscle function," in *Clin. Physiol. Sleep*, R. Lydic and J. F. Biebuyck, Eds. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1988, pp. 97–123.
- [18] S. Duara, M. Rojas, and N. Claire, "Upper airway stability and respiratory muscle activity during inspiratory loading in full-term neonates," *J. Appl. Physiol.*, vol. 77, no. 1, pp. 37–42, 1994.
- [19] E. Pumpel and A. Pomaroli, "Point of entrance of the hypoglossal nerve into the genioglossus muscle," *Br. J. Oral Maxillofacial Surg.*, vol. 33, pp. 391–392, 1995.
- [20] D. Falla, P. Dall'Alba, A. Rainoldi, R. Merletti, and G. Jull, "Location of innervation zones of sternocleidomastoid and scalene muscles—A basis for clinical and research electromyography applications," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 113, no. 1, pp. 57–63, 2002.
- [21] P. W. Hodges and S. C. Gandevia, "Pitfalls of intramuscular electromyographic recordings from the human costal diaphragm," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. 8, pp. 1420–1424, 2000.
- [22] E. N. Bruce, "Techniques for electromyography of respiratory muscles," in *Tech. Respiratory Physiol.*, A. B. Otis, Ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984, pp. 408/1–408/19.
- [23] T. Schreiber and A. Schmitz, "Surrogate time series," *Physica D*, vol. 142, pp. 346–382, 2000.
- [24] M. B. Brown and A. B. Forsythe, "Robust tests for the equality of variances," *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 69, pp. 364–367, 1974.
- [25] J. B. West, "Control of ventilation," in *Respiratory Physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1990, pp. 115–130.



Joan Francesc Alonso (S'02) received the telecommunication engineering degree and the M.S. degree in bioengineering from the Technical University of Catalonia (UPC), Barcelona, Spain, in 2002 and 2004, respectively, where he is working toward the Ph.D. degree.

He is currently working as qualified personnel for investigation support in the Biomedical Engineering Research Center (CREB), UPC, where he takes care of technology transfer tasks. His investigation activity is focused on the interaction analysis between

biological signals and systems, with application to EMG, MMG, and EEG signals.

Miguel A. Mañanas (M'99) received the Telecommunication Engineering degree and the Ph.D. degree in biomedical engineering degree from the Technical University of Catalonia (UPC), Barcelona, Spain, in 1993 and 1999, respectively.

He is currently an Associate Professor and Vice-Director on Research at the Department of Automatic Control and Systems Engineering (ESAI), UPC. He is a member of the Biomedical Engineering Research Center (CREB), UPC, and the Spanish Committee from the International Federation of Automatic Control (CEA). His active research areas include biomedical signal processing, statistical analysis, modeling and simulation. His expertise is specifically in spectral estimation, adaptive algorithms, time-frequency representations, respiratory control system, independent component analysis, and nonlinear techniques applied to EMG, MMG, EEG, and respiratory signals.

Dirk Hoyer received the Diploma of Biomedical Engineering and Information Processing, the Ph.D. degree, and the Doctor of Sciences degree from the Technical University of Ilmenau, Ilmenau, Germany, in 1979, 1985, and 2001, respectively.

From 1992 to 2005, he lead a research group on biosystems analysis at the Institute of Pathophysiology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, where, since 2006, he has been with the Biomagnetic Center, Department of Neurology, and is currently a Lecturer. His research interests are the analysis of complex cardiovascular autonomic control as well as the central nervous information processing. He runs several research projects and clinical studies for risk stratification in cardiac and intensive care patients.

Zbigniew L. Topor received the M.Sc. and Eng. degrees in technical nuclear physics from Stanislaw Staszic Technical University of Mining and Metallurgy, Krakow, Poland, in 1979, and the Ph.D. degree in medical sciences from the University of Calgary, Calgary, AB, Canada, in 1999.

He is currently working as a Research Associate at the Department of Physiology and Biophysics, University of Calgary. His active research areas include sleep apnea, stability analysis of physiological systems with multiple feedback loops, computer modeling of the respiratory control system. He utilizes computer modeling and system identification techniques to identify underlying pathogenesis of sleep apnea.

Eugene N. Bruce received the Ph.D. degree in biomedical engineering from the University of Southern California, in 1973.

From 2000 to 2003, he was a Program Director with the National Science Foundation (NSF), Arlington, VA. He is currently a Professor in the Center for Biomedical Engineering at the University of Kentucky, Lexington. His current research interests focus on hypoxic brain injury in sleep apnea and carbon monoxide poisoning.

Dr. Bruce is a Fellow of the American Institute for Medical and Biological Engineering (AIMBE), Washington, DC.

3

Discusión y conclusiones

3.1 Conclusiones de la tesis

3.1.1 Introducción

Desde el inicio, en esta tesis se han analizado las relaciones multicanal en diferentes sistemas fisiológicos, planteándose como eje vertebrador el análisis no lineal de las interacciones en y entre pares de señales o series temporales en cualquier sistema biológico para revelar información más oculta que no son capaces de extraer las técnicas lineales clásicas. En particular, se han analizado dos sistemas fisiológicos concretos en función de las bases de datos disponibles, de manera que se han estudiado las interacciones entre diferentes músculos respiratorios y también la conectividad en y entre diferentes regiones cerebrales, cuya actividad ha sido recogida mediante señales biomédicas no invasivas como el EMG, el MMG, el EEG y el MEG.

Los métodos tradicionales y más comúnmente utilizados en el procesado de señales biomédicas para el estudio de las interacciones han sido los lineales, entre los que se encuentran la correlación cruzada y técnicas de análisis frecuencial como el espectro cruzado y la coherencia. En esta tesis también se han utilizado algunas técnicas lineales como métodos de referencia: la coherencia espectral para el análisis de señales EEG y MEG [ALONSO *et al.* 2010, 2011b] y la componente lineal de la función de información mutua cruzada, obtenida

mediante tipos de datos subrogados adecuados, para el estudio de señales EMG, MMG, EEG y MEG [ALONSO *et al.* 2007, 2010, 2011b].

De acuerdo con el objetivo principal de esta tesis, se ha analizado la dinámica no lineal de las interacciones en los sistemas fisiológicos mencionados, mediante las técnicas que se enumeran a continuación y comparando los resultados con los métodos de referencia:

- Función de información mutua cruzada, aplicada a señales EMG, MMG, EEG y MEG [ALONSO *et al.* 2007, 2010, 2011b].
- Predicción no lineal basada en modelos localmente lineales, mediante la cual se han estudiado señales EMG y MMG [ALONSO *et al.* 2011a].
- Entropía condicional corregida cruzada, aplicada a la evaluación de señales EEG [ALONSO *et al.* 2011c].

A partir de estas herramientas se han definido nuevas variables para caracterizar las interacciones entre señales de cada uno de los sistemas estudiados, y los resultados obtenidos a partir de estos índices han permitido verificar la hipótesis inicial de la existencia de relaciones no lineales adicionales a las lineales. Además, las interacciones no lineales detectadas han resultado lógicas y coherentes con los fenómenos fisiológicos valorados, ya sean incrementos de esfuerzo respiratorio, cambios en la concentración plasmática en sangre de un fármaco o el efecto de patologías como el síndrome de apnea obstructiva del sueño o la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, puede considerarse que las diferentes técnicas e índices desarrollados en esta tesis han conseguido caracterizar y aportar nueva información sobre los procesos de interacción en estos sistemas fisiológicos, cumpliendo satisfactoriamente con el objetivo general planteado en esta tesis doctoral.

Al final de cada uno de los artículos del compendio de publicaciones que configura el cuerpo de esta tesis ya se han presentado las conclusiones individuales de cada estudio, las cuales se comentan en los apartados siguientes y se agrupan según el sistema fisiológico estudiado.

3.1.2 Actividad muscular respiratoria

En el ámbito del sistema muscular respiratorio, se ha estudiado la actividad de tres músculos respiratorios con funciones y roles diferenciados en el proceso de ventilación —el geniogloso (GEN), el esternocleidomastoideo (ECM) y el diafragma (DIA)— tanto en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) como en sujetos sanos. El estudio de la coordinación muscular respiratoria tradicionalmente ha sido llevado a cabo usando técnicas

lineales que, si bien aportan datos sobre el acoplamiento, pueden no extraer cierta información útil que contienen las señales musculares de superficie —EMG y MMG— utilizadas en esta tesis doctoral.

Para abordar este problema se han evaluado las señales miográficas mediante la función de información mutua cruzada (FIMC) [ALONSO *et al.* 2010] y la predicción no lineal basada en modelos localmente lineales (PNL-MLL) [ALONSO *et al.* 2011a], revelándose la naturaleza no lineal del acoplamiento entre músculos y demostrándose las diferencias existentes en la interacción entre los mismos para los casos de enfermos y sujetos sanos.

