



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA

ANÁLISIS DE COVARIANZA-MULTIWAVELET-EEG EN LA CARACTERIZACIÓN
DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
GABRIELA GONZÁLEZ GONZÁLEZ

DIRECTORA DE TESIS
DRA. ALICIA ORTEGA AGUILAR
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ TUTOR
DRA. MAGDALENA GUERRA CRESPO
FACULTAD DE MEDICINA
DR. RUBEN YVAN MAARTEN FOSSION
FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD DE MÉXICO. MAYO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|-----|
| RESUMEN | I |
| ABSTRACT | II |
| ÍNDICE DE FIGURAS | III |
| ABREVIATURAS | V |
| AGRADECIMIENTOS | VI |

| | |
|-------------------|---|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
|-------------------|---|

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 TÉCNICA ELECTROENCEFALOGRÁFICA Y FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL:

| | |
|---|----|
| 1.1.1 Electroencefalografía superficial | 3 |
| 1.1.2 Sistema Internacional 10/20% de colocación de electrodos..... | 4 |
| 1.1.3 Derivaciones del EEG | 5 |
| 1.1.4 Tipos celulares registrados en el EEG | 5 |
| 1.1.5 Origen de la actividad bioeléctrica registrada en el EEG..... | 6 |
| 1.1.6 Artefactos en el EEG | 7 |
| 1.1.7 Análisis cualitativos del EEG | 7 |
| 1.1.8 Análisis cuantitativos del EEG | 8 |
| 1.1.9 Ondas cerebrales | 8 |
| 1.1.9.1 Ondas delta (δ)..... | 9 |
| 1.1.9.2 Ondas theta (θ)..... | 10 |
| 1.1.9.3 Ondas alfa (α) | 11 |
| 1.1.9.3.1 Ondas Mu y Tau | 12 |
| 1.1.9.4 Ondas beta (β)..... | 12 |
| 1.1.9.5 Ondas gamma (γ)..... | 13 |
| 1.1.9.6 <i>Ripples</i> | 14 |
| 1.1.9.7 <i>Fast Ripples</i> | 15 |

1.2 FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS DEL ANÁLISIS DE COVARIANZA WAVELET:

| | |
|--|----|
| 1.2.1 Transformada de Fourier (FT) | 16 |
| 1.2.1.1 La FT aplicada a señales electroencefalográficas | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 1.2.1.2 Transformada de Fourier por Ventanas (WFT)..... | 20 |
| 1.2.2 Transformada <i>Wavelet</i> (WT)..... | 21 |
| 1.2.3 Transformada <i>Wavelet</i> Continua (CWT)..... | 21 |
| 1.2.4 Transformada <i>Wavelet</i> Cruzada (XWT)..... | 25 |
| 1.2.5 Análisis de Covarianza <i>Wavelet</i> (CWA)..... | 25 |
| | |
| 1.3 ENFERMEDAD DE PARKINSON: | |
| 1.3.1 ¿Qué es la Enfermedad de Parkinson?..... | 28 |
| 1.3.2 Epidemiología..... | 28 |
| 1.3.3 Factores de riesgo..... | 29 |
| 1.3.4 Evolución y síntomas..... | 29 |
| 1.3.5 Histopatología..... | 30 |
| 1.3.6 Fisiopatología..... | 30 |
| 1.3.7 Diagnóstico..... | 31 |
| 1.3.8 Tratamiento..... | 32 |
| 1.3.8.1 Efectos secundarios de los tratamientos contra la EP..... | 32 |
| 1.3.9 Mortalidad..... | 32 |
| | |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 33 |
| PROPUESTA..... | 33 |
| HIPÓTESIS..... | 34 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 34 |
| OBJETIVOS PARTICULARES..... | 34 |
| RELEVANCIA E IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN..... | 34 |
| | |
| CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODO | |
| 2.1 Materiales..... | 35 |
| 2.2 Método..... | 36 |
| 2.2.1 Proceso de filtrado (reconstrucción de datos)..... | 37 |
| 2.2.2 Identificación de características intrínsecas de las señales con la CWT..... | 38 |
| 2.2.3 Obtención de los elementos cruzados para generar las matrices del CWA..... | 38 |
| 2.2.4 Matrices del CWA..... | 39 |
| 2.2.5 Perfiles <i>Wavelet</i> Globales..... | 39 |
| 2.2.6 Análisis estadísticos..... | 40 |

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

| | |
|--|-----------|
| 3.1 Perfiles de frecuencias principales | 42 |
| 3.2 Perfiles de curvas <i>wavelet</i> globales y perfiles de potencia por onda cerebral | 43 |
| 3.3 Perfiles de anomalías de potencia y gradientes de potencia anteroposterior | 45 |
| 3.4 Casos de interés obtenidos en los grupos de mujeres controles <60 y >60 años fuera de los perfiles <i>wavelet</i> globales..... | 48 |

CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

| | |
|--|-----------|
| 4.1 Diferencias relacionadas al sexo entre grupos control y grupos con diagnóstico de EP <60 años..... | 51 |
| 4.2 Diferencias relacionadas al sexo entre grupos control y grupos con diagnóstico de EP >60 años..... | 53 |
| 4.3 Casos de interés identificados en los grupos de mujeres CL <60 y >60 años..... | 54 |

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES..... 55

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN..... 57

PERSPECTIVAS 58

REFERENCIAS

APÉNDICE

RESUMEN

El análisis cuantitativo de los registros electroencefalográficos ha sido indispensable para extraer información de la actividad cerebral y definir de manera objetiva sus características en condiciones clínicamente sanas y en condiciones patológicas. La transformada de Fourier ha sido ampliamente utilizada para estudiar las características frecuenciales de los registros electroencefalográficos, identificando principalmente cambios en los valores de potencia de los rangos de frecuencia en los que se ha dividido la actividad cerebral (bandas δ , θ , α , β y γ). Los resultados ofrecidos por esta transformada han identificado diferencias en la actividad cerebral entre estados fisiológicos sanos y patológicos. Sin embargo, desde el punto de vista matemático estricto, esta herramienta fue diseñada para el análisis de series de tiempo con características estacionarias (homogéneas en tiempo, amplitud y frecuencia; con media, varianza y covarianza constantes en el tiempo) y no para series no-estacionarias (heterogéneas en tiempo, amplitud y frecuencia; con media, varianza y covarianza variables en el tiempo) como las generadas por la actividad cerebral. Por lo tanto, es necesario el uso de otras herramientas como la transformada *Wavelet*, diseñada específicamente para el análisis de series de tiempo no-estacionarias, para obtener información más detallada y precisa de lo contenido en los registros electroencefalográficos. La transformada *Wavelet* convierte el contenido de una señal dada en tiempo y amplitud al dominio de tiempo-frecuencia y resalta las variaciones temporales de potencia de cada una de las frecuencias contenidas en la señal, indicando la dinámica del sistema.

Conocer la o las dinámicas de la actividad cerebral inmersas en los registros electroencefalográficos es primordial para entender el funcionamiento cerebral en estados sanos y sus cambios en estados patológicos, ya que las dinámicas son resultado de los procesos fisiológicos que deben estar presentes para un funcionamiento cerebral normal, y cualquier modificación en alguna de éstas podría estar indicando fallas en algún proceso y por consiguiente la presencia de alguna patología.

En esta tesis se presentan los primeros perfiles *wavelet* globales de registros electroencefalográficos obtenidos mediante el análisis de covarianza *wavelet* de personas clínicamente sanas y de personas diagnosticadas con Enfermedad de Parkinson. Los perfiles fueron obtenidos de los espectros *wavelet* globales resultantes del análisis, los cuales resaltan las fluctuaciones de potencia contenida en la serie de tiempo para cada rango de frecuencias estudiado y destacan la o las frecuencias más relevantes de la señal. Los perfiles *wavelet* globales mostrados en esta tesis ofrecen una nueva cuantificación de la información contenida en los registros electroencefalográficos, indicando ser óptimos para identificar estados fisiológicos sanos, características particulares de la Enfermedad de Parkinson e incluso diferencias por edad y género. Adicionalmente, los resultados de esta tesis recomiendan el uso de la electroencefalografía superficial como una buena herramienta para el estudio de la actividad cerebral en análisis de rutina y como parte de los estudios de gabinete para el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades neurológicas y neurodegenerativas.

ABSTRACT

Quantitative analysis of electroencephalographic records has been essential to extract information about brain activity and objectively define its characteristics in healthy and pathological conditions. The Fourier transform has been widely used to study the frequency characteristics of electroencephalographic records, mainly identifying changes in the power values of the frequency ranges into which brain activity has been divided (bands δ , θ , α , β and γ). The results offered by this transform have identified differences in brain activity between healthy and pathological states; however, from a strict mathematical point of view, this tool was designed for the analysis of timeseries with stationary characteristics (homogeneous in time, amplitude, and frequency) and not for non-stationary timeseries (variables in time, amplitude, and frequency) such as those generated by brain activity.

Thus, it is necessary to use other tools such as the Wavelet Transform, specifically designed for the analysis of non-stationary timeseries, to obtain more detailed and precise information on what the electroencephalographic records yield. The Wavelet Transform converts the content of a given signal in time and amplitude to the time-frequency domain and highlights the temporal variations of power of each frequency contained in the signal, indicating the dynamics of the system.

Knowing the dynamics of brain activity immersed in electroencephalographic records is essential to understand brain function in healthy states and its changes in pathological states, since they are the result of physiological processes that must be present in normal brain functioning. Any modification of these dynamics could be indicating failures in some process and consequently the presence of some pathology. This thesis presents the first global wavelet profiles of electroencephalographic records obtained by the wavelet covariance analysis of clinically healthy people and people diagnosed with Parkinson's disease. The profiles were obtained from the global wavelet spectra resulting from the analysis, which highlight the fluctuating power contained in the timeseries for each frequency range studied and highlight the most relevant signal frequencies.

The global wavelet profiles shown in this thesis offer a new way to quantify the information contained in the electroencephalographic records, indicating that they are optimal for identifying healthy physiological states, particular characteristics of Parkinson's disease, and differences by age and sex. Additionally, the results of this thesis recommend superficial electroencephalography as a good tool for the study of brain activity in routine analysis and as part of cabinet studies for the diagnosis and monitoring of neurological and neurodegenerative diseases.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Registro electroencefalográfico de zona anterior del hemisferio izquierdo tomado por Hans Berger.
- Figura 2. Sistema internacional 10/20% de colocación de electrodos.
- Figura 3. Hemisferios cerebrales.
- Figura 4. Lóbulos cerebrales.
- Figura 5. Célula piramidal de la corteza cerebral.
- Figura 6. Estratificación de la corteza cerebral.
- Figura 7. Artefactos fisiológicos de los registros electroencefalográficos.
- Figura 8. Onda δ (2 - 4 Hz).
- Figura 9. Onda θ (4 - 8 Hz).
- Figura 10. Onda α (8 - 13 Hz).
- Figura 11. Onda β (13 - 30 Hz).
- Figura 12. Onda γ (30 - 79 Hz).
- Figura 13. *Ripples* (80 - 250 Hz).
- Figura 14. *Fast Ripples* (250 - 500 Hz).
- Figura 15. Señales estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier.
- Figura 16. Ejemplo 1 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier.
- Figura 17. Ejemplo 2 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier.
- Figura 18. Ejemplo 3 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier.
- Figura 19. Señal 1 de la Figura 16 y su espectro *wavelet* continuo.
- Figura 20. Señal 2 de la Figura 17 y su espectro *wavelet* continuo.
- Figura 21. Señal 1 de la Figura 18 y su espectro *wavelet* continuo.
- Figura 22. Estimación global de la EP en 2020.
- Figura 23. Síntomas clínicos y progresión de la EP.
- Figura 24. Distribución de los 21 canales electroencefalográficos utilizados y referencia A1.
- Figura 25. Matriz Ω_{parcial} del espectro *wavelet* cruzado múltiple.
- Figura 26. Resumen del procesamiento de los datos, desde las señales originales hasta la construcción de los perfiles *wavelet* globales.
- Figura 27. Proceso de filtrado con la iCWT.
- Figura 28. CWT de la señal del canal Fp1 de una mujer control <60 años.

Figura 29. Ejemplo de matriz cuadrada simétrica para un grupo de 4 miembros.

Figura 30. XWT de las señales de los canales Cz de dos mujeres control <60 años.

Figura 31. Perfiles de frecuencias principales para los grupos <60 años.

Figura 32. Perfiles de frecuencias principales para los grupos >60 años.

Figura 33. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de grupos < 60 años.

Figura 34. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de grupos > 60 años.

Figura 35. Perfiles de anomalías de potencia de los grupos analizados.

Figura 36. Gradientes de potencia anteroposterior resultantes de los perfiles de anomalías de potencia.

Figura 37. Perfiles de frecuencias principales de los casos de interés.

Figura 38. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de los casos de interés.

Figura 39. Perfiles de anomalías de potencia y gradientes de potencia anteroposterior de los casos de interés.

ABREVIATURAS

EEG – Electroencefalograma

F – Frontal

Fp – Frontopolar

C – Central

T – Temporal

O – Occipital

δ – Onda cerebral delta

θ – Onda cerebral theta

α - Onda cerebral alfa

β – Onda cerebral beta

γ – Onda cerebral gamma

Na⁺ - ion sodio

K⁺ - ion potasio

Ca²⁺ - ion calcio

Cl⁻ - ion cloro

CO₂ – dióxido de carbono

Hz – Herz (unidad de frecuencia)

μ V – microVolt (unidad de voltaje)

ms – milisegundos (unidad de tiempo)

FT – Transformada de Fourier (siglas en inglés: *Fourier Transform*)

FFT – Transformada Rápida de Fourier (siglas en inglés: *Fast Fourier Transform*)

WFT – Transformada de Fourier por Ventanas (siglas en inglés: *Windowed Fourier Transform*)

WT – Transformada *Wavelet* (siglas en inglés: *Wavelet Transform*)

CWT – Transformada *Wavelet* Continua (siglas en inglés: *Continuous Wavelet Transform*)

iCWT – Transformada *Wavelet* Continua Inversa (siglas en inglés: *inverse Continuous Wavelet Transform*)

PWS – Espectro *Wavelet* de Potencia (siglas en inglés: *Power Wavelet Spectrum*)

GWS – Espectro *Wavelet* Global (siglas en inglés: *Global Wavelet Spectrum*)

XWT – Espectro *Wavelet* Cruzado (siglas en inglés: *Cross Wavelet Spectrum*)

CWA – Análisis de Covarianza *Wavelet* (siglas en inglés: *Covariance Wavelet Analysis*)

EP – Enfermedad de Parkinson

L- Dopa – Levodopa

k Ω – kiloOhms (unidad de resistencia eléctrica)

SD – Desviación Estándar (siglas en inglés: *standard deviation*)

AGRADECIMIENTOS

Antes de iniciar con la parte introductoria de esta tesis quiero reconocer y agradecer a todos los que formaron parte de este proyecto, ya que sin ellos mi tránsito por el camino para obtener el grado de Doctora en Ciencias Biomédicas no hubiera sido posible.

Agradezco especialmente a la Dra. Alicia Ortega Aguilar de la Facultad de Medicina de la UNAM, por ampliar mi perspectiva en el área médica desde el punto de vista de la investigación y por enriquecer mis conocimientos biomédicos en el área de las neurociencias; y al Dr. Víctor Manuel Velasco Herrera del Instituto de Geofísica de la UNAM, por enseñarme las contribuciones de los análisis *wavelet* en el estudio de las series de tiempo generadas por fenómenos naturales y biológicos. La colaboración con ambos Doctores fue la base para proponer mi proyecto de investigación y demostrar que la cooperación interdisciplinaria es necesaria para generar nuevos conocimientos en el área biomédica. Les agradezco enormemente todo su apoyo como profesores, tutores, colegas y amigos, esperando seguir compartiendo nuestros conocimientos en investigaciones futuras.