Respecto a la FIMC, se han utilizado dos tipos de datos subrogados, AAFT1 y AAFT2, para eliminar cualquier tipo de acoplamiento en el primer caso y los acoplamientos no lineales en el segundo, y así poder corregir la función original para extraer la información relevante sobre las interacciones —de modo general en el primer caso y únicamente las no lineales en el segundo— entre los diferentes músculos. Las funciones corregidas han sido caracterizadas mediante diferentes índices que evalúan la transferencia de información a lo largo del tiempo, algunos de los cuales, como las pendientes de la FIMC acumulada y las áreas bajo la curva, han sido definidos y utilizados por primera vez en el marco de esta tesis:

- El valor máximo alrededor del retardo nulo (*Max*).
- Área total bajo la FIMC (*Area_{TOT}*).
- Área bajo el lóbulo principal de la FIMC (*Area_{LP}*).
- Las pendientes del lóbulo principal, normalizadas respecto al periodo respiratorio (*Left Decay* y *Right Decay*).
- Las pendientes de la FIMC acumulada, normalizadas respecto al periodo respiratorio (*Left Slope* y *Right Slope*).

Dado que no se han apreciado diferencias significativas entre las variables obtenidas con los dos tipos de datos subrogados, se ha constatado que la interacción muscular es principalmente no lineal.

El índice *Max* ha mostrado una tendencia lineal significativa con el incremento del esfuerzo respiratorio —p-valor < 0,001— para los músculos geniogloso y diafragma, tanto en las parejas EMG-EMG como en las EMG-MMG del mismo músculo. Las mayores diferencias entre las poblaciones de sujetos sanos y pacientes con SAOS se han obtenido a niveles medios y altos de esfuerzo entre el 60 % y el 100 % del máximo esfuerzo.

Los valores promedio de las pendientes *Decay* y *Slope* han mostrado diferencias significativas entre ambas poblaciones tanto para las interacciones EMG-MMG en un mismo

músculo como para las interacciones MMG-MMG y EMG-EMG entre diferentes músculos, con p-valores inferiores a 0,05.

Estos resultados sugieren un mayor efecto del control voluntario en los pacientes con SAOS para afrontar el estímulo de presión negativa que se aplicó en el ejercicio de esfuerzo, de manera que podría pensarse que los mecanismos que rigen la respiración han sido alterados por la enfermedad o que el punto de trabajo del sistema respiratorio ha sido desplazado obligando a una estrategia de gobierno diferente. Quizá la falta del nivel de control voluntario necesario durante la noche sea una de las responsables de las oclusiones faríngeas que caracterizan el SAOS.

La coordinación muscular respiratoria también ha sido estudiada mediante la predicción no lineal basada en modelos localmente lineales (PNL-MLL). La calidad de la predicción entre parejas de señales ha sido evaluada mediante las curvas de evolución del coeficiente de correlación en función del horizonte de predicción. Esta curva ha sido caracterizada mediante los siguientes nuevos índices:

- El horizonte de predicción que presenta una caída de un 30 % del coeficiente de correlación, normalizado respecto al periodo respiratorio (*PH07*).
- El valor del coeficiente de correlación cuando el horizonte de predicción equivale a un periodo respiratorio (*RP*).
- El valor máximo del coeficiente de correlación, normalmente situado cerca del horizonte de predicción nulo (*R0*).

La curva de estimación del error en función del horizonte de predicción también ha dado lugar a un índice que cuantifica el valor promedio de la meseta (*ErrorPT*) que esta curva alcanza a partir de un determinado horizonte de predicción.

Mediante la PNL-MLL se han conseguido diferencias significativas entre poblaciones incluso a niveles medios y bajos de esfuerzo respiratorio con las variables promediadas en el rango del 20 % al 60 % del esfuerzo máximo. Ello demuestra que estos índices son más sensibles a los obtenidos mediante FIMC respecto al nivel de esfuerzo respiratorio desarrollado en la tarea de identificar patrones diferenciados entre ambas poblaciones. Tanto *ErrorPT* como *RP* han reflejado una tendencia lineal con el aumento del esfuerzo respiratorio — p-valores menores que 0,02 y 0,05 respectivamente— cuando se evalúa la autopredicción de la actividad mioeléctrica del geniogloso. Los promedios en el rango del 20 % al 60 % también han conseguido revelar diferencias significativas entre pacientes y sanos, con p-valores menores que 0,05 en ambos casos.

En el caso de la predicción cruzada entre músculos, en cambio, el índice *RP* no ha reportado ninguna diferencia significativa, pero sí lo han hecho el resto de variables cuando el

EMG del geniogloso ha estado involucrado en la predicción. Para los casos $EMG_{GEN}-EMG_{SCM}$ y $EMG_{GEN}-EMG_{DIA}$, las pruebas estadísticas sobre el promedio a valores bajos y medios de los índices $PH07$, $R0$ y $ErrorPT$ han obtenido siempre p-valores inferiores a 0,05.

Estos resultados han evidenciado una predictibilidad no lineal incrementada en el grupo de pacientes con respecto a los sujetos sanos incluso a niveles bajos de esfuerzo. El geniogloso siempre estuvo implicado en los casos en que se observaron disparidades en la predictibilidad de los dos grupos, cosa que refuerza la importancia de este músculo en el SAOS, indicando la menor flexibilidad que presentan los pacientes para activar la musculatura de manera efectiva para mantener la ventilación. Por lo tanto, podría considerarse que esta elevada predictibilidad, o la mayor duración temporal de la transferencia de información indicada por la FIMC, son el reflejo de un mecanismo de control dominante que hace que los pacientes activen los músculos siguiendo una estrategia menos flexible o adaptable al esfuerzo respiratorio.

Por lo tanto, por lo que respecta a la evaluación de la actividad respiratoria, los nuevos índices de acoplamiento e interacción no lineal descritos en esta tesis han permitido cumplir convenientemente con los objetivos específicos relativos a la caracterización de las actividades mecánica y eléctrica de diferentes músculos respiratorios en sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias.

3.1.3 Actividad cerebral

En el estudio no invasivo de los procesos cognitivos y fisiológicos del cerebro, el análisis de las señales cerebrales —EEG y MEG— se ha convertido en una herramienta de gran utilidad puesto que su análisis cuantitativo permite la evaluación de la actividad cerebral y aporta información relevante en disciplinas como la neurología y la psicofarmacología clínica.

El estudio de la FIMC ha permitido valorar tanto el efecto farmacológico en la conectividad cerebral de señales EEG [ALONSO *et al.* 2010] como el efecto de una patología neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer (EA) sobre la interacción entre regiones cerebrales mediante registros MEG [ALONSO *et al.* 2011b]. Con el objetivo de comparar los resultados obtenidos con los índices no lineales, se ha utilizado tanto la componente lineal de la FIMC obtenida mediante datos subrogados como la coherencia espectral, ampliamente utilizada en la literatura para evaluar la conectividad cerebral.

Los resultados obtenidos con $Area_{TOT}$ calculada a partir de la contribución lineal así como la conseguida a partir de la contribución no lineal de la FIMC han conseguido mostrar el efecto del alprazolam —un ansiolítico de la familia de las benzodiazepinas— sobre la conectividad cerebral medida con señales EEG. Los cambios con respecto a la administración de placebo han sido estadísticamente significativos desde 30 minutos hasta 1,5 horas después y se han obtenido valores de correlación muy altos con la concentración plasmática de fármaco en

ambos casos: alrededor de 0,85 para el índice lineal y superiores a 0,9 en el caso no lineal, en la mayor parte de las regiones cerebrales y sin evidencia de ninguna tendencia a concentrarse en zonas concretas del cráneo. Sin embargo, los efectos constatados por ambos tipos de variables han sido contrapuestos, ya que se ha observado una disminución significativa de la conectividad lineal y un incremento de la conectividad no lineal respecto a placebo.

Los efectos conocidos de las benzodiazepinas sobre el EEG se describen principalmente como una disminución en la potencia de la banda α y un incremento en la banda β . Estos cambios se han relacionado con la disminución del nivel de vigilancia y una disminución de las interacciones talamocorticales en el caso de la banda α , mientras que el aumento en la banda β se asocia con un incremento en la eficiencia cognitiva y de la integración local en el cerebro. Aunque es muy difícil relacionar estos cambios con las tendencias opuestas obtenidas con las variables lineales y no lineales de la FIMC, se podría suponer que el origen de estas manifestaciones externas puede tener mecanismos comunes. Sin embargo, el decaimiento de las conexiones talamocorticales y el fortalecimiento de la conectividad funcional entre estructuras corticales podrían no ser las únicas causas que expliquen los cambios obtenidos en este análisis.

En el caso de la evaluación de las interacciones cerebrales en pacientes con EA y sujetos sanos, se ha constatado una disminución de la interacción en y entre regiones cerebrales, puesto que las medidas obtenidas de la coherencia espectral han reflejado principalmente una ralentización de las interacciones y de los niveles promedio de coherencia en las diferentes bandas. Las variables de la FIMC $Area_{TOT}$, $Area_{LP}$ y la pendiente promedio del lóbulo principal (*Decay*) —obtenida promediando *Right* y *Left Decay*—, han mostrado incrementos significativos que no pueden ser interpretados de otra manera que como una disminución de la irregularidad del patrón de interacción cerebral.

Mientras que en la evaluación farmacológica únicamente el área bajo la curva ha aumentado, implicando una mayor dependencia entre zonas corticales a lo largo del tiempo, los aumentos de $Area_{TOT}$ en el caso de enfermos de EA se deben principalmente al aumento de $Area_{LP}$ y *Decay*, ya que en el máximo de la función únicamente se han observado incrementos significativos en la región lateral izquierda, mientras que las variables anteriormente mencionadas han reflejado disminuciones significativas en todas las regiones del cráneo, con p-valores menores que 0,041 en cualquier caso, y con algunos p-valores menores que 0,001 en determinadas regiones. Por lo tanto, estos incrementos implican una tasa de decrecimiento de la transferencia de información mucho menor en pacientes que en sanos, cosa que se interpreta como un aumento de la regularidad en la interacción de las diferentes regiones corticales, o dicho en otras palabras, una pérdida de interacción funcional.

Adicionalmente, en el estudio de la conectividad cerebral en pacientes con EA, se ha usado un clasificador basado en regresión logística, utilizando únicamente dos variables de

la FIMC —*Decay* y *Area_{LP}*— y dos de la coherencia —valor promedio y frecuencia mediana—. Aunque las tasas de exactitud, sensibilidad y especificidad no han aumentado con respecto a utilizar las obtenidas con mejores variables individuales, la robustez del clasificador en términos de área bajo la curva ROC sí que ha mejorado sensiblemente al incluir las variables espectrales. Por lo tanto, la combinación de variables lineales y no lineales puede ser muy útil en la ayuda al diagnóstico puesto que es posible aprovechar la información complementaria que aportan.

En cuanto a los efectos psicofarmacológicos del alprazolam, también han sido analizados mediante el cálculo de la entropía condicional corregida cruzada (ECCC) y la coherencia espectral. La curva que describen los valores de ECCC en función de la longitud de los patrones —la dimensión de inmersión— puede caracterizarse mediante su valor mínimo, que es una estimación del valor real de entropía condicional, y también mediante el valor obtenido con una longitud de patrón igual a 2, índice mucho menos costoso computacionalmente y que ha demostrado estar relacionado con el primero. Dado que entropía condicional no es una medida simétrica, para la evaluación de las interacciones entre dos localizaciones cerebrales se obtienen dos curvas, aunque es habitual tomar el mínimo de ambas o el promedio como medida de entropía condicional. Por ese motivo los índices que se han definido en esta tesis son el mínimo absoluto (MIN_{ABS}) y el valor mínimo obtenido con una dimensión de inmersión igual a 2 ($DIM2_{ABS}$), obtenidos a partir de las correspondientes variables de cada una de las curvas de ECCC. El primero de ellos ya había sido definido en otros estudios [PORTA *et al.* 1999, 2000], pero es la primera vez que se aplica en conectividad cerebral. El segundo sí ha sido definido por primera vez en el marco de esta tesis doctoral.

En cuanto a los resultados obtenidos, los valores promedio de coherencia han mostrado disminuciones significativas respecto a placebo entre 30 minutos y 1,5 horas en todas las bandas del espectro excepto en las más bajas, que han registrado leves incrementos no significativos. Cabe destacar que únicamente la disminución de la coherencia en la banda α coincide con los efectos conocidos del alprazolam sobre la potencia espectral, lo cual demuestra que los cambios en amplitud no conllevan necesariamente una desincronización de la actividad cerebral. En la banda β , sin embargo, se produjo una disminución significativa de la coherencia que contrasta con el incremento habitual de potencia, indicando además un cambio en el acoplamiento lineal.

De manera análoga a lo sucedido con las variables no lineales de la FIMC, MIN_{ABS} y $DIM2_{ABS}$ han sufrido incrementos significativos entre 45 minutos y 1,5 horas tras la toma del fármaco en comparación con la administración de placebo. La principal diferencia con respecto a la FIMC ha sido la localización espacial de los cambios: en este caso siempre han comenzado en la zona anterior de cuero cabelludo, tanto para la coherencia como para la ECCC, aunque una hora después de la administración los cambios fueron patentes en todo el

cráneo. Las correlaciones de los índices respecto a la concentración plasmática de fármaco también fueron altas —entre 0,86 y 0,96—, excepto en la zona posterior o en la evaluación de la conectividad entre zonas cuando la posterior estuvo involucrada.

Por lo tanto, puede concluirse que los nuevos índices de acoplamiento e interacción no lineal descritos en esta tesis han permitido cumplir convenientemente con los objetivos específicos relativos a la evaluación de la conectividad cerebral en situaciones patológicas y de administración de psicofármacos, caracterizando tanto el curso temporal del fármaco como la ralentización y disminución de la regularidad de la actividad cortical de los pacientes con Alzheimer.

3.2 Aportaciones más relevantes

Como aportaciones más relevantes de esta tesis, cabe destacar las nuevas herramientas e índices que han permitido obtener información adicional que ayuda a comprender mejor los efectos de patologías, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño o la enfermedad de Alzheimer, y de fármacos, como el alprazolam, añadiendo nueva información más allá de la proporcionada por las técnicas lineales habituales. En resumen, las aportaciones más relevantes son:

- La obtención y análisis de las contribuciones lineal y no lineal de la función de información mutua, obtenidas mediante la utilización de los tipos de datos subrogados adecuados.
- La definición de nuevos índices, basados en las funciones de información mutua cruzada obtenidas, que evalúan la distribución temporal de la transferencia de información entre pares de señales.
- La caracterización de la predicción no lineal basada en modelos localmente lineales para el estudio de la interacción entre pares de señales biomédicas.
- La definición de nuevos índices derivados de la predicción no lineal que representan las interacciones entre señales a lo largo del tiempo.
- La obtención de la entropía condicional corregida cruzada y la definición de un nuevo índice con un menor coste computacional que ha demostrado la misma utilidad que los índices reportados en la literatura.

Mediante estas nuevas herramientas e índices se han obtenido resultados en función del sistema fisiológico estudiado. Por lo que respecta al análisis de la interacción muscular respiratoria de sujetos sanos y pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), cabe destacar:

- La determinación del patrón de interacción entre músculos respiratorios, que ha demostrado ser menos irregular y menos adaptable a situaciones de esfuerzo respiratorio en los pacientes en comparación con el patrón de los sujetos sanos.
- La obtención de diferencias significativas entre pacientes y sanos mediante los índices derivados de la predicción no lineal a niveles bajos-medios de esfuerzo y la función de información mutua cruzada a niveles medios-altos.
- La evidencia cuantitativa de la implicación del geniogloso en las diferencias de interacción muscular en pacientes con SAOS respecto a sujetos sanos, incluso en vigilia.

Y por lo que respecta al análisis de la conectividad cerebral:

- Determinación del efecto farmacológico mediante índices derivados de la información mutua y la entropía condicional, capaces de seguir los cambios producidos por la administración de alprazolam sobre la conectividad cerebral medida con señales EEG, que además presentan una alta correlación con la concentración plasmática del fármaco.
- Constatación de que los nuevos índices también son capaces de revelar las diferencias en el patrón de conectividad cerebral medido mediante señales MEG en pacientes con enfermedad de Alzheimer, respecto al patrón de sujetos sanos.
- Determinación de un patrón de interacción más lento y regular en pacientes con enfermedad de Alzheimer, evidenciado por los nuevos índices derivados de la función de información mutua cruzada.
- Diseño de un clasificador basado en los nuevos índices no lineales e índices clásicos, con mayor robustez gracias a la aportación de ambos tipos, que puede añadir información relevante a los datos clínicos utilizados en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.

Por último, la relevancia de los nuevos procedimientos e índices aplicados en esta tesis queda patente en las publicaciones que han citado los artículos que la conforman, basándose y participando de la metodología y los resultados obtenidos. Tras la publicación del análisis de las contribuciones lineal y no lineal del acoplamiento muscular [ALONSO *et al.* 2007] y cerebral [ALONSO *et al.* 2010] medidas por la función de información mutua utilizando datos subrogados, diferentes autores han utilizado este procedimiento para el análisis de las interacciones corticomusculares [JIN *et al.* 2010], la evaluación de la conectividad cerebral en pacientes con distonía focal de la musculatura de las manos [JIN *et al.* 2011], e incluso definir nuevos índices para caracterizar la dinámica cardíaca durante isquemia [BENITEZ *et al.* 2009].

También es destacable que otros trabajos incidan en la necesidad y la utilidad de la medida de la transferencia de información a lo largo del tiempo [ESCUDERO *et al.* 2009], tal y como se hizo en [ALONSO *et al.* 2007] mediante la definición de nuevos índices de la información mutua.

3.3 Extensiones futuras

Esta tesis doctoral y los artículos del compendio que constituye el cuerpo de la misma se han llevado a cabo en el *Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial* de la *Universitat Politècnica de Catalunya*, y se enmarca dentro de las líneas de investigación respiratoria y cerebral del *Grup de Recerca en Anàlisi de BIOSenyals per a la Rehabilitació i la Teràpia*, que pertenece a la *Divisió de Senyals i Sistemes Biomèdics* del *Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica*.

Por lo tanto, además del desarrollo futuro de estas líneas de investigación, los párrafos siguientes enumeran áreas y temas de interés que han surgido a causa de las limitaciones impuestas por los objetivos propuestos, las bases de datos utilizadas o el tiempo disponible.