Agradezco también a mis padres y a mi hermana porque me han apoyado desde siempre en todo lo que he querido estudiar y les agradezco infinitamente por cada paso que hemos dado juntos, a sus cuidados, preocupaciones y ánimos cuando mi salud flaquea y me impide continuar. Les agradezco por siempre brindarme todas las herramientas para seguir adelante y cumplir mis sueños y metas.

Agradezco al Dr. Rodolfo Solís del Departamento de Neuropsicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, por proporcionarme los datos de los registros electroencefalográficos para realizar mi investigación y a la Dra. Alina Santillán de la Facultad de Biónica, Mecatrónica y Aeroespacial de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México por facilitarme datos de registros electroencefalográficos para validar los patrones de los voluntarios control.

Agradezco a la Dra. Magdalena Guerra y al Dr. Ruben Fossion por ser parte de mi comité tutorial durante todo el doctorado y por darme sus comentarios y críticas para desarrollar óptimamente mi investigación. Agradezco a mi comité de examen de grado: Dra. Luisa Rocha, Dra. Leticia Verdugo, Dr. Rafael Barrio y Dr. Pablo Padilla por sus comentarios para mejorar esta tesis y por sus sugerencias para mis futuros proyectos de investigación.

Agradezco también al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento otorgado para esta investigación, CVU771755.

INTRODUCCIÓN

Las características estructurales de las neuronas y la excitabilidad de sus membranas les han conferido la capacidad de generar actividad bioeléctrica. Esta actividad es fundamental para la transferencia de información entre células individuales y grandes grupos celulares y es la base del funcionamiento y comunicación entre las estructuras del encéfalo, de todo el sistema nervioso e incluso de otros sistemas como el muscular.

Comprender la forma en la que se comunican las neuronas en la corteza cerebral en estados fisiológicos sanos desde niveles micro (pares o decenas de células) hasta niveles macro (cientos o miles de células) contribuye al entendimiento del funcionamiento de esta parte del cerebro y genera ideas sobre los procesos de comunicación de las proyecciones corticales hacia estructuras del cerebro medio.

En un nivel macro, la actividad bioeléctrica cerebral puede ser registrada a través de un sistema de electroencefalografía, el cual genera series de tiempo correspondientes a datos de voltaje que son resultado de la suma de la actividad de grandes poblaciones neuronales. Desde su primera adquisición, los registros electroencefalográficos han sido interpretados de manera cualitativa y cuantitativa en diversas condiciones, mostrando principalmente información frecuencial que ha podido diferenciar estados clínicamente sanos y patológicos.

Actualmente, la información cualitativa y cuantitativa obtenida de los registros electroencefalográficos es utilizada como apoyo en los campos de la neurología y la neuropsicología para el estudio de estados fisiológicos como el sueño, la relajación, la somnolencia y el pensamiento complejo, así como para el diagnóstico y seguimiento de alteraciones en la actividad cerebral en patologías como la epilepsia, la ansiedad, el estrés y los trastornos del sueño.

La información contenida en los registros electroencefalográficos también es materia prima para el desarrollo de investigación en neurociencias principalmente para identificar de manera cuantitativa modificaciones en frecuencia y amplitud y alteraciones en los valores de potencia de las ondas cerebrales. El uso de nuevas herramientas matemáticas para analizar la información electroencefalográfica ha ofrecido cada vez más detalles de los procesos que se encuentran dentro de la señal, por lo tanto, fomentar la aplicación de éstas generará más conocimiento sobre los procesos típicos y atípicos de la transmisión de información neuronal en condiciones sanas y apoyará la identificación temprana de cambios que alteren el funcionamiento del sistema, pudiendo relacionarlos con el inicio de procesos neuropatológicos.

En el capítulo 1 de esta tesis se exponen los conceptos biológicos, matemáticos y médicos fundamentales para entender el desarrollo de esta investigación. En la sección 1.1 se describe la técnica electroencefalográfica superficial desde sus inicios y se señala la importancia de la información bioeléctrica como materia prima para entender procesos fisiológicos y patológicos. Adicionalmente, se hace una relación anatómico-funcional, entre las características cualitativas y cuantitativas de los datos

bioeléctricos, caracterizados como ondas cerebrales, y el funcionamiento de grupos celulares corticales específicos, estructuras cerebrales internas y estados fisiológicos complejos. En la sección 1.2 se da una explicación matemática del desarrollo de la transformada *Wavelet* y del análisis de covarianza *wavelet* desde su origen en la transformada de Fourier. Además, se presentan algunos ejemplos de las diferencias entre ambos análisis espectrales y se expone porqué el análisis de covarianza *wavelet* es útil y necesario para el análisis de series de tiempo no-estacionarias como las provenientes de la actividad eléctrica cerebral. Finalmente, con la información de las secciones anteriores, se presenta en la sección 1.3 una descripción biomédica de la enfermedad de Parkinson, haciendo hincapié en la complejidad de la enfermedad y en las pruebas clínicas actualmente recomendadas para su diagnóstico y seguimiento, las cuales a la fecha no tienen un consenso internacional y se consideran poco accesibles para los pacientes. Esto último es considerado una problemática y es la base del proyecto de investigación, en el cual se propone utilizar la técnica electroencefalográfica y la cuantificación de sus datos con el análisis de covarianza *wavelet* para adquirir más información de los cambios en la actividad cerebral en personas con diagnóstico de EP, que contribuyan al entendimiento de la enfermedad y a su seguimiento de manera más accesible. Para detallar las bases de la investigación se exponen el planteamiento del problema, la propuesta para solucionar el problema, la hipótesis, los objetivos, su relevancia y su impacto.

En el capítulo 2 se describen detalladamente las características de los registros electroencefalográficos utilizados en la investigación y la forma en la que se aplicó el análisis de covarianza *wavelet* a los datos. En esta sección es relevante destacar que el proceso de filtrado inicial fue realizado también con un filtro *wavelet*, siendo la primera vez que se aplica éste en estudios de electroencefalografía cuantificada, dadas sus ventajas para el tratamiento de series de tiempo. Al finalizar el capítulo se describen los 4 perfiles *wavelet* globales construidos a partir de los resultados del análisis de covarianza *wavelet* y que son el resumen de la información obtenida por el mismo. Adicionalmente, se describen las pruebas estadísticas utilizadas para determinar las diferencias de los resultados entre los grupos.

En el capítulo 3 se presentan los resultados obtenidos del análisis a través de los perfiles *wavelet* globales. Inicialmente se presentan los perfiles de frecuencias principales; seguidos de los perfiles de curvas *wavelet* globales y los perfiles de potencia por onda cerebral; y finalmente, se describen los perfiles de anomalías de potencia y sus respectivos gradientes de potencia anteroposterior. Con estos resultados se demuestra que el análisis de covarianza *wavelet* ofrece una nueva cuantificación de la señal electroencefalográfica resaltando características de la actividad cerebral no señaladas previamente. Al final de este capítulo se presentan también los resultados de dos casos de interés que fueron encontrados en dos voluntarias y que resaltan la relevancia del método propuesto para identificar estados fisiológicos sanos o patológicos de la actividad cerebral.

En el capítulo 4 se expone la discusión de los resultados y en el capítulo 5 se presentan las conclusiones. Para finalizar el escrito se agregan las limitaciones de la investigación y las perspectivas, las cuales sugieren nuevas aplicaciones del análisis de covarianza *wavelet* para el estudio de la actividad cerebral.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1 TÉCNICA ELECTROENCEFALOGRÁFICA Y FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL:

1.1.1 Electroencefalografía superficial. La electroencefalografía superficial (electroencefalograma o EEG) es una técnica médica de exploración funcional utilizada para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral en tiempo real. Los primeros registros electroencefalográficos en humanos fueron publicados alrededor de 1929 por el neuropsiquiatra alemán Hans Berger, quien los adquirió utilizando diferentes tipos de galvanómetros y configuraciones de electrodos, basándose en estudios previos de actividad cerebral en otros mamíferos como conejos, monos y perros [1]. Estos registros fueron plasmados en papel fotográfico y mostraron la actividad cerebral generada por varias personas (Fig. 1). En su publicación, Berger también hizo referencia a otros componentes biológicos que se observaban en sus registros, principalmente el papel del sistema cardiovascular [1].

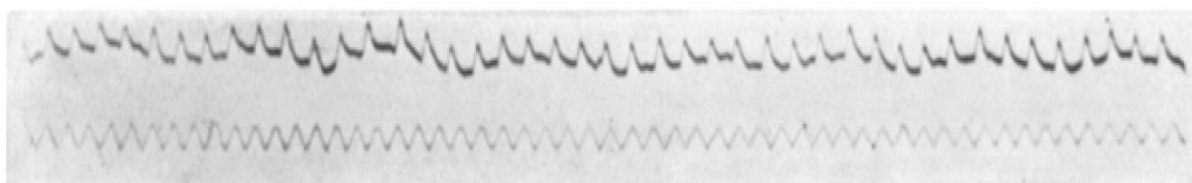


Figura 1. Registro electroencefalográfico de zona anterior del hemisferio izquierdo tomado por Hans Berger (arriba). Tiempo en 1/10 de segundo (abajo). Hombre de 40 años con electrodos subcutáneos. Tomada de [1].

Actualmente, los registros electroencefalográficos se obtienen a través de electrodos metálicos de superficie (de oro, plata o estaño) colocados en diferentes áreas sobre el cuero cabelludo. Los electrodos captan la diferencia de potencial entre ellos y medios conductivos. El medio conductor más utilizado es un gel conductor que se introduce en cada uno de los electrodos para facilitar la recepción de la señal [2, 3, 4]. Entre los electrodos y las capas neuronales, las corrientes penetran a través de la piel, tejido conectivo, músculo, tejido fibroso, hueso y las diferentes capas de la corteza cerebral [5], por lo que las señales son tan débiles y de baja amplitud que deben ser amplificadas electrónicamente para generar un registro que se pueda observar y analizar. Los amplificadores actualmente utilizados son diferenciales, reciben el impulso eléctrico de dos puntos y magnifican la diferencia de potencial entre ellos [2, 4]. La electroencefalografía superficial es un procedimiento indoloro, no invasivo y de bajo costo que puede ser aplicado repetidamente sin riesgos ni limitaciones; no está contraindicado en ningún caso y no tiene efectos secundarios. Puede realizarse sin la alteración de tomas en la medicación habitual de los sujetos, sin embargo, es importante conocer el tipo de medicamento para realizar una buena interpretación de los datos obtenidos [3, 4, 5].

anormales dentro de un EEG, ya que esta distribución y los valores de frecuencias normales están estandarizados [2].

1.1.3 Derivaciones del EEG. Existen dos tipos de derivaciones en electroencefalografía superficial [2, 3]:

- 1) Derivación bipolar: registra la diferencia de potencial entre dos electrodos colocados sobre áreas en donde el tejido subyacente es capaz de generar actividad rítmica. Puede ser transversal o longitudinal.
- 2) Derivación monopolar, unipolar o de referencia: registra la diferencia de potencial entre un electrodo ubicado en una zona cerebral activa (electrodo activo) y otro (electrodo de referencia) colocado en un área sin actividad o neutra (lóbulo de la oreja, hueso mastoideo o en una referencia electrónica); o bien, cuando se registra la diferencia de potencial entre un electrodo colocado en una zona activa y el promedio de todos o algunos de los electrodos activos. Los electrodos de referencia son señalados con la letra mayúscula “A” seguida de los números 1 o 2 de acuerdo con el lado izquierdo o derecho [2, 4].

1.1.4 Tipos celulares registrados en el EEG. La electroencefalografía superficial registra la actividad eléctrica de las células de la corteza cerebral, la cual tiene una organización celular horizontal en capas. Las capas corticales se definen individualmente por variedades celulares específicas y por sus conexiones [9], sin embargo, éstas no operan de forma aislada, ya que los elementos que las caracterizan están íntimamente relacionados con los componentes de las otras capas [10].

En general las capas corticales se conforman por neuronas, células gliales y vasos sanguíneos. Las neuronas piramidales son las más abundantes representando alrededor del 70% (Fig. 5). Las neuronas piramidales tienen

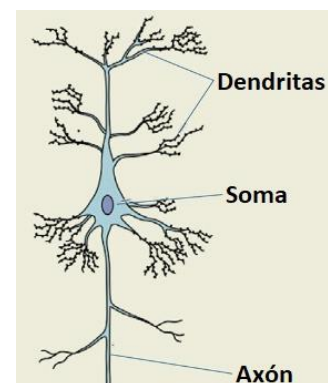


Figura 5. Célula piramidal de la corteza cerebral. Modificada de [13].

una dendrita apical que se ramifica en numerosas colaterales divergentes y un abanico de dendritas basales originadas en el cuerpo celular. Sus axones son largos y se proyectan dentro y fuera de la propia corteza [11]. Tanto las dendritas apicales como las basales están cubiertas de espinas dendríticas, pequeños procesos colaterales, que aumentan considerablemente la superficie receptora y reciben la inmensa mayoría de las terminaciones axonales formando sinapsis [11]. En estos procesos sinápticos, la gran mayoría de estas células utiliza aminoácidos como glutamato o aspartato como principal neurotransmisor [12].

Las seis capas de la corteza cerebral humana (Fig. 6) y las células que las constituyen son [11]:

- ❖ Capa I: Capa molecular o capa plexiforme externa. Es la capa de la corteza más externa. Contiene escasas células y es esencialmente una capa sináptica formada por una espesa red de fibras neuronales horizontales y numerosos ramajes terminales de las células piramidales de las capas

subyacentes. En esta capa se encuentran las células de Cajal-Retzius, críticas para el desarrollo de la corteza cerebral.

- ❖ Capa II: Capa granular externa. Contiene células piramidales pequeñas y células estrelladas de reducido tamaño.

- ❖ Capa III: Capa piramidal externa. Contiene células piramidales medianas.

- ❖ Capa IV: Capa granular interna. Formada por gran variedad de pequeñas células estrelladas, la mayoría de las cuales reciben aferencias de la zona del tálamo, y células piramidales de tamaño semejante a las de la capa II.

- ❖ Capa V: Capa piramidal interna o ganglional. Aloja grandes células piramidales, así como células estrelladas y de Martinotti.

- ❖ Capa VI: Capa polimórfica o de células multiformes. Es la capa más interna de la corteza y en ella habitan células irregulares, fusiformes y polimorfas, las cuales derivan la información a la corteza, al tálamo y a los núcleos estriados. Incluye células piramidales de cuerpo triangular y ovoide y células de Martinotti.

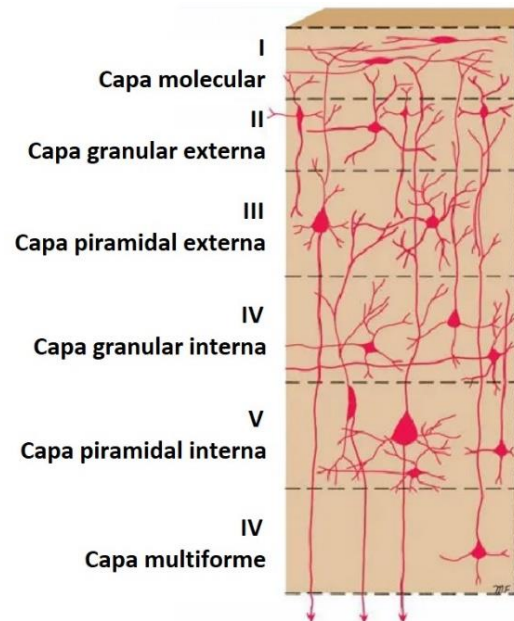


Figura 6. Estratificación de la corteza cerebral. Modificada de [14].