Entre las técnicas e índices desarrollados, únicamente la información mutua ha sido aplicada a los dos sistemas fisiológicos estudiados, de manera que las extensiones futuras más inmediatas corresponden a la utilización de la entropía condicional corregida cruzada en el análisis del acoplamiento muscular respiratorio y el uso de la predicción no lineal para la evaluación de la conectividad cerebral. Para ello deben tenerse en cuenta las características propias de las señales, puesto que la actividad cerebral espontánea no presenta una periodicidad marcada como la de la musculatura respiratoria, y posiblemente este hecho facilitaría que la predicción no lineal fuese más adecuada, por ejemplo, para estudios de potenciales evocados.

Por lo que respecta al estudio de la coordinación muscular respiratoria, sería además especialmente interesante:

- Evaluar las interacciones de los músculos respiratorios durante un protocolo de esfuerzo mantenido, en lugar de incremental, que permita extraer información sobre la coordinación muscular en condiciones de fatiga.
- Aplicar las herramientas e índices desarrollados en otras patologías o condiciones clínicas, como por ejemplo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
- Evaluar y validar el rendimiento de los índices ya publicados en bases de datos con un mayor número de sujetos.

Y en lo relacionado con la conectividad cerebral, se plantea:

- Estudiar el efecto de las terapias no farmacológicas sobre la actividad cerebral en pacientes con diferentes grados de Alzheimer y deterioro cognitivo leve.
- Evaluar los índices definidos con diferentes fármacos y dosis.
- Analizar la efectividad de los índices de conectividad cerebral en otras patologías neurológicas como la epilepsia, para caracterizar la actividad espontánea interictal.
- Estudiar las interacciones entre áreas cerebrales durante las diferentes fases del sueño mediante las herramientas ya desarrolladas.
- Valorar la viabilidad de los índices definidos en esta tesis en señales EEG registradas con diferentes referencias eléctricas y técnicas de preprocesado.

Por último, la aplicación de las técnicas e índices desarrollados en esta tesis no está únicamente sujeta a los sistemas fisiológicos y las patologías estudiadas, con lo cual se piensa en su utilización en otras aplicaciones como pueden ser el análisis de la coordinación muscular durante la marcha para la monitorización de la rehabilitación motora durante ejercicios repetitivos, y también para evaluar la condición muscular en pacientes sometidos a ventilación mecánica para ayudar en la elección del momento idóneo de desconexión de la misma.

Bibliografía

- ABARBANEL HDI, HUERTA R, RABINOVICH MI, RULKOV NF, ROWAT PF & SELVERSTON AI 1996, Synchronized Action of Synaptically Coupled Chaotic Model Neurons, *Neural Computation* 8(8):1567–1602, ISSN 0899-7667.
- ABRAHAM HD & DUFFY FH 2001, EEG coherence in post-LSD visual hallucinations, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 107(3):151–163, ISSN 0925-4927.
- ACHERMANN P & BORBÉLY AA 1998, Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram, *Neuroscience* 85(4):1195–1208, ISSN 0306-4522.
- ACKERSON LM & BRUCE EN 1983, Bilaterally synchronized oscillations in human diaphragm and intercostal EMGs during spontaneous breathing, *Brain Research* 271(2):346–348, ISSN 0006-8993.
- ADACHI S, LOWE AA, TSUCHIYA M, RYAN CF & FLEETHAM JA 1993, Genioglossus muscle activity and inspiratory timing in obstructive sleep apnea, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 104(2):138–145, ISSN 0889-5406.
- ADLER G & BRASSEN S 2001, Short-Term Rivastigmine Treatment Reduces EEG Slow-Wave Power in Alzheimer Patients, *Neuropsychobiology* 43(4):273–276, ISSN 0302-282X.
- ADRIAN ED & MATHEWS BHC 1934, The interpretation of potential waves in the cortex, *The Journal of Physiology* 81:440–471, ISSN 0022-3751.
- ALONSO JF, MAÑANAS MA, HOYER D, TOPOR ZL & BRUCE EN 2007, Evaluation of Respiratory Muscles Activity by Means of Cross Mutual Information Function at Different Levels of Ventilatory Effort, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54(9):1573–1582, ISSN 0018-9294.
- ALONSO JF, MAÑANAS MA, ROMERO S, HOYER D, RIBA J & BARBANOJ MJ 2010, Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings, *Human Brain Mapping* 31(3):487–497, ISSN 1097-0193.
- ALONSO JF, MAÑANAS MA, ROJAS-MARTÍNEZ M & BRUCE EN 2011a, Coordination of respiratory muscles assessed by means of nonlinear forecasting of demodulated myographic signals, *Journal of Electromyography and Kinesiology* . Artículo aceptado para publicación (ref. JEK1262).
- ALONSO JF, POZA J, MAÑANAS MA, ROMERO S, FERNÁNDEZ A & HORNERO R 2011b, MEG Connectivity Analysis in Patients with Alzheimer's Disease Using Cross Mutual Information and Spectral Coherence, *Annals of Biomedical Engineering* 39:524–536, ISSN 0090-6964.
- ALONSO JF, ROMERO S, ROJAS-MARTÍNEZ M & MAÑANAS MA 2011c, Cross conditional entropy and coherence evaluation of pharmaco-EEG, *Psychopharmacology* . Manuscrito en proceso de revisión.
- ALVES N & CHAU T 2010, Uncovering patterns of forearm muscle activity using multi-channel mechanomyography, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 20(5):777–786, ISSN 1050-6411.
- ANDERER P, SEMSLITSCH HV, SALETU B & BARBANOJ MJ 1992, Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 45(2):79–93, ISSN 0165-1781.
- ANDREASSI JL 2000, *Psychophysiology: Human Behavior & Physiological Response*, Psychology Press, 4^a ed^{ón}., ISBN 978-0805828337.
- AUERBACH D, CVITANOVIĆ P, ECKMANN JP, GUNARATNE G & PROCACCIA I 1987, Exploring chaotic motion through periodic orbits, *Physical Review Letters* 58(23):2387–2389, ISSN 1079-7114.

- BAILLET S, MOSHER JC & LEAHY RM 2001, Electromagnetic Brain Mapping, *IEEE Signal Processing Magazine* 18(6):14–30, ISSN 1053-5888.
- BARBANOJ MJ, ANDERER P, ANTONIJOAN RM, TORRENT J, SALETU B & JANÉ F 1994, Topographic pharmaco-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 9(2):101–109, ISSN 0885-6222.
- BARBANOJ MJ, RIBA J, MORTE A, ANTONIJOAN RM & JANÉ F 2002, Basics of PK-PD using QEEG: acute/repetitive administration, interactions. Focus on anxiolytics with different neurochemical mechanisms as examples, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 24:67–83, ISSN 0379-0355.
- BARBANOJ MJ, ANTONIJOAN RM, RIBA J, VALLE M, ROMERO S & JANÉ F 2006, Quantifying drug-drug interactions in pharmaco-EEG, *Clinical EEG and Neuroscience* 37(2):108–120, ISSN 1550-0594.
- BASAR E, BASAR-EROGLU C, KARAKAS S & SCHÜRMAN M 2001, Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes, *International Journal of Psychophysiology* 39(2-3):241–248, ISSN 0167-8760.
- BASMAJIAN JV & DE LUCA C 1985, *Muscles Alive: Their functions revealed by electromyography*, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 978-0683004144.
- BELOUHRANI A, ABED-MERAIM K, CARDOSO JF & MOULINES E 1997, A blind source separation technique using second-order statistics, *IEEE Transactions on Signal Processing* 45(2):434–444, ISSN 1053-587X.
- BENIGNUS VA 1969, Estimation of the coherence spectrum and its confidence interval using the fast Fourier transform, *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 17(2):145–150, ISSN 0018-9278.
- BENITEZ R, ALVAREZ-LACALLE E, ECHEBARRIA B, GOMIS P, VALLVERDÚ M & CAMINAL P 2009, Characterization of the nonlinear content of the heart rate dynamics during myocardial ischemia, *Medical Engineering & Physics* 31(6):660–667, ISSN 1350-4533.
- BERENDSE HW, VERBUNT JPA, SCHELTENS P, VAN DIJK BW & JONKMAN EJ 2000, Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study, *Clinical Neurophysiology* 111(4):604–612, ISSN 1388-2457.
- BERGER H 1929, Über das Elektroenkephalogramm des Menschen, *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87:527–570.
- BERNHARD HP & DARBELLAY GA 1999, Performance analysis of the mutual information function for nonlinear and linear signal processing, en *Proceedings of the IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, 1297–1300, ISBN 0-7803-5041-3.
- BLENNOW K 2004, CSF biomarkers for mild cognitive impairment, *Journal of Internal Medicine* 256(3):224–234, ISSN 1365-2796.
- BLENNOW K, DE LEON MJ & ZETTERBERG H 2006, Alzheimer's disease, *The Lancet* 368(9533):387–403, ISSN 0140-6736.
- BLUMEN MB, PEREZ DE LA SOTA A, QUERA-SALVA MA, FRACHET B, CHABOLLE F & LOFASO F 2004, Tongue mechanical characteristics and genioglossus muscle EMG in obstructive sleep apnoea patients, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 140(2):155–164, ISSN 1569-9048.
- BOETTGER MK, SCHULZ S, BERGER S, TANCER M, YERAGANI VK, VOSS A & BÄR KJ 2010, Influence of Age on Linear and Nonlinear Measures of Autonomic Cardiovascular Modulation, *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 15(2):165–174, ISSN 1542-474X.

- BRODBECK V, LASCANO AM, SPINELLI L, SEECK M & MICHEL CM 2009, Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions, *Clinical Neurophysiology* 120(4):679–685, ISSN 1388-2457.
- BRUCE EN 1984, *Techniques for electromyography of respiratory muscles*, en OTIS AB, ed., *Techniques in Respiratory Physiology*, 1–19, Excerpta Medica, Amsterdam.
- BRUCE EN 1996, Temporal variations in the pattern of breathing, *Journal of Applied Physiology* 80(4):1079–1087, ISSN 8750-7587.
- BRUCE EN & ACKERSON LM 1986, High-frequency oscillations in human electromyograms during voluntary contractions, *Journal of neurophysiology* 56(2):542–553, ISSN 0022-3077.
- BURKE RE & TSAIRIS P 1973, Anatomy and innervation ratios in motor units of cat gastrocnemius, *The Journal of Physiology* 234(3):749–765, ISSN 0022-3751.
- CAGY M, INFANTOSI AFC & GEMAL AE 2000, Using the estimate of coherence to monitor the depth of anaesthesia, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1988–1990, ISBN 0-7803-6465-1.
- CAMINAL P, DOMINGO L, GIRALDO B, VALLVERDÚ M, BENITO S, VÁZQUEZ G & KAPLAN DT 2004, Variability analysis of the respiratory volume based on non-linear prediction methods, *Medical & Biological Engineering & Computing* 42(1):86–91, ISSN 0140-0118.
- CARLSON D, ONAL E, CARLEY D, LOPATA M & BASNER R 1995, Palatal muscle electromyogram activity in obstructive sleep apnea, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152(3):1022–1027, ISSN 1073-449X.
- CARRERA M, BARBÉ F, SAULEDA J, TOMÁS M, GÓMEZ C & AGUSTÍ AGN 1999, Patients with Obstructive Sleep Apnea Exhibit Genioglossus Dysfunction that Is Normalized after Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159(6):1960–1966, ISSN 1073-449X.
- CASALE M, PAPPACENA M, RINALDI V, BRESSI F, BAPTISTA P & SALVINELLI F 2009, Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Phenotype to Genetic Basis, *Current Genomics* 10:119–126, ISSN 1389-2029.
- CASDAGLI M 1992, Chaos and Deterministic versus Stochastic Non-Linear Modelling, *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 54(2):303–328, ISSN 0035-9246.
- CHITI L, BIONDI G, MORELOT-PANZINI C, RAUX M, SIMIŁOWSKI T & HUG F 2008, Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 164(3):441–448, ISSN 1569-9048.
- COHEN D 1968, Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents, *Science* 161(3843):784–786, ISSN 0036-8075.
- COHEN D 2004, Boston and the history of biomagnetism, *Neurology and Clinical Neurophysiology* 114, ISSN 1933-1266.
- CROSS EM & CHAFFIN WW 1982, Use of the binomial theorem in interpreting results of multiple tests of significance, *Educational and Psychological Measurement* 42:25–34, ISSN 0013-1644.
- DAVID O, COSMELLI D & FRISTON KJ 2004, Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model, *NeuroImage* 21(2):659–673, ISSN 1053-8119.
- DENNY M & SMITH A 2000, Respiratory Control in Stuttering Speakers: Evidence From Respiratory High-Frequency Oscillations, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 43(4):1024–1037, ISSN 1092-4388.

- DESTEXHE A & SEJNOWSKI TJ 2001, *Thalamocortical assemblies: how ion channels, single neurons, and large-scale networks organize sleep oscillations*, Monographs of the Physiological Society, Oxford University Press, ISBN 9780198524250.
- DI RIENZO M, HOYER D, CASTIGLIONI P, PARATI G, POMPE B & ZWIENER U 2001, Assessment of baroreflex contribution to spontaneous blood pressure-heart rate coupling by cross mutual information, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 589–591, ISBN 0-7803-7211-5.
- DOBLE EA, LEITER JC, KNUTH SL, DAUBENSPECK JA & JR DB 1985, A noninvasive intraoral electromyographic electrode for genioglossus muscle, *Journal of Applied Physiology* 58(4):1378–1382, ISSN 8750-7587.
- DRISLANE FW 2005, *The Clinical Use of Ambulatory EEG*, en CHANG BS, SCHACHTER SC & SCHOMER DL, eds., *Atlas of Ambulatory EEG*, cap. 3, Elsevier Academic Press, ISBN 978-0-12-621345-4.
- DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, DEKOSKY ST, BARBERGER-GATEAU P, CUMMINGS J, DELACOURTE A, GALASKO D, GAUTHIER S, JICHA G, MEGURO K, O'BRIEN J, PASQUIER F, ROBERT P, ROSSOR M, SALLOWAY S, STERN Y, VISSER PJ & SCHELTENS P 2007, Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria, *The Lancet Neurology* 6(8):734–746, ISSN 1474-4422.
- DUCKROW RB & ALBANO AM 2003, Comment on "Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals", *Physical Review E* 67(6):063901, ISSN 1539-3755.
- DUIVERMAN ML, VAN EYKERN LA, VENNIK PW, KOËTER GH, MAARSINGH EJW & WIJKSTRA PJ 2004, Reproducibility and responsiveness of a noninvasive EMG technique of the respiratory muscles in COPD patients and in healthy subjects, *Journal of Applied Physiology* 96(5):1723–1729, ISSN 8750-7587.
- ERLA S, FAES L, TRANQUILLINI E, ORRICO D & NOLLO G 2011, k-Nearest neighbour local linear prediction of scalp EEG activity during intermittent photic stimulation, *Medical Engineering & Physics* 33(4):504–512, ISSN 1350-4533.
- ESCUDERO J, HORNERO R & ABÁSOLO D 2009, Interpretation of the auto-mutual information rate of decrease in the context of biomedical signal analysis. Application to electroencephalogram recordings, *Physiological Measurement* 30(2):187, ISSN 0967-3334.
- ESPOSITO F, LIMONTA E, CÈ E, GOBBO M, VEICSTEINAS A & ORIZIO C 2009, Electrical and mechanical response of finger flexor muscles during voluntary isometric contractions in elite rock-climbers, *European Journal of Applied Physiology* 105:81–92, ISSN 1439-6319.
- EUROPEAN LUNG FOUNDATION 2011, Lung diseases. <http://www.european-lung-foundation.org>.
- FALLA D, DALL'ALBA P, RAINOLDI A, MERLETTI R & JULL G 2002, Location of innervation zones of sternocleidomastoid and scalene muscles - a basis for clinical and research electromyography applications, *Clinical Neurophysiology* 113(1):57–63, ISSN 1388-2457.
- FARINA D, FORTUNATO E & MERLETTI R 2000, Noninvasive estimation of motor unit conduction velocity distribution using linear electrode arrays, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 47(3):380–388, ISSN 0018-9294.
- FARMER JD & SIDOROWICH JJ 1987, Predicting chaotic time series, *Physical Review Letters* 59(8):845–848, ISSN 0031-9007.
- FERENETS R, LIPPING T, ANIER A, JANTTI V, MELTO S & HOVILEHTO S 2006, Comparison of entropy and complexity measures for the assessment of depth of sedation, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53(6):1067–1077, ISSN 0018-9294.

- FERNÁNDEZ A, HORNERO R, MAYO A, POZA J, MAESTÚ F & ORTIZ T 2006, Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis, *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 203(3):153–159, ISSN 0893-0341.
- FINGELKURTS AA, FINGELKURTS AA, KIVISAARI R, PEKKONEN E, ILMONIEMI RJ & KÄHKÖNEN S 2004, Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex, *Human Brain Mapping* 22(1):27–39, ISSN 1097-0193.
- FINGELKURTS AA, FINGELKURTS AA, KIVISAARI R, AUTTI T, BORISOV S, PUUSKARI V, JOKELA O & KÄHKÖNEN S 2009, Methadone Restores Local and Remote EEG Functional Connectivity in Opioid-Dependent Patients, *International Journal of Neuroscience* 119:1469–1493, ISSN 0020-7454.
- FISCH BJ 1999, *Fisch and Spehlmann's EEG Primer: Basic Principles of Digital and Analog EEG*, Elsevier, ISBN 978-0-444-82148-5.
- FOGEL RB, MALHOTRA A, PILLAR G, EDWARDS JK, BEAUREGARD J, SHEA SA & WHITE DP 2001, Genioglossal Activation in Patients with Obstructive Sleep Apnea versus Control Subjects . Mechanisms of Muscle Control, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164(11):2025–2030, ISSN 1073-449X.
- FRANCIOTTI R, IACONO D, PENNA SD, PIZZELLA V, TORQUATI K, ONOFRI M & ROMANI G 2006, Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: A quantitative MEG study, *Neurobiology of Aging* 27(8):1100–1109, ISSN 0197-4580.
- FRASCH MG, WALTER B, FRIEDRICH H, HOYER D, EISELT M & BAUER R 2007, Detecting the signature of reticulothalamocortical communication in cerebrocortical electrical activity, *Clinical Neurophysiology* 118(9):1969–1979, ISSN 1388-2457.
- FRASER AM & SWINNEY HL 1986, Independent coordinates for strange attractors from mutual information, *Physical Review A* 33(2):1134–1140, ISSN 1050-2947.
- FREDERICK JA, TIMMERMANN DL, LUBAR JF & RUSSELL HL 2004, EEG coherence effects of audio-visual stimulation (AVS) at dominant and twice dominant alpha frequency, *Journal of Neurotherapy* 8(4), ISSN 1087-4208.
- FREEDMAN NS, KOTZER N & SCHWAB RJ 1999, Patient Perception of Sleep Quality and Etiology of Sleep Disruption in the Intensive Care Unit, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159(4):1155–1162, ISSN 1073-449X.
- FREEMAN WJ 2003, Evidence from human scalp electroencephalograms of global chaotic itinerancy, *Chaos* 13(3), ISSN 1054-1500.
- GREENBLATT DJ & WRIGHT CE 1993, Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications, *Clinical Pharmacokinetics* 24(6):453–471, ISSN 0312-5963.
- GRIMALDI FM 1665, *Physico-mathesis de lumine, coloribus, et iride, aliisque adnexis libri duo*.
- GÓMEZ C, HORNERO R, ABÁSULO D, FERNÁNDEZ A & ESCUDERO J 2007, Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto-mutual information, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 87(3):239–247, ISSN 0169-2607.
- HERMENS HJ, FRERIKS B, DISSELHORST-KLUG C & RAU G 2000, Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 10(5):361–374, ISSN 1050-6411.
- HORNERO R, ESCUDERO J, FERNÁNDEZ A, POZA J & GÓMEZ C 2008, Spectral and Nonlinear Analyses of MEG Background Activity in Patients With Alzheimer's Disease, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55(6):1658–1665, ISSN 0018-9294.