1.1.5 Origen de la actividad bioeléctrica registrada en el EEG. La actividad bioeléctrica adquirida en los registros electroencefalográficos resulta de la suma de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios de cientos de neuronas piramidales de la corteza cerebral ubicadas en la vecindad del electrodo, y de la interacción de estas redes neuronales con las fluctuaciones de los potenciales de membrana de las redes de células gliales [2, 3, 5, 15]. De acuerdo con [16] los potenciales de acción sincronizados de las redes neuronales pueden contribuir con los componentes de alta frecuencia; mientras que las células gliales están involucradas en la generación de potenciales locales lentos [17]. La actividad bioeléctrica se observa cada vez que las neuronas piramidales realizan sinapsis químicas o eléctricas sincronizadas y generan diferencias de potenciales eléctricos entre el soma y las dendritas apicales, a manera de diminutos dipolos eléctricos. La polaridad de cada zona depende de si el impulso de la célula es inhibitorio o excitatorio [3, 5]. La diferencia de potencial a lo largo de las células es resultado de corrientes iónicas locales, las cuales son generadas por el bombeo de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- a través de proteínas de canal ubicadas en las membranas neuronales [5]. De acuerdo con [16] las sinapsis químicas se relacionan con sincronía neuronal lenta, mientras que las interacciones eléctricas pueden mediar sincronización neuronal más rápida.

Otros elementos parenquimales como el flujo sanguíneo y las células epiteliales capilares pueden participar en la génesis de potenciales que se traducen como bioseñales. Por ejemplo, potenciales lentos pueden ser generados en la interfaz entre la sangre y el fluido cerebroespinal, como una función de la presión parcial de CO₂ [18]. Tales potenciales, se piensa, son originados a través de la barrera hematoencefálica [19].

Es importante mencionar, que solo grandes poblaciones de células activas pueden generar actividad eléctrica detectable por la técnica electroencefalográfica, por lo que cada vez que se observa un registro se refleja la actividad de una gran red neuronal [2, 3, 5].

1.1.6 Artefactos en el EEG. Cuando se lleva a cabo el análisis visual o el procesamiento analítico con herramientas digitales de los registros electroencefalográficos, es importante tomar en cuenta que la señal puede estar “contaminada” por señales que no son generadas propiamente por la actividad cerebral [4]. Estas señales “contaminantes” son denominadas artefactos y se pueden distinguir dos tipos [20]:

❖ Artefactos externos: son aquellos derivados de la máquina de electroencefalografía, del instrumental, o del medio ambiente. Entre ellos se encuentran electrodos defectuosos, ruido de línea o alta impedancia de los electrodos.

❖ Artefactos internos: También denominados fisiológicos, son aquellos derivados del propio sujeto. Los más comunes son los oculares (parpadeo, espigas del músculo recto lateral, movimientos del globo ocular, actividad de la retina), los provenientes de la actividad cardiaca (\approx 1.2 Hz), la actividad muscular de la cabeza (0 a >200 Hz) (Fig. 7), la respiración, la temperatura corporal (sudor) y los movimientos del cuerpo [21].

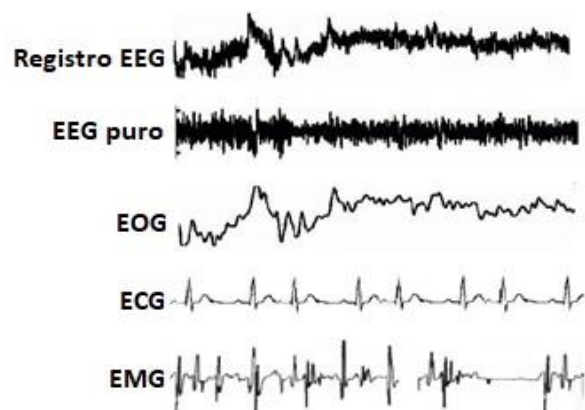


Figura 7. Artefactos fisiológicos de los registros electroencefalográficos. EOG: electrooculograma, ECG: electrocardiograma, EMG: electromiograma. Tomada de [20].

1.1.7 Análisis cualitativos del EEG. Los primeros análisis cualitativos realizados a registros electroencefalográficos fueron realizados por el mismo Berger después de ser adquiridos. Estos análisis expusieron oscilaciones entre 8 y 12 Hz y entre 13 y 30 Hz y resaltaron la variabilidad temporal de la actividad cerebral [1]. Esta variabilidad se manifestó en la amplitud del registro, en las fluctuaciones de frecuencia dentro de los rangos de las oscilaciones y en la ausencia de éstas en lapsos de tiempo determinados.

Actualmente, las oscilaciones cerebrales se han descrito cualitativamente de acuerdo con su morfología: sinusoidal, regular, irregular o monótona. El descriptor sinusoidal hace referencia a que cada uno de los componentes individuales que ocurren en un segundo tiene apariencia de curva sinusoidal. La morfología

regular señala que cada componente individual observado en un segundo tiene una duración aproximadamente similar. El término irregular hace referencia a que cada uno de los componentes tiene duración desigual y la morfología monótona hace referencia a un registro sin variabilidad en la amplitud [2].

Los análisis cualitativos de los registros de la actividad bioeléctrica cerebral han contribuido en el área clínica con la detección de daños en estructuras específicas, ya que la forma de la oscilación contiene información útil acerca del estado cerebral. Por ejemplo: Oscilaciones polimórficas entre 0.5 y 4 Hz sugieren una lesión estructural subyacente a los electrodos de donde se registra; mientras que la actividad semirítmica en este mismo rango puede orientar a alteraciones tóxico-metabólicas [2, 5].

Los análisis cualitativos también son utilizados en proyectos de investigación para obtener información relevante sobre características morfológicas muy detalladas que son propias de estados fisiológicos sanos como la relajación y el sueño, y de patologías como la epilepsia o alteraciones causadas por traumatismos craneoencefálicos.

1.1.8 Análisis cuantitativos del EEG. El interés por analizar de manera cuantitativa la información contenida en las oscilaciones de los registros electroencefalográficos surgió pocos años después de la publicación de Berger [1]. En 1932 el físico alemán Günter Dietsch aplicó análisis espectrales (transformadas de Fourier) a fragmentos de los registros electroencefalográficos obtenidos por Berger [22]. Sus resultados no solo mostraron características electroencefalográficas particulares para individuos clínicamente sanos, sino también diferencias de la actividad cerebral en individuos con patologías neurológicas como demencia epiléptica, demencia parálitica y fractura craneal.

1.1.9 Ondas cerebrales. La actividad eléctrica cortical se ha descrito y cuantificado en un número variado de oscilaciones que aparecen aisladas o en grupos. Estas oscilaciones se clasifican de acuerdo con sus rangos de frecuencia y se nombran con letras griegas [2, 4]. Desde los primeros registros electroencefalográficos en humanos se han descrito ampliamente 5 tipos de ondas cerebrales, consideradas como oscilaciones de bajas frecuencias: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-79 Hz), cuyo rango de amplitud varía entre 0.5 y 100 μ V, aunque a veces se pueden observar con amplitudes mayores [5]. Se ha señalado que las ondas lentas (delta y theta) involucran grandes grupos neuronales que se activan en extensas áreas para generar procesos de sincronización globales, mientras que las ondas más rápidas (alfa, beta y gamma) facilitan la integración local de pequeñas áreas cerebrales, en gran parte debido a las limitaciones de los retrasos en la conducción axonal [23].

En los últimos años se han descrito 2 tipos adicionales de ondas cerebrales denominadas oscilaciones de alta frecuencia: *Ripples* (80 – 200/250 Hz) y *Fast Ripples* (200/250 – 500/1000 Hz). Ambas oscilaciones se caracterizan por ser fenómenos pequeños y rápidos [24].

1.1.9.1 Ondas delta (δ). Las ondas δ tienen un rango de frecuencias entre 0.5 y 4 Hz, una duración mayor a 0.25ms [25] y se caracterizan por ser polimórficas [2] (Fig. 8). Su origen está asociado con grupos celulares del tálamo y la corteza,

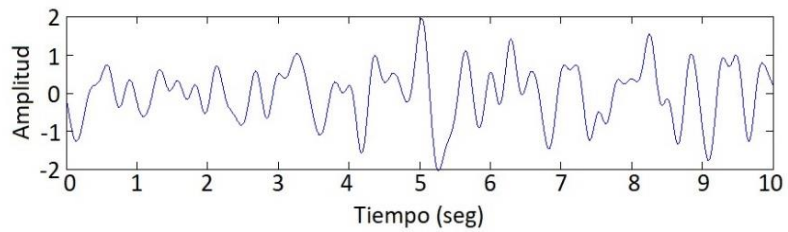


Figura 8. Onda δ (2 - 4 Hz) normalizada y filtrada con filtro *wavelet* (iCWT). Señal electroencefalográfica proveniente del canal Cz de una mujer de 17 años clínicamente sana en estado de reposo con ojos cerrados. Fuente de la señal original sin filtro: PhysioBank Databases (Physionet) [26]. Normalización y filtro *wavelet* por la autora.

así como con la participación de redes de células gliales que modulan el funcionamiento de estos grupos. Las ondas δ talámicas se asocian a dos corrientes de las células talamocorticales: una corriente transitoria de Ca^{2+} y una corriente de Na^+ y K^+ [15]. Estas ondas son bloqueadas por la acción despolarizante de la acetilcolina [27] y las monoaminas [28]. Las ondas δ corticales reflejan la suma de hiperpolarizaciones producidas por corrientes de K^+ en las neuronas piramidales profundas, y son afectadas por entradas colinérgicas de neuronas del *núcleo basal* [29].

La sincronización general de las ondas lentas en la corteza cerebral es asistida por una red de células gliales vecinas a través del fenómeno de amortiguamiento espacial. Durante este fenómeno las células gliales transfieren a través de uniones *gap* incrementos locales de K^+ del medio extracelular hacia sitios distantes a lo largo del gradiente de concentración. En las regiones con bajas concentraciones, el K^+ es expulsado nuevamente al espacio extracelular, así, el amortiguamiento espacial contribuye a la distribución uniforme del ion alrededor de las membranas neuronales [15].

Un evento recurrente y uno de los principales contribuyentes del espectro δ es el Complejo K cuya frecuencia es ≤ 1 Hz. A nivel de EEG cada secuencia de episodios de despolarización e hiperpolarización dentro de un ciclo oscilatorio corresponde a una onda del Complejo K [15].

Las ondas δ han sido observadas durante la realización de diferentes tareas y asociadas a varios estados cerebrales en adultos:

- ❖ *Ojos cerrados y meditación:* Incremento de ondas δ en corteza prefrontal medial [30] relacionado con inhibición de actividad emocional y cognitiva [31].
- ❖ *Ojos abiertos:* Potencia δ incrementada en áreas frontales y prefrontales [32]. Los incrementos se relacionan con plasticidad cortical en vigilia y sueño [33] y la activación de procesos cognitivos [32].
- ❖ *Concentración y realización de tareas mentales:* Potencia δ incrementada de 1 a 3.5 Hz en regiones frontales. El incremento se asocia con la desaferenciación funcional cortical (interrupción de los impulsos aferentes de neuronas talamocorticales e interneuronas) y con la inhibición / modulación de redes neuronales distantes de los lóbulos frontales que interfieren con la concentración interna [23, 34, 35].
- ❖ *Procesamiento semántico:* Después de la presentación de palabras no relacionadas se observan frecuencias ~ 2 Hz en regiones anteriores y frecuencias de 3 a 3.9 Hz con distribución más generalizada.

❖ *Inhibición de procesos motores*: Durante la inhibición del movimiento se observa un incremento de potencia de ondas δ de 2 Hz en regiones frontales.

❖ *Motivación*: Altas potencias δ se registran en estados motivacionalmente relevantes, motivación asociada a recompensa, mecanismos defensivos atáxicos y en la detección de estímulos motivacionalmente sobresalientes en el ambiente. Estas ondas δ parecen estar implicadas en la sincronización de la actividad cerebral con funciones autonómicas y con grandes corrientes en los cíngulos anterior y posterior y el precúneo (parte del lóbulo parietal superior) [35, 36].

❖ *Procesos cognitivos*: Incrementos de δ en regiones frontales, centrales y posteriores relacionados con el uso de recursos (estructuras y procesos) implicados en memoria de trabajo y memoria a corto plazo [37].

❖ *Sueño de ondas lentas*: Aparición de ondas $\delta < 1$ Hz y entre 1.5 y 3 Hz en todas las áreas cerebrales [2]. En sueño puede observarse el Complejo K al utilizar derivaciones bipolares [15].

❖ *Anestesia*: Se observan frecuencias entre 0.3 y 0.6 Hz con uretano y frecuencias entre 0.6 y 0.9 Hz con ketamina-xilacina [2].

❖ *Patológicas*: Presencia focal de ondas δ en vigilia sugiere lesión estructural subyacente a la zona de registro [2]; estas lesiones pueden corresponder a daños en la materia blanca subcortical, el tálamo o la formación reticular mesencefálica [15]. Alta sincronización de ondas δ y mayor potencia se observan en pacientes con desorden bipolar [38].

1.1.9.2 Ondas theta (θ). Las ondas θ tienen un rango de frecuencias de 4 a 8 Hz, su morfología es principalmente irregular y tienen rangos de voltaje bajo-moderado que no supera los $100\mu\text{V}$ [2, 5] (Fig. 9).

Están asociadas a estructuras límbicas como el hipocampo y son mayores en los hombres [39]. Su origen no se tiene claro, sin

embargo, se piensa que las interneuronas hipocampales GABAérgicas, excitadas por entradas colinérgicas del área septal, son capaces de generar potenciales postsinápticos inhibitorios con ritmicidad lenta en frecuencias θ . Estas interneuronas posteriormente liberarán sus descargas rítmicas θ sobre las neuronas piramidales hipocampales y finalmente la información se transmitirá hacia las células piramidales blanco que se conectan con la corteza cerebral [15].

Las ondas θ han sido asociadas con varios estados y procesos cerebrales en adultos:

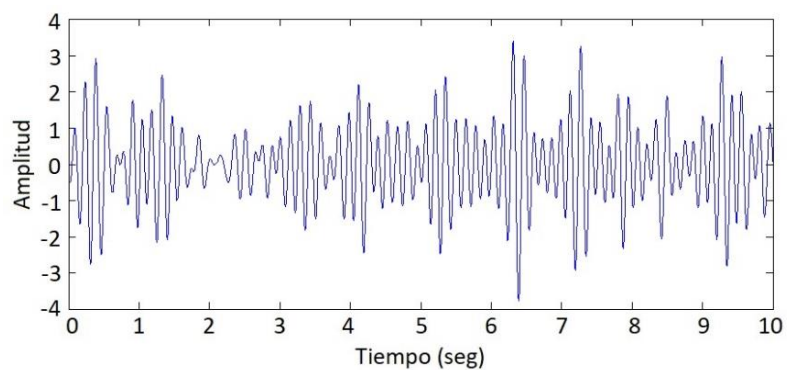


Figura 9. Onda θ (4 - 8 Hz) normalizada y filtrada con filtro *wavelet* (iCWT). Señal electroencefalográfica proveniente del canal Cz de una mujer de 17 años clínicamente sana en estado de reposo con ojos cerrados. Fuente de la señal original sin filtro: PhysioBank Databases (Physionet) [26]. Normalización y filtro *wavelet* por la autora.