- HOYER D, KAPLAN D, PALUS M, POMPE B & SEIDEL H 1998a, New systems-analytical approaches to nonlinear coordination, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 17(6):58–61, ISSN 0739-5175.
- HOYER D, POMPE B, HERZEL H & ZWIENER U 1998b, Nonlinear coordination of cardiovascular autonomic control, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 17(6):17–21, ISSN 0739-5175.
- HOYER D, POMPE B, CHON KH, HARDRAHT H, WICHER C & ZWIENER U 2005, Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 52(4):584–592, ISSN 0018-9294.
- HOYER D, FRIEDRICH H, FRANK B, POMPE B, BARANOWSKI R, ZEBROWSKI JJ & SCHMIDT H 2006, Autonomic information flow improves prognostic impact of task force HRV monitoring, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 81(3):246–255, ISSN 0169-2607.
- HUDSON AL, GANDEVIA SC & BUTLER JE 2007, The effect of lung volume on the co-ordinated recruitment of scalene and sternomastoid muscles in humans, *Journal of Physiology* 584(1):261–270, ISSN 0022-3751.
- HUG F 2011, Can muscle coordination be precisely studied by surface electromyography?, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 21(1):1–12, ISSN 1050-6411.
- HUG F, RAUX M, PRELLA M, MORELOT-PANZINI C, STRAUS C & SIMILOWSKI T 2006, Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 150(1):75–81, ISSN 1569-9048.
- HÖCKER J, RAITSCHOW B, MEYBOHM P, BROCH O, STAPELFELDT C, GRUENEWALD M, CAVUS E, STEINFATH M & BEIN B 2010, Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia, *Anaesthesia* 65(6):595–600, ISSN 1365-2044.
- JALILI M & KNYAZEVA MG 2011, EEG-based functional networks in schizophrenia, *Computers in Biology and Medicine* In Press, Corrected Proof, ISSN 0010-4825.
- JAP BT, LAL S & FISCHER P 2010, Inter-hemispheric electroencephalography coherence analysis: Assessing brain activity during monotonous driving, *International Journal of Psychophysiology* 76(3):169–173, ISSN 0167-8760.
- JASPER HH 1958, The ten-twenty electrode system of the International Federation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10:371–375, ISSN 0013-4694.
- JEFFERY S, BUTLER JE, MCKENZIE DK, WANG L & GANDEVIA SC 2006, Brief airway occlusion produces prolonged reflex inhibition of inspiratory muscles in obstructive sleep apnea, *Sleep* 29(3):321–328, ISSN 0161-8105.
- JEONG J 2004, EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease, *Clinical Neurophysiology* 115(7):1490–1505, ISSN 1388-2457.
- JEONG J, GORE JC & PETERSON BS 2001, Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease, *Clinical Neurophysiology* 112:827–835, ISSN 1388-2457.
- JERGER KK, WEINSTEIN SL, SAUER T & SCHIFF SJ 2005, Multivariate linear discrimination of seizures, *Clinical Neurophysiology* 116(3):545–551, ISSN 1388-2457.
- JIN SH, KWON YJ, JEONG JS, KWON SW & SHIN DH 2006, Increased information transmission during scientific hypothesis generation: Mutual information analysis of multichannel EEG, *International Journal of Psychophysiology* 62(2):337–344, ISSN 0167-8760.
- JIN SH, LIN P & HALLETT M 2010, Linear and nonlinear information flow based on time-delayed mutual information method and its application to corticomuscular interaction, *Clinical Neurophysiology* 121(3):392–401, ISSN 1388-2457.

- JIN SH, LIN P, AUH S & HALLETT M 2011, Abnormal functional connectivity in focal hand dystonia: Mutual information analysis in EEG, *Movement Disorders* 26(7):1274–1281, ISSN 1531-8257.
- KANTZ H & SCHREIBER T 1997, *Nonlinear time series analysis*, Cambridge University Press, ISBN 0-521-55144-7.
- KAPARIANOS A, SAMPSONAS K, KARKOULIAS K & SPIROPOULOS K 2006, Obstructive sleep apnoea syndrome and genes, *The Netherlands Journal of Medicine* 64(8):280–289, ISSN 0300-2977.
- KAPLAN DT & GLASS L 1995, *Understanding Nonlinear Dynamics*, Springer-Verlag, New York, ISBN 0-387-94423-0.
- KATZ ES & WHITE DP 2004, Genioglossus Activity During Sleep in Normal Control Subjects and Children with Obstructive Sleep Apnea, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170(5):553–560, ISSN 1073-449X.
- KENNEL MB, BROWN R & ABARBANEL HDI 1992, Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction, *Physical Review A* 45(6):3403–3411, ISSN 1050-2947.
- KLEM GH, LÜDERS HO, JASPER HH & ELGER C 1999, The ten-twenty electrode system of the International Federation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 52:3–6, ISSN 0013-4694.
- KNOPMAN DS, DEKOSKY ST, CUMMINGS JL, CHUI H, COREY-BLOOM J, RELKIN N, SMALL GW, MILLER B & STEVENS JC 2001, Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review), *Neurology* 56(9):1143–1153, ISSN 0028-3878.
- KREUZ T, MORMANN F, ANDRZEJAK RG, KRASKOV A, LEHNERTZ K & GRASSBERGER P 2007, Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 225(1):29–42, ISSN 0167-2789.
- KREUZER M, HENTSCHKE H, ANTKOWIAK B, SCHWARZ C, KOCHS E & SCHNEIDER G 2010, Cross-approximate entropy of cortical local field potentials quantifies effects of anesthesia - a pilot study in rats, *BMC Neuroscience* 11(1):122, ISSN 1471-2202.
- LACHAUX JP, RODRIGUEZ E, MARTINERIE J & VARELA FJ 1999, Measuring phase synchrony in brain signals, *Human Brain Mapping* 8(4):194–208, ISSN 1097-0193.
- LEGRAND A, SCHNEIDER E, GEVENOIS PA & TROYER AD 2003, Respiratory effects of the scalene and sternomastoid muscles in humans, *Journal of Applied Physiology* 94(4):1467–1472, ISSN 8750-7587.
- LI X & OUYANG G 2010, Estimating coupling direction between neuronal populations with permutation conditional mutual information, *NeuroImage* 52(2):497–507.
- LIPPING T, FERENETS R, PUUMALA P, SUOMINEN K, KARVONEN E, SONKAJARVI E, ALAHUHTA S, HEIKKINEN E, EROLA T, BAER G & JANTTI V 2003, EEG independent component and coherence analysis from scalp and depth electrodes during propofol anesthesia, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2471–2474, ISBN 0-7803-7789-3.
- LOCATELLI T, CURSI M, LIBERATI D, FRANCESCHI M & COMI G 1998, EEG coherence in Alzheimer's disease, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106(3):229–237, ISSN 0013-4694.
- LYDIC R, WIEGAND L & WIEGAND D 1988, *Sleep-dependent changes in upper airway muscle function*, en LYDIC R & BIEBUYCK JF, eds., *Clinical Physiology of Sleep*, 97–123, American Physiological Society, ISBN 9780195207804.
- MAINARDI L, PORTA A, CALCAGNINI G, BARTOLINI P, MICHELUCCI A & CERUTTI S 2001, Linear and non-linear analysis of atrial signals and local activation period series during atrial-fibrillation episodes, *Medical & Biological Engineering & Computing* 39:249–254, ISSN 0140-0118.

- MALMIVUO J 2000, *Biomagnetism*, en BRONZINO JD, ed., *The Biomedical Engineering Handbook*, cap. 16, CRC Press.
- MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E & AGUSTI AGN 2005, Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study, *The Lancet* 365(9464):1046–1053, ISSN 0140-6736.
- MAYEUX R, SAUNDERS AM, SHEA S, MIRRA S, EVANS D, ROSES AD, HYMAN BT, CRAIN B, TANG MX & PHELPS CH 1998, Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease, *New England Journal of Medicine* 338(8):506–511, ISSN 0028-4793.
- MAÑANAS MA, GUILLÉN M, FIZ JA, MORERA J & CAMINAL P 2000a, Analysis of stationarity and statistical changes in myographic signals from respiratory muscles, tomo 2, 1337–1340, ISBN 0-7803-6465-1.
- MAÑANAS MA, JANÉ R, FIZ JA, MORERA J & CAMINAL P 2000b, Study of myographic signals from sternomastoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 47(5):674–681, ISSN 0018-9294.
- MAÑANAS MA, FIZ JA, MORERA J & CAMINAL P 2001a, Analyzing dynamic EMG and VMG signals of respiratory muscles, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 20(6):125–132, ISSN 0739-5175.
- MAÑANAS MA, ROMERO S, TOPOR ZL, BRUCE EN, HOUTZ P & CAMINAL P 2001b, Cardiac interference in myographic signals from different respiratory muscles and levels of activity, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1115–1118, ISBN 0-7803-7211-5.
- MAÑANAS MA, JANÉ R, FIZ JA & MORERA J 2002, Influence of estimators of spectral density on the analysis of electromyographic and vibromyographic signals, *Medical & Biological Engineering & Computing* 40(1):90–98, ISSN 0140-0118.
- MAÑANAS MA, ALONSO JF, TOPOR ZL, BRUCE EN, HOUTZ P & CAMINAL P 2003, Frequency parameters from myographic signals for the evaluation of respiratory muscle activity during an increased ventilatory effort, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3203–3206, ISBN 0-7803-7789-3.
- MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRIDE D & STADLAN EM 1984, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease, *Neurology* 34(7):939–944, ISSN 0028-3878.
- MERLETTI R & LO CONTE LR 1995a, Advances in processing of surface myoelectric signals: Part 1, *Medical & Biological Engineering & Computing* 33(3):362–372, ISSN 0140-0118.
- MERLETTI R & LO CONTE LR 1995b, Advances in processing of surface myoelectric signals: Part 2, *Medical & Biological Engineering & Computing* 33(3):372–384, ISSN 0140-0118.
- MERLETTI R & PARKER P 2004, *Electromyography: Physiology, Engineering and Noninvasive Applications*, John Wiley & Sons, ISBN 0-471-67580-6.
- MERLETTI R, FARINA D & GAZZONI M 2003, The linear electrode array: a useful tool with many applications, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 13(1):37–47, ISSN 1050-6411.
- MINC D, MACHADO S, BASTOS VH, MACHADO D, CUNHA M, CAGY M, BUDDE H, BASILE L, PIEDADE R & RIBEIRO P 2010, Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: An EEG coherence study, *Neuroscience Letters* 469(1):145–149, ISSN 0304-3940.

- MIYAKE W, ODA Y, IKEDA Y, HAGIHARA S, IWAKI H & ASADA A 2010, Electroencephalographic response following midazolam-induced general anesthesia: relationship to plasma and effect-site midazolam concentrations, *Journal of Anesthesia* 24:386–393, ISSN 0913-8668.
- MONTEZ T, POIL SS, JONES BF, MANSHANDEN I, VERBUNT JPA, VAN DIJK BW, BRUSSAARD AB, VAN OUYEN A, STAM CJ, SCHELTENS P & LINKENKAER-HANSEN K 2009, Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(5):1614–1619, ISSN 0027-8424.
- MÖLLER HJ & GRAEBER MB 1998, The case described by Alois Alzheimer in 1911: Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 248(3):111–122, ISSN 0940-1334.
- NOLTE G, BAI O, WHEATON L, MARI Z, VORBACH S & HALLET M 2004, Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency, *Clinical Neurophysiology* 115(10):2292–2307, ISSN 1388-2457.
- NUNEZ PL 2005, *Electric Fields of the Brain*, Oxford University Press, 2^a ed^{ón}., ISBN 978-0195050387.
- NÚÑEZ-ABADES PA & CAMERON WE 1998, *Maduración postnatal de las neuronas respiratorias*, en *Neurobiología de las funciones vegetativas*, tomo 40 de *Manuales Universitarios*, 167–174, Universidad de Sevilla, ISBN 84-472-0462-6.
- ORIZIO C 1993, Muscle sound: bases for the introduction of a mechanomyographic signal in muscle studies, *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 21(3):201–243, ISSN 0278-940X.
- ORIZIO C, DIEMONT B, BIANCHI A, LIBERATI D, CERUTTI S & VEICSTEINAS A 1991, Coherence analysis between soundmyogram and electromyogram, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 942–943, ISBN 0-7803-0216-8.
- ORIZIO C, LIBERATI D, LOCATELLI C, DE GRANDIS D & VEICSTEINAS A 1996, Surface mechanomyogram reflects muscle fibres twitches summation, *Journal of Biomechanics* 29(4):475–4881, ISSN 0021-9290.
- O'SHEA M 2005, *The Brain: A Very Short Introduction*, Oxford University Press, ISBN 978-0192853929.
- OSIPOVA D, AHVENINEN J, KAAKKOLA S, JÄÄSKELÄINEN IP, HUTTUNEN J & PEKKONEN E 2003, Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects, *Clinical Neurophysiology* 114(10):1902–1907, ISSN 1388-2457.
- OSIPOVA D, AHVENINEN J, JENSEN O, YLIKOSKI A & PEKKONEN E 2005, Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease, *NeuroImage* 27(4):835–841, ISSN 1053-8119.
- OSTER G 1989, Early research on muscle sounds, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, tomo 3, 1039.
- PALUŠ M 1996, Nonlinearity in normal human EEG: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos, *Biological Cybernetics* 75:389–396, ISSN 0340-1200.
- PAPADELIS C, CHEN Z, KOURTIDOU-PAPADELI C, BAMIDIS PD, CHOUVARDA I, BEKIARIS E & MAGLAVERAS N 2007, Monitoring sleepiness with on-board electrophysiological recordings for preventing sleep-deprived traffic accidents, *Clinical Neurophysiology* 118(9):1906–1922, ISSN 1388-2457.
- PAPOULIS A & PILLAI SU 2002, *Probability, Random Variables and Stochastic Processes*, McGraw-Hill Europe, 4^a ed^{ón}., ISBN 978-0071226615.
- PARTHASARATHY S, JUBRAN A, LAGHI F & TOBIN MJ 2007, Sternomastoid, rib cage, and expiratory muscle activity during weaning failure, *Journal of Applied Physiology* 103(1):140–147, ISSN 8750-7587.

- PEREDA E, QUIROGA RQ & BHATTACHARYA J 2005, Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals, *Progress in Neurobiology* 77(1-2):1–37, ISSN 0301-0082.
- PIPER HE 1912, *Elektrophysiologie menschlicher Muskeln*, Julius Springer, Berlin.
- POLUNINA AG & DAVYDOV DM 2006, EEG correlates of Wechsler adult intelligence scale, *International Journal of Neuroscience* 116(10):1231–1248, ISSN 0020-7454.
- POMPE B, BLIDH P, HOYER D & EISELT M 1998, Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 17(6):32–39, ISSN 0739-5175.
- PORTA A, BASELLI G, CALEGARI E, MOLLISI F, LOMBARDI F & CERUTTI S 1998a, Mutual corrected conditional entropy can measure RT-RR uncoupling in myocardial infarction patients, en *Computers in Cardiology*, 297–300, ISBN 0-7803-5200-9.
- PORTA A, BASELLI G, LIBERATI D, MONTANO N, COGLIATI C, GNECCHI-RUSCONE T, MALLIANI A & CERUTTI S 1998b, Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow, *Biological Cybernetics* 78(1):71–78, ISSN 0340-1200.
- PORTA A, BASELLI G, LOMBARDI F, MONTANO N, MALLIANI A & CERUTTI S 1999, Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength, *Biological Cybernetics* 81:119–129, ISSN 0340-1200.
- PORTA A, GUZZETTI S, MONTANO N, PAGANI M, SOMERS V, MALLIANI A, BASELLI G & CERUTTI S 2000, Information domain analysis of cardiovascular variability signals: Evaluation of regularity, synchronisation and co-ordination, *Medical & Biological Engineering & Computing* 38(2):180–188, ISSN 0140-0118.
- PORTA A, GUZZETTI S, MONTANO N, FURLAN R, PAGANI M, MALLIANI A & CERUTTI S 2001, Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48(11):1282–1291, ISSN 0018-9294.
- PORTA A, FAES L, MASE M, D'ADDIO G, PINNA GD, MAESTRI R, MONTANO N, FURLAN R, GUZZETTI S, NOLLO G & MALLIANI A 2007a, An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans, *Chaos* 17(1):015117, ISSN 1054-1500.
- PORTA A, GNECCHI-RUSCONE T, TOBALDINI E, GUZZETTI S, FURLAN R & MONTANO N 2007b, Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt, *Journal of Applied Physiology* 103(4):1143–1149, ISSN 8750-7587.
- POULOS M, PAPAVALASOPOULOS S, ALEXANDRIS N & VLACHOS E 2004, Comparison between auto-cross-correlation coefficients and coherence methods applied to the EEG for diagnostic purposes, *Medical Science Monitor* 10(10), ISSN 1234-1010.
- POZA J, HORNERO R, ABÁSOLO D, FERNÁNDEZ A & GARCÍA M 2007, Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease, *Medical Engineering & Physics* 29(10):1073–1083, ISSN 1350-4533.
- POZA J, HORNERO R, ABÁSOLO D, FERNÁNDEZ A & MAYO A 2008, Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 90(2):137–147, ISSN 0169-2607.
- POZZO M, FARINA D & MERLETTI R 2004, *Electromyography: Detection, Processing and Applications*, en ZOURIDAKIS G & MOORE J, eds., *Biomedical Technology and Devices Handbook*, cap. 4, CRC Press, ISBN 978-0-8493-1140-6.