- ❖ *Ojos cerrados*: Incrementos de potencia θ en regiones parietales y occipitales [32].
- ❖ *Ojos abiertos*: Incrementos de potencia θ en regiones frontales y prefrontales y decrementos en regiones centrales, temporales, parietales y occipitales [32, 40].
- ❖ *Sueño y somnolencia*: Ondas θ bilaterales con mayor amplitud en regiones fronto-centro-temporales [2, 5].
- ❖ *Memoria*: Incrementos de ondas θ asociados a procesos de codificación y recuperación de memoria [41] y con activación de la memoria de trabajo en regiones frontales y centrales [42].
- ❖ *Atención a estímulos objetivo*: Alta amplitud de ondas θ sobre lóbulos frontales [43].
- ❖ *Estado de agrado*: Registro de ondas θ al escuchar música que agrada al sujeto [44].
- ❖ *Tareas motrices*: Ondas θ hipocampales incrementadas durante actividades de escritura [45] sumadas a ondas θ corticales como resultado de la integración sensorimotora [46].
- ❖ *Tareas de navegación espacial*: Presencia de ondas θ en resolución de laberintos [47].
- ❖ *Cálculo mental*: Altas amplitudes de ondas θ ~ 5.5 Hz en lóbulos frontales, especialmente en el hemisferio derecho [48].
- ❖ *Envejecimiento*: Decrementos de potencia de ondas θ con la edad durante el reposo. Aunque se pueden observar en mayores de 50 años de manera intermitente en las regiones temporal media y anterior izquierda [49].
- ❖ *Patológicas*: El aumento difuso de las ondas θ o su variabilidad es señal de encefalopatía. Brotes intermitentes lateralizados y localizados en un cuadrante pueden advertir una lesión estructural subyacente a la zona del registro [2]. Las ondas θ son afectadas por procesos emocionales y son asociadas con desordenes neuropsiquiátricos como la depresión [50]. Las ondas θ normales no deben confundirse con las ondas θ patológicas, las cuales se describen como un enlentecimiento de ondas alfa manifestadas durante la reducción del flujo sanguíneo cerebral o en encefalopatías metabólicas.

1.1.9.3 Ondas alfa (α). Las ondas α tienen un rango de frecuencias de 8 a 13 Hz, pero su frecuencia más común es alrededor de los 10 Hz [15] (Fig. 10). Su morfología es principalmente sinusoidal y de acuerdo con la edad alcanzan amplitudes de 50 a 120 μ V [2].

Las ondas α se asocian con dos fuentes generadoras: el tálamo y

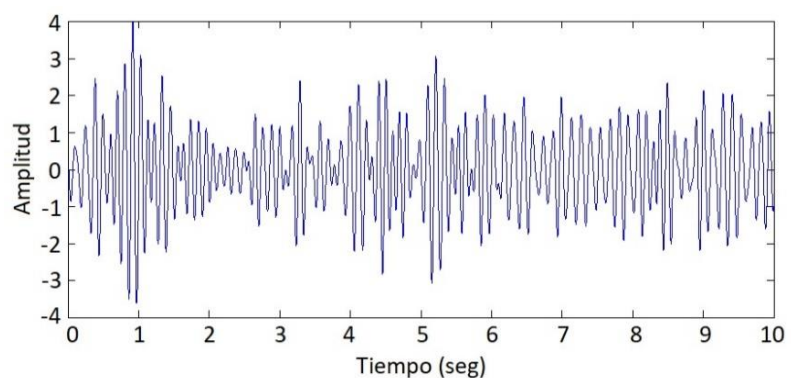


Figura 10. Onda α (8 - 13 Hz) normalizada y filtrada con filtro *wavelet* (iCWT). Señal electroencefalográfica proveniente del canal Cz de una mujer de 17 años clínicamente sana en estado de reposo con ojos cerrados. Fuente de la señal original sin filtro: PhysioBank Databases (Physionet) [26]. Normalización y filtro *wavelet* por la autora.

la corteza. Las ondas α talámicas se relacionan con entradas colinérgicas excitatorias provenientes del

tallo cerebral y la región basal del cerebro anterior [51]. Las ondas α corticales son resultado de la formación de dipolos generados por la diferencia de potencial entre las dendritas del soma de las neuronas de la capa cortical IV y las dendritas basales de las neuronas piramidales de la capa V (generador local primario). La dispersión de las ondas α intracorticalmente se relaciona con uniones horizontales y el funcionamiento de las uniones *gap* [15]. Las ondas α de la corteza temporal inferior son generadas por las capas supragranulares (I, II y III, generador local primario) e infragranulares (V y VI) [15].

Las ondas α se relacionan con los siguientes estados fisiológicos en adultos:

- ❖ *Ojos cerrados*: Ondas α con gran amplitud en regiones occipitales, centrales y temporo-parietales de manera bilateral [2, 5]. Las altas potencias de las ondas α en este estado se interpretan como un índice de relativa inactividad cortical [52].

- ❖ *Ojos abiertos*: Atenuación y bloqueo de ondas α como resultado de la presencia de estímulos, activación de estados de atención o alerta y procesamiento cognitivo activo [2, 5, 52].

- ❖ *Ansiedad*: Incremento de la potencia α ante situaciones desagradables, al recibir un estímulo doloroso y con emociones fuertes [53].

- ❖ *Sueño*: Durante la etapa 2 del sueño se observan los denominados husos de sueño u ondas sigma dentro de las mismas frecuencias de α [54]. Las ondas sigma son generadas en el núcleo reticular talámico y son sostenidas, reforzadas y retransmitidas a la corteza por los circuitos de retroalimentación tálamo-talámicos y tálamo dorsal-cortical [15].

- ❖ *Patológicas*: Ondas α disminuidas en voltaje y con morfología irregular en tensión o estrés [2].

1.1.9.3.1 Ondas Mu y Tau. Ondas que oscilan en el mismo rango de frecuencias que α .

- Ondas Mu o α rolándicas: Registradas en la corteza somatosensorial y somatomotora, oscilan entre 8 y 12.5 Hz, predominan en población joven y se limitan a periodos de entre 0.5 y 2 segundos. Las ondas Mu somatosensoriales incrementan o se atenúan dependiendo de las tareas realizadas por el sujeto y se relacionan con la interacción entre los módulos talamocorticales. Las ondas Mu somatomotoras ocurren cuando el sujeto está en un estado de relajación muscular [15, 55].

- Ondas Tau: Registradas en la corteza temporal, oscilan entre 8 y 9.5 Hz. Las ondas Tau se asocian con actividad en áreas auditivas [55].

1.1.9.4 Ondas beta (β). Las ondas β tienen un rango de frecuencias de 13 a 30 Hz, su morfología es principalmente sinusoidal y tienen bajo voltaje $\leq 15\mu\text{V}$ [2] (Fig. 11). Las ondas β de 20 a 30 Hz son generadas en la capa cortical V como resultado de la actividad de interneuronas y en la capa cortical IV [56]. Las ondas β son reducidas al bloquear la conductancia de las uniones *gap*, pero no son afectadas por el bloqueo de la transmisión sináptica [15].

Dentro de las tareas o estados asociados a las ondas β en adultos se encuentran:

- ❖ *Ojos cerrados*: Decrementos de potencias β en regiones prefrontales e incrementos en regiones centrales, parietales y temporales [32].

- ❖ *Ojos abiertos*: Altas potencias β en regiones prefrontales, frontales y parietales. Bajas potencias β en la región central [2, 32].

- ❖ *Estado de alerta*: Ondas β predominantes en áreas frontales y parietales cuando la persona presenta ansiedad o realiza una tarea que implique actividad mental [2, 5].

- ❖ *Tareas motoras*: Después del movimiento de un dedo (16-21 Hz), de un pie (19-26 Hz) o cuando los músculos se relajan se observan incrementos de ondas β [57]. Esta conducta se asocia con los disparos neuronales de la corteza motora que generan los comandos para activar a las motoneuronas espinales [58]. Durante el movimiento la potencia de las ondas β decrece [59].

- ❖ *Activación por medicamentos*: Incremento significativo de la predominancia y amplitud de las ondas β con el consumo de benzodiazepinas y barbitúricos, como resultado del incremento de la transmisión sináptica mediada por receptores GABA_A [2, 5, 15].

- ❖ *Patológicas*: Se relacionan actividad epiléptica. Las ondas β se observan en inicios ictales como eventos paroxísticos con amplitudes mayores a la actividad basal y duraciones entre 200ms y 8s [60].

1.1.9.5 Ondas gamma (γ). Las ondas γ tienen frecuencias de 30 a 79 Hz (Fig. 12) y se relacionan con estados de información activa debido a que la sincronización de redes neuronales en estas frecuencias puede habilitar

enrutamiento rápido y procesamiento de información en la corteza [5, 61], reflejando así mecanismos capaces de unir áreas corticales activas separadas espacialmente [62].

Las ondas γ de 30 a 50 Hz son generadas principalmente en las capas corticales II y III somatosensoriales, sin embargo, también se han observado en la capa IV [56]. A nivel celular, la génesis de las ondas γ se relaciona con propiedades intrínsecas de las neuronas piramidales y depende de las descargas de éstas sobre circuitos inhibitorios locales mediados por interneuronas GABA_A con cinéticas rápidas y de la formación de circuitos complejos corticales [63].

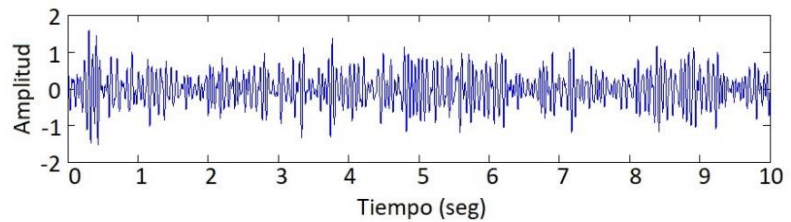


Figura 11. Onda β (13 - 30 Hz) normalizada y filtrada con filtro *wavelet* (iCWT). Señal electroencefalográfica proveniente del canal Cz de una mujer de 17 años clínicamente sana en estado de reposo con ojos cerrados. Fuente de la señal original sin filtro: PhysioBank Databases (Physionet) [26]. Normalización y filtro *wavelet* por la autora.

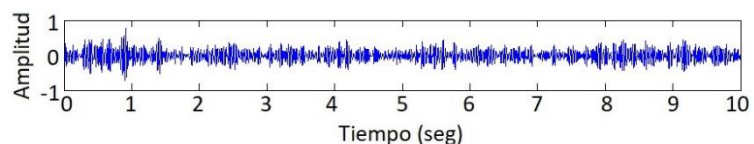


Figura 12. Onda γ (30 - 50 Hz) normalizada y filtrada con filtro *wavelet* (iCWT). Señal electroencefalográfica proveniente del canal Cz de una mujer de 17 años clínicamente sana en estado de reposo con ojos cerrados. Fuente de la señal original sin filtro: PhysioBank Databases (Physionet) [26]. Normalización y filtro *wavelet* por la autora.

Los estados o tareas asociados a las ondas γ en adultos son:

- ❖ *Despertar y atención*: Incrementos de γ mediados por receptores colinérgicos muscarínicos [64].
- ❖ *Estímulos visuales*: Oscilaciones con frecuencias γ , generadas intracorticalmente, son resultado del disparo de neuronas de la corteza visual en respuesta a la presentación de un estímulo [65].
- ❖ *Tareas motoras*: Ondas γ por encima de los 60 Hz se registran en puntos focales de la corteza sensoriomotora primaria contralateral después del movimiento de un dedo; se asocian con la activación de redes subcorticales-corticales, indicando modulación de aferencias de los núcleos subtalámicos a los ganglios basales [59].
- ❖ *Patológicas*: Consideradas como marcadores de actividad epiléptica, las ondas γ coocurren con espigas interictales [66] y con descargas epileptiformes interictales [67], además de estar incrementadas durante el periodo ictal [68] y en la zona de inicio de la crisis [69]. Son resultado del desbalance entre la excitación neuronal piramidal, generada por la activación de los receptores NMDA, y la inhibición medida por receptores GABAa de interneuronas [69].

1.1.9.6 Ripples. Los *ripples* tienen frecuencias de 80 a 250 Hz [24], duraciones entre 50 y 120ms [70] y amplitudes por encima de la actividad basal [71]. Los *ripples* tienen forma sinusoidal y se consideran como tales cuando se componen por al menos cuatro ciclos oscilatorios completos [72] (Fig. 13). Se han descrito tres patrones de *ripples* que pueden ser identificados en los registros electrofisiológicos cerebrales [73]:

- Patrón 1. *Ripples* permaneciendo más de 500ms de manera continua o semicontinua en casi toda la señal.
- Patrón 2. *Ripples* esporádicos y cortos con una amplitud de al menos dos veces la amplitud de la señal basal.
- Patrón 3. *Ripples* irregulares permaneciendo más de 200ms y menos de 500ms.

Los *ripples* se registran en estructuras profundas del cerebro con técnicas de electroencefalografía intracraneal [66] y a nivel cortical con electroencefalografía superficial [74], tanto en montajes bipolares como monopolares [71]. Los *ripples* presentan características particulares dependiendo de la estructura anatómica en donde se registren [75] y pueden reflejar actividad fisiológica o patológica:

- ❖ *Ripples fisiológicos*: Se caracterizan por encontrarse sobre actividad basal oscilatoria [73] en estados fisiológicos sanos como en sueño de ondas lentas, ocurriendo después del pico de la onda [75], o en estado de reposo con ojos cerrados. Se han registrado en el hipocampo, en estructuras parahipocampales, en la corteza entorrinal [24, 68] y en regiones más externas de la corteza cerebral como resultado de proyecciones provenientes del hipocampo [70]. Los *ripples fisiológicos* se relacionan con la

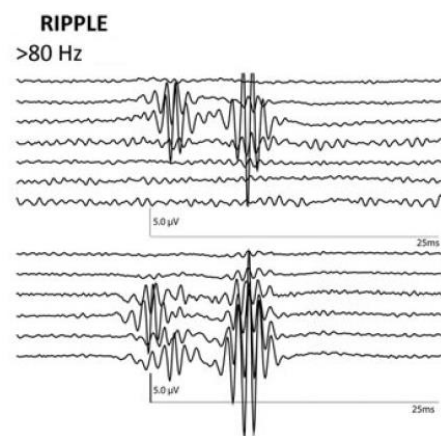


Figura 13. *Ripples* obtenidos con rejilla de electrocorticografía. Modificada de [71].

consolidación de la memoria [66], el lenguaje, funciones cognitivas, procesamiento cortical y comunicación sincrónica neuronal [74, 68]; y se asocian con potenciales postsinápticos inhibitorios ocurridos sobre el soma de neuronas piramidales que provienen de descargas aferentes de interneuronas inhibitorias GABAérgicas sincronizadas en altas frecuencias [76].

❖ *Ripples patológicos*: Se caracterizan por encontrarse sobre actividad basal plana [73]. Tienen mayor amplitud, mayor duración, menor frecuencia y mayor dispersión que los *ripples fisiológicos* [77]. Se han registrado en sueño de ondas lentas ocurriendo antes del pico de la onda [75]. Se observan en tejidos epilépticos (hipocampo, amígdala, corteza entorrinal, neocorteza) y difieren en tasa y duración dependiendo del tejido [24]. Mayor tasa y duración de los *ripples patológicos* se ha relacionado con zonas de inicio de la crisis epiléptica y características del tejido subyacente [66, 78], así como con la presencia y frecuencia de las crisis, la severidad de la enfermedad y el tipo de actividad epiléptica [79]. Los *ripples patológicos* en pacientes con Epilepsia pueden coocurrir con espigas interictales [76] y con descargas epileptiformes interictales [67]. Los *ripples patológicos* en Epilepsia varían en frecuencia y potencia dependiendo del periodo en el que ocurran: preictal, ictal o interictal y se observan más estables cuando la crisis es focal y menos estables cuando las crisis son dispersas [68]. Los *ripples patológicos* pueden distinguir áreas con alta o baja epileptogenicidad [79] y se ven disminuidos con el uso de medicamentos antiepilépticos [80].