- SHERRINGTON C 1929, Ferrier Lecture: Some Functional Problems attacking to Convergence, *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character* 105(737):332–362, ISSN 0950–1193.
- SHIN HC, TONG S, YAMASHITA S, JIA X, GEOCADIN RG & THAKOR NV 2006, Quantitative EEG and effect of hypothermia on brain recovery after cardiac arrest, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53(6):1016–1023, ISSN 0018-9294.
- SINGER W 2001, Consciousness and the Binding Problem, *Annals of the New York Academy of Sciences* 929(1):123–146, ISSN 1749-6632.
- SRINIVASAN V, ESWARAN C & SRIRAAM N 2007, Approximate Entropy-Based Epileptic EEG Detection Using Artificial Neural Networks, *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 11(3):288–295, ISSN 1089-7771.
- STAM CJ 2005, Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field, *Clinical Neurophysiology* 116(10):2266–2301, ISSN 1388-2457.
- STAM CJ, VAN CAPPELLEN VAN WALSUM AM, PIJNENBURG YAL, BERENDSE HW, DE MUNCK JC, SCHELTENS P & VAN DIJK BW 2002, Generalized Synchronization of MEG Recordings in Alzheimer's Disease: Evidence for Involvement of the Gamma Band, *Journal of Clinical Neurophysiology* 19(6):562–574, ISSN 0736-0258.
- STAM CJ, VAN DER MADE Y, PIJNENBURG YAL & SCHELTENS P 2003, EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Acta Neurologica Scandinavica* 108(2):90–96, ISSN 1600-0404.
- STAM CJ, DE HAAN W, DAFFERTSHOFER A, JONES BF, MANSHANDEN I, VAN CAPPELLEN VAN WALSUM AM, MONTEZ T, VERBUNT JPA, DE MUNCK JC, VAN DIJK BW, BERENDSE HW & SCHELTENS P 2009, Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease, *Brain* 132(1):213–224, ISSN 0006-8950.
- SUGIHARA G & MAY RM 1990, Nonlinear Forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series, *Nature* 344(6268):734–741, ISSN 0028-0836.
- SVANBORG E 2005, Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles: Accessory Respiratory Muscles, their Control and Coordination, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 147(2–3):263–272, ISSN 1569-9048.
- SÖRNMO L & LAGUNA P 2005, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, Elsevier Academic Press, ISBN 978-0-12-437552-9.
- TAKENS F 1981, Detecting strange attractors in turbulence, en RAND D & YOUNG LS, eds., *Dynamical Systems and Turbulence*, tomo 898 de *Lecture Notes in Mathematics*, 366–381, Springer Berlin / Heidelberg.
- TAN X, UCHIDA S, MATSUURA M, NISHIHARA K, IGUCHI Y & KOJIMA T 1998, Benzodiazepine effects on human sleep eeg spectra: A comparison of triazolam and flunitrazepam, *Life Sciences* 63(8):675–684, ISSN 0024-3205.
- TANG Y, NYENGAARD JR, DE GROOT DM & GUNDERSEN HJG 2001, Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex, *Synapse* 41(3):258–273, ISSN 1098-2396.
- TAUSCHER J, FISCHER P, NEUMEISTER A, RAPPENBERGER P & KASPER S 1998, Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients, *Biological Psychiatry* 44(6):438–447, ISSN 0006-3223.
- TONG S, BEZERIANOS A, MALHOTRA A, ZHU Y & THAKOR N 2003, Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic-ischemic brain injury, *Physics Letters A* 314(5-6):354–361, ISSN 0375-9601.

- TORRES A, SARLABOUS L, FIZ J, GEA J, MARTÍNEZ-LLORENS J, MORERA J & R J 2010, Noninvasive measurement of inspiratory muscle performance by means of diaphragm muscle mechanomyographic signals in COPD patients during an incremental load respiratory test, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2493–2496, ISSN 978-1-4244-4123-5.
- TÁRRAGA L, BOADA M, MODINOS G, ESPINOSA A, DIEGO S, MORERA A, GUITART M, BALCELLS J, LÓPEZ OL & BECKER JT 2006, A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(10):1116–1121, ISSN 0022–3050.
- USHIYAMA J, KATSU M, MASAKADO Y, KIMURA A, LIU M & USHIBA J 2011, Muscle fatigue-induced enhancement of corticomuscular coherence following sustained submaximal isometric contraction of the tibialis anterior muscle, *Journal of Applied Physiology* 110(5):1233–1240, ISSN 8750-7587.
- VALENCIA J, PORTA A, VALLVERDU M, CLARIA F, BARANOWSKI R, ORLOWSKA-BARANOWSKA E & CAMINAL P 2009, Refined Multiscale Entropy: Application to 24-h Holter Recordings of Heart Period Variability in Healthy and Aortic Stenosis Subjects, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56(9):2202–2213, ISSN 0018-9294.
- VALLVERDU M, TIBADUISA O, CLARIA F, HOYER D, GIRALDO B, BENITO S & CAMINAL P 2006, Information Flow to Assess Cardiorespiratory Interactions in Patients on Weaning Trials, en *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1462–1465, ISBN 1-4244-0032-5.
- VAN LUNTEREN E & DICK TE 1991, *Upper airway muscle fiber populations and contractile properties with aging*, en KUNA ST, SURATT PM & REMMERS JE, eds., *Sleep and Respiration in Aging Adults*, 229–231, Elsevier, ISBN 9780444016539.
- VASILAKOS K, WILSON RJA, KIMURA N & REMMERS JE 2005, Ancient gill and lung oscillators may generate the respiratory rhythm of frogs and rats, *Journal of Neurobiology* 62(3):369–385, ISSN 0022-3034.
- WEBSTER JG 2004, *Bioinstrumentation*, John Wiley & Sons, ISBN 978-0471263272.
- WEISS S & RAPPESBERGER P 2000, Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance, *Cognitive Brain Research* 9(3):299–312, ISSN 0926-6410.
- WENDLING F, ANSARI-ASL K, BARTOLOMEI F & SENHADJI L 2009, From EEG signals to brain connectivity: A model-based evaluation of interdependence measures, *Journal of Neuroscience Methods* 183(1):9–18, ISSN 0165-0270.
- WEST JB 2005, *Respiratory Physiology: The Essentials*, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 0-7817-5152-7.
- WILLIAMS RW & HERRUP K 1988, The Control of Neuron Number, *The Annual Review of Neuroscience* 11:423–453, ISSN 0147-006X. Revisado en: http://www.nervenet.org/papers/NUMBER_REV_1988.html.
- WOLLASTON WH 1810, On the duration of muscle action, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* ISSN 0261–0523.
- WORSNOP C, KAY A, PIERCE R, KIM Y & TRINDER J 1998, Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset, *Journal of Applied Physiology* 85(3):908–920, ISSN 8750-7587.
- XIE HB, GUO JY & ZHENG YP 2010, A comparative study of pattern synchronization detection between neural signals using different cross-entropy measures, *Biological Cybernetics* 102:123–135, ISSN 0340-1200.
- XUE Z, LI J, LI S & WAN B 2006, Using ICA to Remove Eye Blink and Power Line Artifacts in EEG, en *Proceedings of the International Conference on Innovative Computing, Information and Control*, 107–110, ISBN 0-7695-2616-0.

- YOKOBA M, ABE T, KATAGIRI M, TOMITA T & EASTON PA 2003, Respiratory muscle electromyogram and mouth pressure during isometric contraction, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 137(1):51–60, ISSN 1569-9048.
- YOSHIMURA M, KOENIG T, IRISAWA S, ISOTANI T, YAMADA K, KIKUCHI M, OKUGAWA G, YAGYU T, KINOSHITA T, STRIK W & DIERKS T 2007, A pharmaco-EEG study on antipsychotic drugs in healthy volunteers, *Psychopharmacology* 191:995–1004, ISSN 0033-3158.
- ZAVAGLIA M, ASTOLFI L, BABILONI F & URSINO M 2008, The Effect of Connectivity on EEG Rhythms, Power Spectral Density and Coherence Among Coupled Neural Populations: Analysis With a Neural Mass Model, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55(1):69–77, ISSN 0018-9294.
- ZHANG T, YANG Z & COOTE JH 2007, Cross-sample entropy statistic as a measure of complexity and regularity of renal sympathetic nerve activity in the rat, *Experimental Physiology* 92(4):659–669, ISSN 0958-0670.
- ZHANG X & BRUCE EN 1998, Response of breathing pattern to flow and pressure in the upper airway of rats, *Respiration physiology* 113(3):191–200, ISSN 0034-5687.