El origen de los *ripples patológicos* se asocia con actividad anormal de neuronas piramidales causada por la disminución e hipersincronización de las interneuronas GABAérgicas y la presencia de células gliales anormales. Además de alteraciones estructurales y metabólicas vinculadas con procesos de reorganización sináptica, alta dispersión de conexiones axonales, generación de redes de retroalimentación, formación de autapsis y procesos de transmisión efáptica, incremento en la densidad de receptores glutamatérgicos y cambios en las propiedades de las membranas debidos a canalopatías que aumentan su excitabilidad y facilitan el reclutamiento celular [76, 78, 81, 82].

1.1.9.7 Fast Ripples. Los *fast ripples* tienen frecuencias de 250 a 1000 Hz [66], duraciones de 10 a 40ms y amplitudes más pequeñas que los *ripples* [24] (Fig. 14). Los *fast ripples* se registran en sueño de ondas lentas (con menor frecuencia que los *ripples*), en reposo con ojos cerrados, durante la vigilia y durante el procesamiento de información sensorial [24, 76]. Los *fast ripples* pueden reflejar actividad fisiológica o patológica:

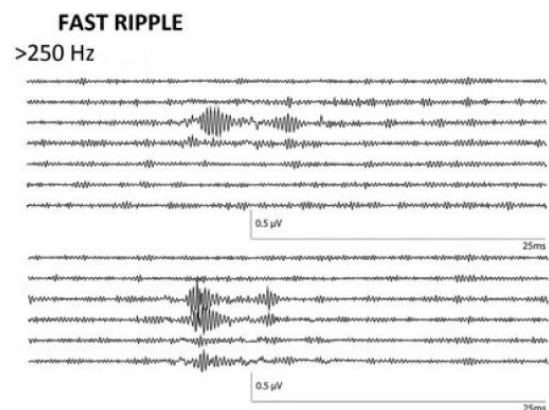


Figura 14. *Fast Ripples* obtenidos con rejilla de electrocorticografía. Modificada de [71].

❖ *Fast ripples fisiológicos*: Se registran en cerebros humanos normales y se relacionan con estimulación somatosensorial, procesamiento de información sensorial [76] y procesamiento cognitivo [78].

❖ *Fast ripples patológicos*: Tienen mayor amplitud, mayor duración, mayor dispersión y menor frecuencia que los *fast ripples fisiológicos* [77]. Se han asociado principalmente con actividad de estructuras epilépticas (hipocampo, amígdala, neocorteza) que generan ráfagas de actividad hipersincrónica de poblaciones de neuronas piramidales como resultado de reorganización anormal de sinapsis eléctricas y disminución de interneuronas [77]. En el hipocampo se asocian directamente con atrofia hipocampal y densidad neuronal decrecida [68].

Los *fast ripples patológicos* pueden coocurrir con espigas interictales, pero con menor frecuencia que los *ripples patológicos* [80] y cuando coocurren aumentan su duración [76]. Se observan en periodos preictales, ictales e interictales, por lo que se consideran precursores, generadores, propagadores y conservadores de las crisis [66, 68, 78, 80]. Los *fast ripples patológicos* son mayores que los *ripples patológicos* en zonas de inicio de la crisis epiléptica y conservan sus altas tasas en la periferia de esta zona, disminuyendo su amplitud, tasa y duración en zonas no epileptogénicas [75, 76, 81]. Varían su tasa y duración por efecto de los medicamentos antiepilépticos [80].

1.2 FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS DEL ANÁLISIS DE COVARIANZA WAVELET:

1.2.1 Transformada de Fourier (FT, por sus siglas en inglés). La FT es una herramienta matemática utilizada para transformar señales que se encuentran en el dominio del tiempo al dominio de las frecuencias, y viceversa. Fue descrita por el matemático y físico francés Jean-Baptiste Joseph Fourier en su trabajo titulado *Théorie analytique de la chaleur* y es útil para transformar señales estacionarias de dinámica simple que consisten en una superposición lineal de periodicidades independientes [83, 84]. La FT puede ser definida matemáticamente de la siguiente manera:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-i\omega t} dt, \quad (1)$$

donde $x(t)$ es una señal continua en el tiempo, ω es la frecuencia y t es el tiempo [85].

La FT solo debe ser usada cuando las frecuencias contenidas en una función están presentes en todo momento y las amplitudes de las oscilaciones no cambian [83], ya que al aplicarla a señales que no tienen estas características, se obtiene una función espectral ruidosa [86]. El espectro ruidoso en Fourier resulta porque la transformada es incapaz de proveer suficiente información acerca de las frecuencias contenidas en la señal en un momento definido de tiempo, en este sentido, el espectro no deja saber si

la señal es una superposición de dos funciones o si esta consiste en dos componentes distintos existiendo durante diferentes intervalos de tiempo [85].

Para ilustrar lo anterior, se presentan ejemplos de señales estacionarias en donde la FT ofrece información clara sobre los componentes frecuenciales y ejemplos de señales no-estacionarias en donde la FT se hace ruidosa y los valores de frecuencia del espectro no dan información clara sobre la evolución temporal de la señal. La FT aplicada en estos ejemplos fue realizada con el algoritmo conocido como la Transformada Rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés) y el software matemático ©MATLAB R2019b (versión 9.7.0.1471314).

La **Figura 15** muestra fragmentos de tres segundos de tres señales estacionarias: señal 1 = función seno de 4 Hz con amplitud de 1, señal 2 = función seno de 4 Hz + 8 Hz (ambas con amplitud de 1) y señal 3 = función seno de 4 Hz + 8 Hz + 80 Hz (todas con amplitud de 1); y sus respectivos espectros de Fourier. Los espectros de Fourier de estos fragmentos exponen claros resultados en frecuencia (picos bien definidos), indicando el valor o los valores de las oscilaciones que componen cada señal.

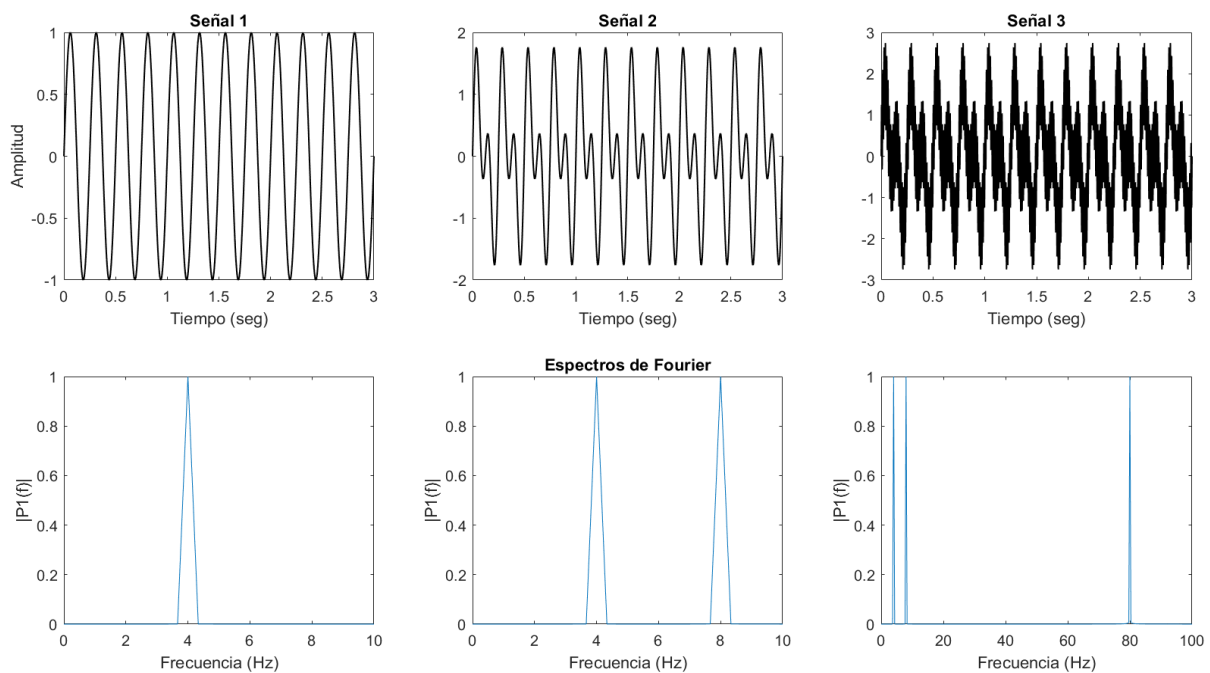


Figura 15. Señales estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier. Paneles superiores: señal 1: 4 Hz, señal 2: 4 Hz + 8 Hz, señal 3: 4 Hz + 8 Hz + 80 Hz. Paneles Inferiores: Espectros de Fourier para cada una de las señales. Generación y procesamiento de las señales por la autora.

La **Figura 16** muestra fragmentos de 33 segundos de dos señales no-estacionarias: señal 1 = función seno intermitente de 4 Hz con amplitud de 1 y señal 2 = función seno intermitente de 4 Hz + 8 Hz, ambas con amplitud de 1; y sus respectivos espectros de Fourier. En las dos señales se observan patrones de “encendido” y “apagado” por lapsos de 3 segundos, indicando que el sistema tiene fluctuaciones temporales. Las FT de estos fragmentos muestran espectros ruidosos, es decir, espectros que no

presentan un único pico definido para cada frecuencia contenida en la señal. En el ruido de los espectros hay una disminución en los valores de potencia de los picos, lo cual puede dar indicios de que la señal es no-estacionaria, sin embargo, no hay información clara de las variaciones temporales.

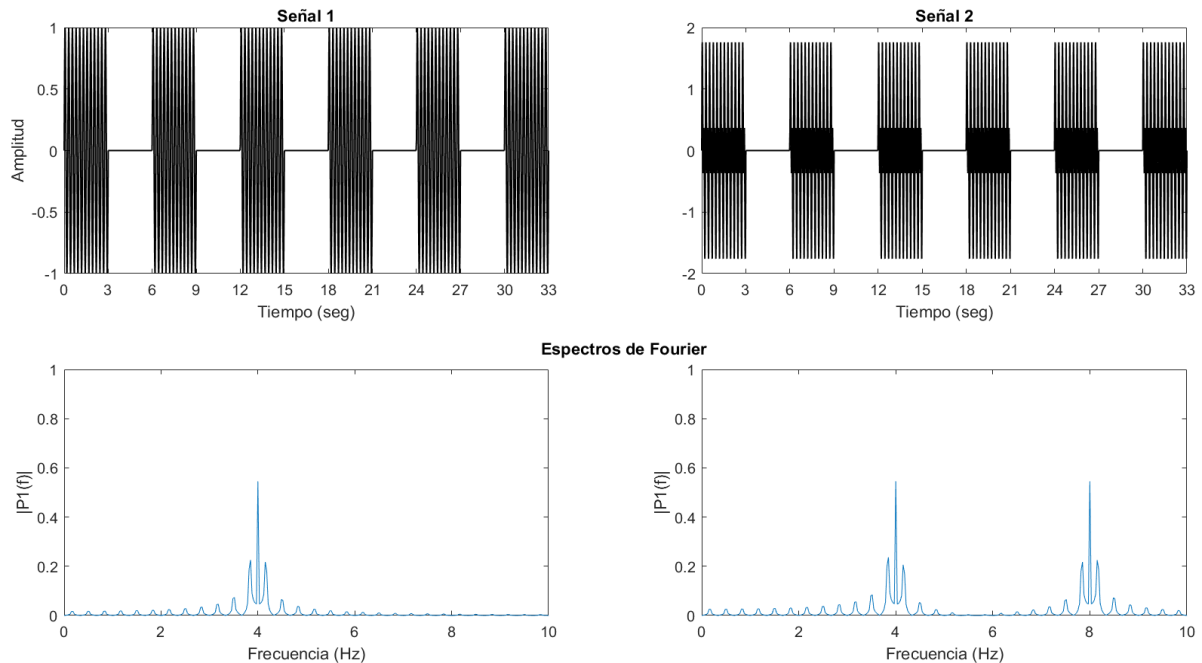


Figura 16. Ejemplo 1 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier. Paneles superiores: señal 1: 4 Hz, señal 2: 4 Hz + 8 Hz. Paneles Inferiores: Espectros de Fourier para cada una de las señales. Generación y procesamiento de las señales por la autora.

Para evaluar la información espectral obtenida con la FT de dos señales no-estacionarias cuando sus variaciones temporales difieren poco entre ellas, se muestran en la [Figura 17](#) fragmentos de 15 segundos de dos señales compuestas de funciones seno de 4 Hz + 8 Hz + 80 Hz con amplitud de 1, pero que difieren en sus patrones de “encendido” y “apagado” (patrón de señal 1: 3s encendida - 2s apagada - 3s encendida - 2s apagada - 3s encendida - 2s apagada; patrón de señal 2: 2s apagada - 3s encendida - 1s apagada - 3s encendida - 2s apagada - 3s encendida - 1s apagada), y sus respectivos espectros de Fourier. Los espectros de Fourier de ambas señales se aprecian exactamente iguales; ambos con tres picos principales, correspondientes a los componentes frecuenciales de cada señal, rodeados de ruido y con el mismo valor de potencia. Con este ejemplo se demuestra que pueden existir dos espectros de Fourier exactamente iguales para dos señales no-estacionarias diferentes, indicando que la FT aplicada a este tipo de señales sí puede identificar los valores de frecuencia contenidos, aunque con espectros ruidosos, pero no puede identificar la o las dinámicas de la señal, las cuales podrían ser relevantes para entender sus propiedades.

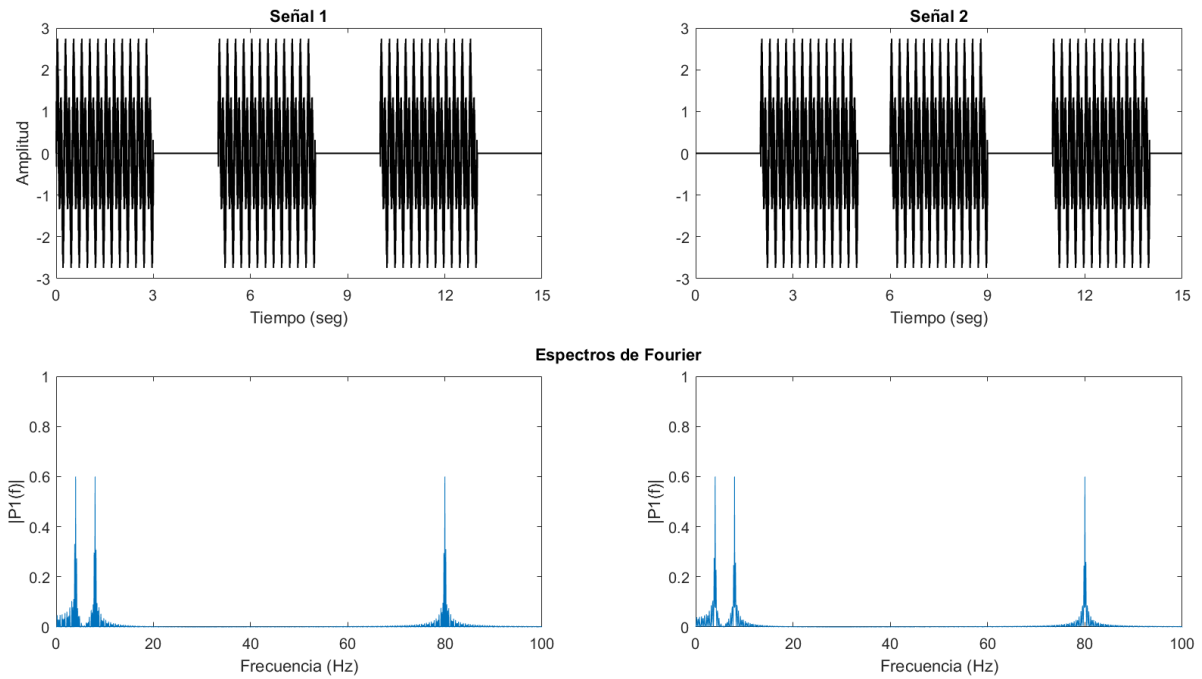


Figura 17. Ejemplo 2 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier. Paneles superiores: señal 1 y 2: 4 Hz + 8 Hz + 80 Hz. Paneles Inferiores: Espectros de Fourier para cada una de las señales. Generación y procesamiento de las señales por la autora.

Para evaluar la información espectral obtenida con la FT para señales no-estacionarias con dinámicas de frecuencia, se muestran en la **Figura 18** dos señales de 15 segundos compuestas por funciones seno de amplitud 1 que cambian cada tres segundos de frecuencia. Señal 1: transición de 80 Hz – 8 Hz – 4 Hz – 80 Hz – 8 Hz. Señal 2: transición de 8 Hz – 4 Hz – 80 Hz – 8 Hz – 80 Hz.

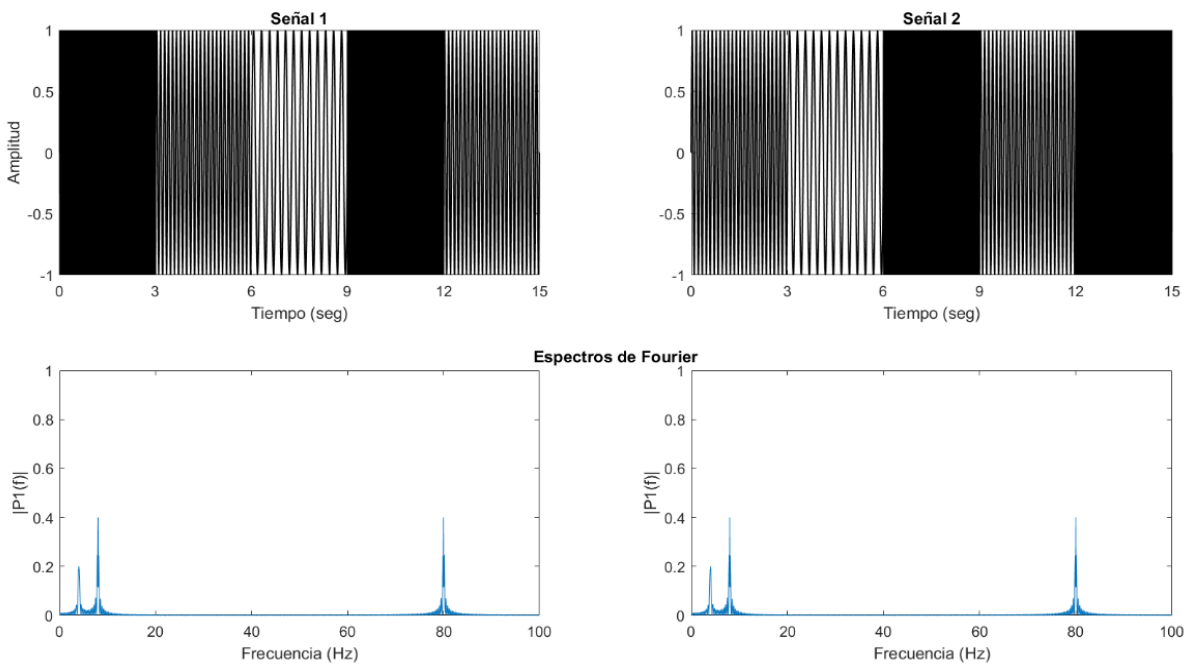


Figura 18. Ejemplo 3 de señales no-estacionarias y sus respectivos espectros de Fourier. Paneles superiores: señal 1 con transiciones de frecuencia de 80 Hz - 8 Hz - 4 Hz - 80 Hz - 8 Hz y señal 2 con transiciones de frecuencia de 8 Hz - 4 Hz - 80 Hz - 8 Hz - 80 Hz. Paneles Inferiores: Espectros de Fourier para cada una de las señales. Generación y procesamiento de las señales por la autora.

Los espectros de Fourier de ambas señales se observan idénticos, aunque las señales no lo son. Nuevamente se demuestra que la FT es útil para obtener información confiable de las frecuencias contenidas en una señal cuando ésta es estacionaria, pero no ofrece información clara de las variaciones temporales de las frecuencias cuando las señales son no-estacionarias, pudiendo así mostrar el mismo espectro frecuencial para dos dinámicas completamente diferentes.

1.2.1.1 La FT aplicada a señales electroencefalográficas. A pesar de las desventajas matemáticas que tiene la FT para el análisis de señales no-estacionarias, ésta ha sido ampliamente utilizada para el estudio de registros electroencefalográficos. La información frecuencial obtenida se ha relacionado con estados cerebrales específicos en condiciones clínicamente sanas como ojos cerrados y ojos abiertos [32], estados de vigilia, sueño y alteraciones del sueño [87], relajación, concentración o realización de tareas particulares [88]; y ha mostrado modificaciones de la actividad cerebral en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson [89]. Sin embargo, como ya se demostró anteriormente, queda información temporal oculta que es prioritaria para entender las dinámicas de la actividad cerebral. La aplicación de nuevas herramientas matemáticas que muestren tanto la información frecuencial como la temporal son necesarias para descubrir más información que contribuya de manera integral al estudio y comprensión de lo contenido en el EEG.

1.2.1.2 Transformada de Fourier por Ventanas (WFT, por sus siglas en inglés). La WFT es una modificación de la FT indicada para la extracción de información de frecuencia local de una señal. En esta modificación la FT es realizada sobre un segmento deslizante de longitud $2T$ que tiene un desplazamiento dt sobre la serie de tiempo, cuya longitud total es Ndt , devolviendo así las frecuencias desde T^{-1} hasta $(2dt)^{-1}$ en cada desplazamiento [90]. La WFT se puede definir matemáticamente como:

$$F(\omega, t_0) = \int_{t_0-T}^{t_0+T} x(t)e^{-i\omega t} dt, \quad (2)$$

donde t_0 es el tiempo en el cual se definen localmente los componentes frecuenciales en la señal y T es la longitud de la ventana hacia adelante ($+T$) y hacia atrás ($-T$) a partir del valor t_0 . En esta modificación de la FT el espectro de Fourier es considerado como una función bidimensional (ω, t_0) desde que t_0 es una nueva variable en la transformada [85].

A pesar de esta modificación, la WFT representa un método impreciso e ineficiente de localización en tiempo-frecuencia, ya que impone una escala fija T en el análisis, lo cual genera una imprecisión cuando hay superposición de componentes de altas y bajas frecuencias que no se encuentran dentro del rango de frecuencias de la ventana. En la WFT la elección de la longitud de la ventana es primordial y debe ser la más adecuada para la serie de tiempo que se desea analizar [91].

1.2.2 Transformada Wavelet (WT, por sus siglas en inglés). La WT es una herramienta matemática utilizada para transformar una serie de tiempo al dominio de tiempo-frecuencia mediante un análisis multiresolución, que permite la identificación de los modos dominantes de variabilidad y cómo éstos varían con el tiempo [92, 93, 94]. Adicionalmente, la WT resalta propiedades intrínsecas de una señal e identifica las propiedades comunes cuando más de dos señales son analizadas juntas [91, 95, 96].

La WT está diseñada para analizar series de tiempo no-lineales, variables en frecuencia, tiempo y amplitud y no-estacionarias en potencia como las observadas en los sistemas naturales. Por lo tanto, ha sido ampliamente utilizada en el análisis de series de tiempo de origen geológico, geofísico y de ciencias espaciales, ofreciendo información fundamental para el entendimiento de estos fenómenos [86, 91, 96, 97, 98]. En los últimos años, la WT comenzó a utilizarse en las neurociencias y en el área médica con propósitos de diagnóstico y seguimiento, ya que es considerada como una poderosa herramienta para el estudio detallado de las dinámicas de los sistemas neuronales [85].

La WT supone una serie de tiempo, x_n , con igual espaciado temporal dt y $n = 0 \dots N-1$. También supone la elección de una función *wavelet* básica, *función madre* [$\psi_0(\eta)$], que depende de un parámetro temporal adimensional η [91]. Para ser admisible como una función *wavelet*, la *función madre* debe tener media cero y estar localizada en los dominios de tiempo (Δt) y frecuencia ($\Delta \omega$) [99].

La elección de la *función madre* depende del objetivo del estudio, de la información que se desea extraer y de las características de la señal analizada. Para detectar las fases de un proceso oscilatorio por medio de la WT deben ser utilizadas *funciones madre wavelet complejas*, con las cuales, además, se puede reconstruir la señal original a través de la Transformada Wavelet Continua Inversa (iCWT). Para revelar autosimilitud en diferentes escalas de tiempo deben utilizarse *funciones madre wavelet reales* [91, 94]. La *función wavelet madre compleja* más utilizada para revelar la estructura en tiempo-frecuencia de una señal es la función *wavelet Morlet*, la cual ofrece un buen balance y alta resolución en potencia entre la localización temporal y frecuencial y es buena elección para el propósito de extracción de características [94]. La función *Morlet* (ψ_0) puede ser definida como:

$$\psi_0(\eta) = \pi^{-1/4} e^{i\omega_0\eta} e^{-1/2\eta^2}, \quad (3)$$

donde η es un parámetro temporal adimensional y ω_0 es una frecuencia adimensional [91].

1.2.3 Transformada Wavelet Continua (CWT, por sus siglas en inglés). La CWT de una secuencia discreta x_n está definida como la convolución de ésta con una versión escalada y trasladada de la *función madre* $\psi_0(\eta)$, en este caso la función *Morlet*. Al momento de la convolución la *función madre* se “estira” en tiempo (variando su escala) y en frecuencia y se traduce con una resolución flexible.

La convolución de la CWT puede expresarse de la siguiente manera:

$$W_n^x(s) = \sum_{n'=0}^{N-1} x_{n'} \psi^* \left[\frac{(n'-n)\delta t}{s} \right], \quad (4)$$

donde (*) indica el complejo conjugado de la *función madre*. Con esta convolución se puede variar la escala, s , del *wavelet* y trasladarla a lo largo un índice de tiempo localizado, n , para construir una imagen que muestre tanto la amplitud de cualquier característica frente a la escala como la variación de esta amplitud con el tiempo [91].

Para asegurar que las transformadas en cada escala, s , sean directamente comparables entre sí y comparadas con las transformadas de otras series de tiempo, la función *wavelet* en cada escala se normaliza para tener energía unitaria. La CWT normalizada se expresa como:

$$W_n^x(s) = \sqrt{\frac{\delta t}{s}} \sum_{n'=0}^{N-1} x_{n'} \psi_0 \left[\frac{(n'-n)\delta t}{s} \right], \quad (5)$$

donde ψ_0 es la *función madre* normalizada [91].

Dado que la función *Morlet*, ψ_0 , es compleja, la WT, $W_n^x(s)$, también es compleja. Por lo tanto, ésta puede ser dividida en una parte real, $\Re\{ W_n^x(s) \}$, y una parte imaginaria, $\Im\{ W_n^x(s) \}$, o en amplitud, $|W_n^x(s)|$, y fase, $\tan^{-1}[\Im\{ W_n^x(s) \} / \Re\{ W_n^x(s) \}]$. Para la CWT la potencia *wavelet* está definida por:

$$|W_n^x(s)|^2. \quad (6)$$

El espectro *wavelet* de potencia (PWS, por sus siglas en inglés) presenta efectos de borde (resultados falsos o espurios) dado que las series de tiempo analizadas por la WT no son infinitas, por lo tanto, cada PWS presenta un Cono de Influencia (COI) que delimita los rangos en tiempo-frecuencia dentro de los cuales estos efectos pueden ser ignorados [94].

Para el PWS la hipótesis nula se define bajo la suposición de que la serie de tiempo tiene un espectro de potencia promedio dado por:

$$P_k = \frac{1-\alpha^2}{1+\alpha^2-2\alpha\cos\left(\frac{2\pi k}{N}\right)}, \quad (7)$$

donde α es una autocorrelación lag-1 y $k = 0 \dots N/2$ es un índice de frecuencia.

Por lo tanto, se señala que si un pico en el PWS está significativamente arriba del espectro de fondo promedio (generalmente ruido rojo), entonces este puede ser considerado como una característica verdadera con cierto porcentaje de confianza, el cual por definición es del 95%. Este 95% de confianza implica que el 5% de la potencia *wavelet* debe estar por encima de este nivel [91, 100].

Los resultados obtenidos al aplicar la CWT a algunas de las señales no-estacionarias utilizadas como ejemplos en las Figuras 16, 17 y 18 son mostrados en las Figuras 19, 20 y 21. Las CWT se realizaron con el software matemático ©MATLAB R2019b (versión 9.7.0.1471314) y se utilizó la *función madre Morlet* para llevar a cabo la convolución porque esta función permite reconstruir la fase de la señal, presenta un alto poder de resolución y está bien localizada en los dominios de tiempo y frecuencia [91].

En la Figura 19 se muestra en el panel superior la señal 1 de la Figura 16, cuya duración es de 33 segundos y se compone por una función seno intermitente de 4 Hz. En el panel central se muestra el PWS, en donde el color azul representa bajas potencias y el color rojo altas potencias. En el panel izquierdo se presenta el espectro

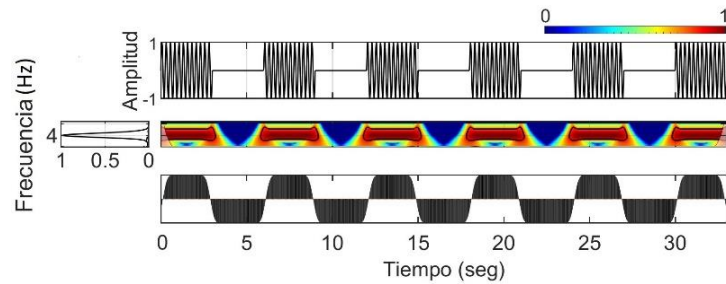


Figura 19. Señal 1 de la Figura 16 (panel superior) y su espectro *wavelet* continuo (panel intermedio). GWS (panel izquierdo) y extracción de la oscilación de 4 Hz (panel inferior). Generación y procesamiento de la señal por la autora.

wavelet global (GWS, por sus siglas en inglés) en donde la línea continua señala en su punto más alto el valor de frecuencia principal encontrado en la señal y su amplitud representa la suma de los valores de potencia observados para esta frecuencia en el periodo estudiado, normalizados al valor máximo. En el panel inferior se muestra una proyección del PWS para la frecuencia principal de la señal en donde la línea central representa un valor de 0. Los valores por encima de 0 representan valores de potencia altos para la frecuencia principal encontrada y los valores por debajo de 0 representan valores de potencia bajos o ausencia de potencia para la misma.

Los resultados de la Figura 19 señalan en el GWS que la frecuencia principal encontrada en la señal es de 4 Hz. En el PWS se observan bloques intermitentes de altas potencias para esta frecuencia en momentos específicos del periodo estudiado, indicando que la presencia de esta frecuencia en la señal no es constante. En el PWS también se observan algunos barridos de potencias altas en la parte inferior de los bloques de la frecuencia principal que podrían interpretarse como la presencia de otras frecuencias además de la de 4 Hz, sin embargo, el PWS presenta contornos de color negro rodeando ciertas áreas de potencia, que indican que los resultados dentro de estas áreas cumplen con un nivel de confianza mayor al 95%, por lo que solo esta información se considera como significativa. Para confirmar el comportamiento temporal de la frecuencia principal encontrada en la señal se utiliza la proyección del PWS, en la cual se corrobora que la frecuencia de 4 Hz no es continua en la señal y, adicionalmente, se cuantifica que cada 3 segundos es cuando aparece y desaparece y con el mismo valor de potencia.

En la Figura 20 se muestra el espectro *wavelet* continuo resultante de la señal 2 de la Figura 17, cuya duración es de 15 segundos y se compone de una función seno intermitente de 4 Hz + 8 Hz + 80 Hz (panel superior). En el GWS (panel izquierdo) se observan los tres picos correspondientes a las frecuencias de la señal con diferentes amplitudes. La amplitud mayor se presenta en la frecuencia de 4

Hz, seguida de la de 8 Hz y finalmente la de 80 Hz, mostrando que la mayor potencia en la señal es dada por la frecuencia más baja. En el PWS (panel central) se observan las áreas con mayor potencia para cada una de estas frecuencias, indicando los momentos dentro de la señal en donde están presentes. La interpretación del PWS indica que la señal inicia con dos segundos de ausencia de la función, la cual aparece posteriormente durante

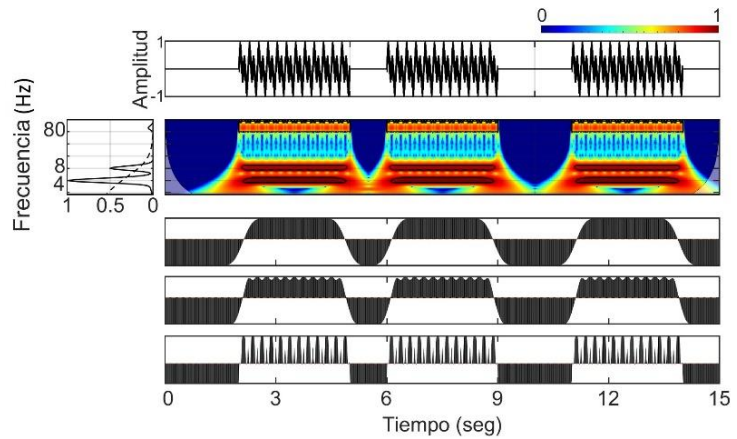


Figura 20. Señal 2 de la Figura 17 (panel superior) y su espectro *wavelet* continuo (panel de color). GWS (panel izquierdo) y extracción de las oscilaciones de 4Hz, 8Hz y 80 Hz (paneles inferiores en orden descendente). Generación y procesamiento de la señal por la autora.

tres segundos y vuelve a desaparecer por un segundo. Posteriormente, la función aparece por tres segundos, desaparece por dos segundos y aparece nuevamente por tres segundos. Finalmente, la señal termina con un segundo sin la función. En los tres paneles inferiores se muestran las proyecciones de los niveles de potencia para cada una de las frecuencias de la señal (proyección superior = 4 Hz, proyección intermedia = 8 Hz y proyección inferior = 80 Hz), las cuales remarcan que el nivel de potencia y el comportamiento temporal de cada una es diferente. La potencia para la frecuencia de 4 Hz es constante para los todos momentos en donde la oscilación aparece, para la frecuencia de 8 Hz se observan variaciones en los niveles máximos de la potencia y para la frecuencia de 80 Hz se observa como la potencia sube y baja drásticamente dentro de la oscilación.

En la **Figura 21** se presenta el resultado de la CWT para la señal 1 de la **Figura 18**, cuya duración es de 15 segundos y se compone de una transición de frecuencias: 80 Hz – 8 Hz – 4 Hz – 80 Hz – 8 Hz (panel superior). En el GWS (panel izquierdo) se observan los tres picos correspondientes a las frecuencias principales que componen la señal. En este espectro la frecuencia de 8 Hz es la que tiene mayor potencia,

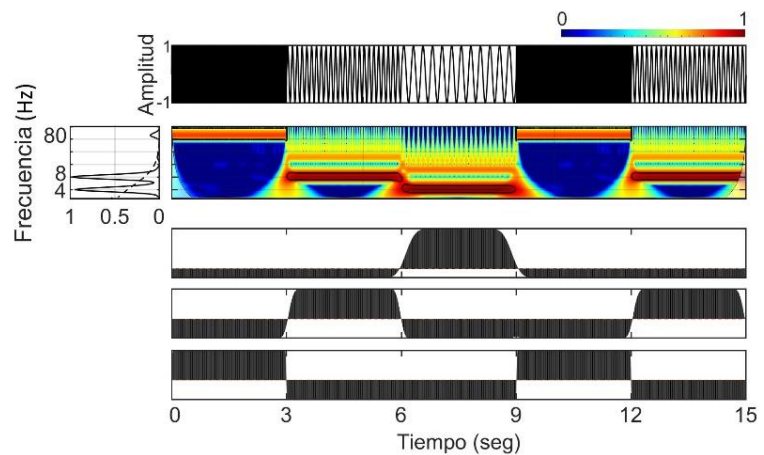


Figura 21. Señal 1 de la Figura 18 (panel superior) y su espectro *wavelet* continuo (panel de color). GWS (panel izquierdo) y extracción de las oscilaciones de 4 Hz, 8 Hz y 80 Hz (paneles inferiores en orden descendente). Generación y procesamiento de la señal por la autora.

seguida de la frecuencia de 4 Hz; con menor potencia se observa la frecuencia de 80 Hz. En el PWS (panel central) se observan las potencias para cada frecuencia y su ubicación temporal dentro de la señal. El espectro muestra claramente las transiciones de frecuencia, cada una ocurriendo por periodos de 3

segundos. En las proyecciones de potencia de los paneles inferiores (proyección superior = 4 Hz, proyección intermedia = 8 Hz y proyección inferior = 80 Hz) se muestran con valores positivos los momentos en donde aparece cada una de las frecuencias y se observa, como en el PWS, que ninguna ocurre al mismo tiempo que otra. La frecuencia de 4 Hz solo se observa entre el segundo 6 y 9; la de 8 Hz entre los segundos 3-6 y 12-15; y la de 80 Hz en los primeros 3 segundos y entre el segundo 9 y 12. Los espectros *wavelet* continuos expuestos anteriormente y que corresponden a tres señales examinadas anteriormente con la FFT muestran claramente que la CWT ofrece información adicional a la FT cuando se analizan señales no-estacionarias, resaltando detalles de la evolución de las frecuencias y potencias dentro de la señal. El conocimiento de esta información temporal es fundamental para el estudio y entendimiento de fenómenos dinámicos como aquellos ocurridos en la naturaleza y en los sistemas biológicos.

1.2.4 Transformada *Wavelet* Cruzada (XWT, por sus siglas en inglés). La XWT es un tipo de análisis *wavelet* utilizado para estudiar la covarianza de $n=2$ series de tiempo, midiendo y revelando frecuencias y áreas con altas potencias comunes. Dadas dos series de tiempo X y Y con sus respectivas transformadas *wavelets* $W_n^X(s)$ y $W_n^Y(s)$, el espectro de la XWT se define como:

$$W_n^{XY}(s) = W_n^X(s)W_n^{Y*}(s), \quad (8)$$

donde $W_n^{Y*}(s)$ es el complejo conjugado de $W_n^Y(s)$ [91].

El espectro de potencia de la XWT es complejo y se define como:

$$|W_n^{XY}(s)|^2. \quad (9)$$

El ángulo de fase de la XWT describe la relación de fase entre las series de tiempo X y Y en el dominio de tiempo-frecuencia y se define como [91]:

$$\tan^{-1} \left[\frac{\Im\{W_n^{XY}(s)\}}{\Re\{W_n^{XY}(s)\}} \right]. \quad (10)$$

1.2.5 Análisis de Covarianza *Wavelet* (CWA, por sus siglas en inglés). El CWA, también llamado *Multi-Wavelet* o *Wavelet* Cruzado Múltiple, es una extensión de la XWT que permite analizar simultáneamente en tiempo y frecuencia $n>2$ series de tiempo, identificando simetrías locales para características comunes encontradas entre las series [98]. El CWA es una generalización de la *función*

cruzada originalmente propuesta por Einstein [102] utilizando la base funcional *wavelet* para sistemas múltiples. La *función cruzada* de Einstein es descrita como:

$$\mathfrak{M}(\Delta) = \langle x(t)y(t + \Delta) \rangle, \quad (11)$$

donde las operaciones $\langle o \rangle$ indican suavizado en tiempo y Δ denota la elección del retraso de tiempo.

Para generalizar la *función cruzada* de Einstein se invoca al producto Hadamard (\otimes) para matrices uxv y se aplica la WT a la función. El producto Hadamard (\otimes) para matrices uxv determina que siendo $A=(\alpha_{ij})$ y $B=(\beta_{ij})$ matrices uxv su producto Hadamard es $C(c_{ij})$, también una matriz uxv .

$C = A \otimes B = B \otimes A$, en donde cada elemento de la matriz C es calculado de la multiplicación elemento-elemento de las matrices A y B [101]. La aplicación de la WT a la *función cruzada* de Einstein con $\Delta = 0$ para dos series de tiempo $x(t)$ y $y(t)$ con n elementos cada una, $\{x(t) = [x(t_1), x(t_2), x(t_3)...x(t_n)]; y(t) = [y(t_1), y(t_2), y(t_3)...y(t_n)]\}$, resulta en:

$$W(\mathfrak{M}_{xy}) = \langle W_{xy^*}(t, s) \rangle_{[t,s]} = \langle W_x(t, s) \otimes W_y^*(t, s) \rangle_{[t,s]}, \quad (12)$$

donde $\langle o \rangle_{[t,s]}$ indica el suavizado del espectro *wavelet* en tiempo (t) y escala (s) [91].

Considerando lo anterior, se toman dos matrices \mathbf{X} y \mathbf{X}^T con n -series de tiempo en cada matriz y con elementos siendo variables dependientes del tiempo,

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \mathbf{X}^T = (x_1(t) \quad x_2(t) \quad \cdots \quad x_n(t)),$$

donde el superíndice T indica la transpuesta de la matriz, y con estas matrices se forman las matrices $\check{\mathbf{X}}$ y $\check{\mathbf{X}}^T$, cuyos elementos son los elementos de las matrices \mathbf{X} y \mathbf{X}^T :

$$\check{\mathbf{X}} = (\mathbf{X} \quad \mathbf{X} \quad \cdots \quad \mathbf{X}) = \begin{pmatrix} x_1(t) & x_1(t) & \cdots & x_1(t) \\ x_2(t) & x_2(t) & \cdots & x_2(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_n(t) & x_n(t) & \cdots & x_n(t) \end{pmatrix}$$

$$\check{\mathbf{X}}^T = \begin{pmatrix} \mathbf{X}^T \\ \mathbf{X}^T \\ \vdots \\ \mathbf{X}^T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \\ x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \end{pmatrix}$$

Aplicando la *función cruzada* [Ec. 11] con $\Delta = \mathbf{0}$ a estas matrices tenemos:

$$\begin{aligned} \mathfrak{M} = \langle \check{\mathbf{K}} \otimes \check{\mathbf{K}}^T \rangle &= \begin{pmatrix} x_1(t) & x_1(t) & \cdots & x_1(t) \\ x_2(t) & x_2(t) & \cdots & x_2(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_n(t) & x_n(t) & \cdots & x_n(t) \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \\ x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1(t) & x_2(t) & \cdots & x_n(t) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} x_1(t)x_1(t) & x_1(t)x_2(t) & \cdots & x_1(t)x_n(t) \\ x_2(t)x_1(t) & x_2(t)x_2(t) & \cdots & x_2(t)x_n(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_n(t)x_1(t) & x_n(t)x_2(t) & \cdots & x_n(t)x_n(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdots & c_{1n} \\ c_{21} & c_{22} & \cdots & c_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & c_{n2} & \cdots & c_{nn} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

donde $\langle c_{ij} \rangle = \langle \mathbf{x}_i \mathbf{x}_j \rangle = \langle \mathbf{x}_i(t) \mathbf{x}_j(t) \rangle$.

Si aplicamos la WT [Ec. 12] a cada uno de los elementos de las matrices $\check{\mathbf{K}}$ y $\check{\mathbf{K}}^T$ obtenemos el espectro *wavelet* cruzado múltiple (Ω):

$$\begin{aligned} \Omega &= \langle \mathbf{W}[\check{\mathbf{K}}] \otimes \mathbf{W}[\check{\mathbf{K}}^{*T}] \rangle_{[t,s]} \\ &= \begin{pmatrix} \mathbf{W}[x_1(t)] & \mathbf{W}[x_1(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_1(t)] \\ \mathbf{W}[x_2(t)] & \mathbf{W}[x_2(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_2(t)] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{W}[x_n(t)] & \mathbf{W}[x_n(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_n(t)] \end{pmatrix}_{[t,s]} \otimes \begin{pmatrix} \mathbf{W}[x_1^*(t)] & \mathbf{W}[x_2^*(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_n^*(t)] \\ \mathbf{W}[x_1^*(t)] & \mathbf{W}[x_2^*(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_n^*(t)] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{W}[x_1^*(t)] & \mathbf{W}[x_2^*(t)] & \cdots & \mathbf{W}[x_n^*(t)] \end{pmatrix}_{[t,s]} \\ &= \begin{pmatrix} \mathbf{W}_{11} & \mathbf{W}_{12} & \cdots & \mathbf{W}_{1n} \\ \mathbf{W}_{21} & \mathbf{W}_{22} & \cdots & \mathbf{W}_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{W}_{n1} & \mathbf{W}_{n2} & \cdots & \mathbf{W}_{nn} \end{pmatrix}_{[t,s]} = \begin{pmatrix} \langle \mathbf{W}_{11} \rangle_{[t,s]} & \langle \mathbf{W}_{12} \rangle_{[t,s]} & \cdots & \langle \mathbf{W}_{1n} \rangle_{[t,s]} \\ \langle \mathbf{W}_{21} \rangle_{[t,s]} & \langle \mathbf{W}_{22} \rangle_{[t,s]} & \cdots & \langle \mathbf{W}_{2n} \rangle_{[t,s]} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \langle \mathbf{W}_{n1} \rangle_{[t,s]} & \langle \mathbf{W}_{n2} \rangle_{[t,s]} & \cdots & \langle \mathbf{W}_{nn} \rangle_{[t,s]} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

donde (*) indica el complejo conjugado y donde cada elemento del espectro *wavelet* cruzado múltiple (Ω) es un *wavelet* cruzado:

$$\langle \mathbf{W}_{ij} \rangle_{[t,s]} = \langle \mathbf{W}_{x_i x_j^*}(t, s) \rangle_{[t,s]} = \langle \mathbf{W}_{x_i}(t, s) \otimes \mathbf{W}_{x_j^*}(t, s) \rangle_{[t,s]}.$$

Utilizando las propiedades del producto Hadamard para matrices, Ω puede ser escrito como,

$$\Omega = \Omega_{\text{total}} \otimes \Omega_{\text{parcial}},$$

en donde

$$\mathbf{\Omega}_{\text{total}} = \begin{pmatrix} \langle \mathbf{W}_{11} \rangle_{[t,s]} & 1 & \cdots & 1 \\ 1 & \langle \mathbf{W}_{22} \rangle_{[t,s]} & \cdots & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & 1 & \cdots & \langle \mathbf{W}_{nn} \rangle_{[t,s]} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{\Omega}_{\text{parcial}} = \begin{pmatrix} 1 & \langle \mathbf{W}_{12} \rangle_{[t,s]} & \cdots & \langle \mathbf{W}_{1n} \rangle_{[t,s]} \\ \langle \mathbf{W}_{21} \rangle_{[t,s]} & 1 & \cdots & \langle \mathbf{W}_{2n} \rangle_{[t,s]} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \langle \mathbf{W}_{n1} \rangle_{[t,s]} & \langle \mathbf{W}_{n2} \rangle_{[t,s]} & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

La $\mathbf{\Omega}_{\text{parcial}}$ fue creada para eliminar la influencia de una variable o más sobre un grupo de otras variables. Esta parte del espectro *wavelet* cruzado múltiple ($\mathbf{\Omega}$) es lo que se considera el CWA y se utiliza para generar perfiles cuya información en tiempo y frecuencia resaltan las características compartidas en un grupo de datos [98].

1.3 ENFERMEDAD DE PARKINSON:

1.3.1 ¿Qué es la Enfermedad de Parkinson? La denominada enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico complejo, que presenta una degeneración lentamente progresiva sobre áreas neuroanatómicas múltiples y que comienza varios años antes de que sea posible diagnosticarla [103]. La EP puede ser de etiología genética (forma familiar) o bien de origen desconocido (EP idiopática). La forma familiar representa del 5 al 10% de los padecimientos, mientras que la EP idiopática del 90 al 95%, por lo que se piensa que ésta última surge de la combinación entre susceptibilidad genética y exposición ambiental [109].

1.3.2 Epidemiología. La EP es considerada el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en el mundo después de la Enfermedad de Alzheimer. A nivel mundial, se estimaron en 2015 entre 4 y 5 millones de personas mayores de 50 años con la enfermedad [103]. En 2020 la cifra se duplicó debido al aumento en la tasa de sobrevivencia y se estimaron ≈ 9.4 millones de personas con EP (Fig. 22) [105]. En diversas partes del mundo se considera que la EP presenta en promedio entre 150 y 200 casos por cada 100 mil habitantes por año, sin embargo, su prevalencia parece ser mayor en Europa, Norteamérica y Sudamérica comparada con África, Asia y los países árabes [103]. En México, la EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en personas mayores de 50 años. En 2019, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” estimó una prevalencia de entre 40 y

50 casos por cada 100 mil habitantes por año. En 2011 este Instituto registró 186 mil casos de la EP en México y estimó en 2019 alrededor de 500 mil.

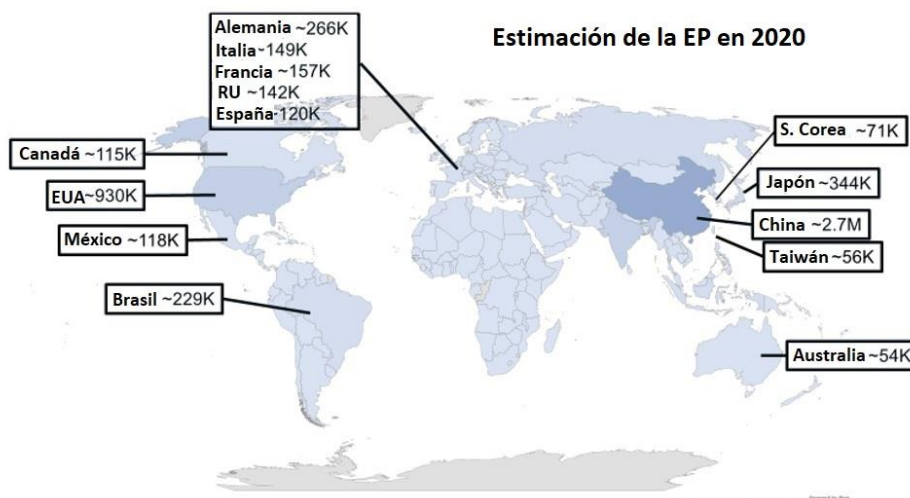


Figura 22. Estimación de la EP en 2020. Modificada de [105].

1.3.3 Factores de riesgo. El envejecimiento es considerado el principal factor de riesgo en la EP [106, 107] y se sugiere que hay una importante relación entre la enfermedad y la vejez, puesto que edades más avanzadas están directamente relacionadas con una progresión más rápida de la enfermedad y con refractariedad a los tratamientos médicos [108]. El sexo también es un factor de riesgo, ya que, aunque la EP se presenta tanto en hombres como en mujeres, la relación hombre-mujer es de 3:2 [109]. Adicionalmente, la étnica es considerada un factor de riesgo, siendo la incidencia más alta en personas caucásicas y menor en personas asiáticas o de piel oscura [110].

1.3.4 Evolución y síntomas: La EP presenta síntomas heterogéneos entre los individuos por lo que se ha considerado más un síndrome que una enfermedad [103]. Los síntomas más notorios son las manifestaciones motoras que se observan alrededor de los 60 años [111], sin embargo, anterior a estos síntomas se han identificado manifestaciones no-motoras.

La evolución de la EP puede dividirse en 3 etapas (Fig. 23) y varía dependiendo del sexo:

- 1) Etapa Prodromal o Premotora: Fase inicial. Síntomas no-motores que no afectan drásticamente la vida diaria de la persona y pueden pasar desapercibidos. Dura entre 12 y 20 años [112]. Dentro de los síntomas no-motores se encuentran la hiposmia [113], los trastornos del sueño [114], el estreñimiento, la fatiga, el dolor, la sudoración excesiva, la depresión, desordenes de ansiedad, somnolencia diurna, discapacidad cognitiva y disfunción autonómica [103].

- 2) Etapa Motora: Aparición de síntomas motores como temblor en reposo, bradicinesia y rigidez muscular [111]. Etapa de diagnóstico. El inicio de estos síntomas es asimétrico, siendo la manifestación inicial más común un leve temblor en reposo en uno de los brazos [116].
- 3) Etapa Tardía: Fase con síntomas no-motores y motores que provocan discapacidad significativa. Se observan los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos [103]. Se incluyen síntomas autonómicos como incontinencia urinaria, constipación e hipotensión postural sintomática. También se presenta micrografía, congelamiento de la marcha, inestabilidad postural grave, caídas, disfagia, demencia [117], decremento de la expresión facial y disfunción de la laringe, que resultan en dificultades en el habla [118, 103].

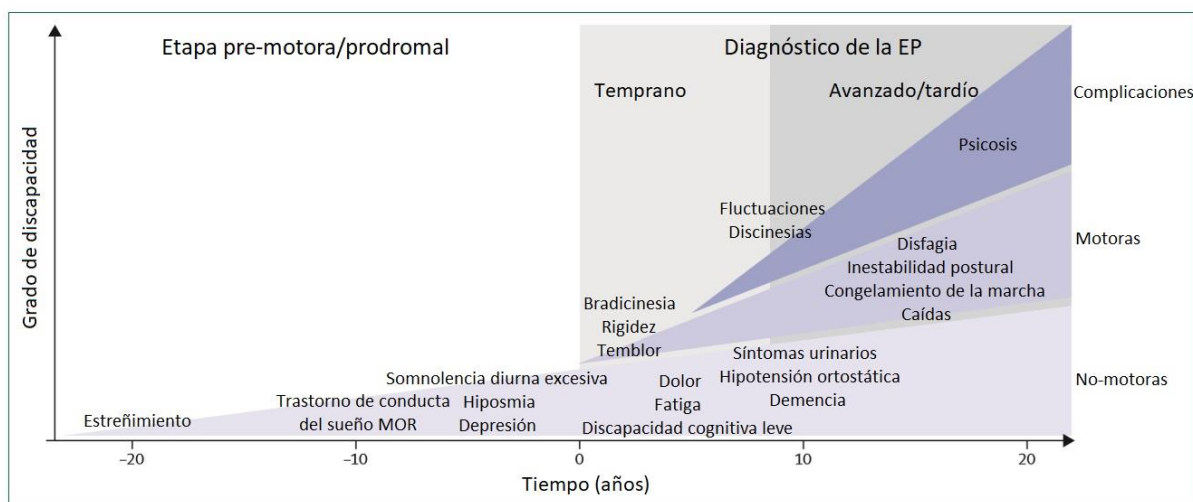


Figura 23. Síntomas clínicos y progresión de la EP. Se observan las etapas premotora, motora y tardía y los síntomas más comunes en cada una de ellas. El tiempo cero señala el momento del diagnóstico y se observan los años previos a este, hasta 20 años antes, en donde hay presencia de síntomas no-motores que pasan desapercibidos. Modificada de [103].

1.3.5 Histopatología. La EP se caracteriza por la presencia de agregados de proteína α -sinucleína anormalmente plegada, denominados cuerpos de Lewy, en diferentes regiones cerebrales [119], en el bulbo olfatorio, en neuronas entéricas del intestino, en el tronco encefálico [120, 121], en la espina dorsal y el sistema nervioso periférico, incluyendo el nervio vago, los ganglios simpáticos, el plexo cardiaco, las glándulas salivales, la médula adrenal, los nervios cutáneos y el nervio ciático [122]. Debido a lo anterior, se ha pensado que los agregados de α -sinucleína anormalmente plegada no tienen un origen en la región cerebral, sino en otra parte del cuerpo; y se ha propuesto al nervio vago como conducto de α -sinucleína anormal desde la zona ventral del cuerpo hacia las estructuras cerebrales [123].

1.3.6 Fisiopatología. Los síntomas no-motores de la EP en la etapa prodromal se asocian con alteraciones en los circuitos de serotonina, acetilcolina y noradrenalina. Estas alteraciones involucran pérdida neuronal en el *locus ceruleus* (noradrenalina), los núcleos basales de Meynert (acetilcolina), el núcleo pedunculopontino (acetilcolina) y el núcleo de rafé (serotonina) [124]. En las últimas etapas de

la EP la reducción de acetilcolina debido a la degeneración de estructuras colinérgicas se ha asociado con demencia y con las caídas [125].

Por otro lado, la disfunción cognitiva se ha relacionado con daño en estructuras como la amígdala y el hipotálamo [126]; mientras que elevadas tasas cardíacas y discapacidad en la respuesta al estrés cardiovascular se han relacionado con la presencia de cuerpos de Lewy en vías del sistema nervioso autónomo [127].

El progreso de los síntomas motores en la EP se asocia principalmente con la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta*, lo cual interfiere directamente con la función normal del estriado y por lo tanto con la vía estriatonigral-talámica, alterando la actividad de los circuitos neurales en los ganglios basales [128].

Además de las neuronas, otros tipos celulares como la glía presentan daño por cuerpos de Lewy y, por lo tanto, se suponen también como causa de la neurodegeneración en la EP [129].

1.3.7 Diagnóstico. El diagnóstico de la EP es principalmente clínico y se apoya en los criterios de la escala unificada de la EP [130], actualizada en 2003 por la Sociedad de Movimientos Anormales. Estos criterios dan relevancia a la presencia de los síntomas motores en el paciente, a pesar de que existe sintomatología no-motora en etapas iniciales, lo cual implica un diagnóstico tardío de la enfermedad. Las pruebas diagnósticas en etapas tempranas no existen y, actualmente, el diagnóstico certero solo se puede emitir después de realizar exámenes patológicos *post-mortem* que den positivo a la presencia de cuerpos de Lewy en la *sustancia nigra pars compacta* [103, 131].

Además de la examinación clínica, técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética o la ecografía transcraneal son útiles para confirmar o descartar la EP [132]. Estas técnicas se enfocan principalmente en la búsqueda de EP secundaria a una lesión cerebral previa o a alguna anomalía estructural [133].

Las técnicas de imagen han sido de gran apoyo en los últimos años en el diagnóstico de la EP, sin embargo, actualmente no existe un consenso internacional en las guías clínicas de la enfermedad que recomiende y/o garantice parámetros específicos de estas técnicas que permitan un diagnóstico específico y certero.

Por otro lado, estudios de neurodinámica han señalado que la electroencefalografía cuantificada (qEEG, por sus siglas en inglés) ha sido relevante en la detección de anomalías de la dinámica cerebral en personas con diagnóstico de EP [134], ya que ésta es una técnica con buena sensibilidad y especificidad para el estudio de la actividad cerebral [135]. Por ejemplo, se han observado con esta técnica incrementos de potencias en las bandas δ y θ y decrementos de potencia en las bandas α y β en personas con diagnóstico de EP en comparación con personas clínicamente sanas [136, 137]; así como desequilibrios en las bandas β y γ debido a cambios en los patrones de disparo de las neuronas que conforman los circuitos motores [138].

1.3.8 Tratamiento. Actualmente no hay cura para la EP y no existe un tratamiento estándar. Los tratamientos están enfocados principalmente a eliminar los síntomas motores y no-motores, puesto que ninguno es efectivo para detener la neurodegeneración. Los tratamientos contra la EP deben ser específicos y personalizados debido a la heterogeneidad de los síntomas en los pacientes y a la presencia de comorbilidades relacionadas con la edad, ya que pueden presentarse interacciones potencialmente negativas entre los medicamentos.

El tratamiento principalmente utilizado para tratar los síntomas motores de la EP es la terapia con Levodopa (L-Dopa), un precursor de la dopamina que sirve para incrementar la síntesis de este neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas remanentes de la *sustancia nigra pars compacta*. Es particularmente efectiva para reducir la bradicinesia y la rigidez.

La L-Dopa es frecuentemente administrada con Carbidopa o Benserazida, cuya acción es inhibir la acción de la Dopa-descarboxilasa periférica y evitar la conversión de L-Dopa a dopamina fuera del cerebro [118]. Como tratamiento complementario para la EP se utilizan agonistas dopaminérgicos como Rotigotina y Pramipexol, los cuales actúan como pseudo-Dopamina para activar a los receptores dopaminérgicos en el cerebro y disminuir los síntomas motores [139]. Otra opción de tratamiento es el uso de inhibidores enzimáticos como la Selegilina y la Rasagilina, enfocados en prevenir el rompimiento de la dopamina vía inhibición de la enzima Monoamino Oxidasa B [140]. Dentro de las terapias que no están enfocadas directamente con la síntesis o degradación de la dopamina, se encuentra el uso de Amantadina, la cual tiene efectos sobre múltiples sistemas de neurotransmisores y puede ser efectiva en el tratamiento de la discinesia [141].

1.3.8.1 Efectos secundarios de los tratamientos contra la EP. Complicaciones secundarias a mediano y largo plazo han sido relacionadas con los tratamientos sintomáticos de los pacientes con EP, incluyendo fluctuaciones motoras y no-motoras. Pacientes tratados con L-Dopa desarrollan frecuentemente discinesias y otras fluctuaciones motoras [103, 142]. Pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos han presentado psicosis, alucinaciones y desorden del control de impulsos, incluyendo juegos patológicos, hipersexualidad, atracones y gastos compulsivos [143]. En conjunto, el uso de L-Dopa y agonistas dopaminérgicos ha mostrado efectos secundarios como náuseas, somnolencia en el día, edema y delirio.

1.3.9 Mortalidad. Generalmente, las personas no mueren por la EP *per se*, sino por las complicaciones que atentan contra su vida asociadas a esta condición. Las causas principales de muerte incluyen infecciones pulmonares, accidentes asociados con el riesgo de caídas, asfixia y bloqueo de vasos sanguíneos que causan embolismo pulmonar y trombosis en venas profundas [144]. El deterioro cognitivo y la edad al momento del inicio de la enfermedad también son factores de riesgo de mortalidad asociados con la EP [145].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Actualmente, la EP es considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor incidencia a nivel mundial, cuyo incremento se ha acelerado en los últimos años debido al aumento en la esperanza de vida. Su principal factor de riesgo es el envejecimiento, por lo que sus diversas manifestaciones se suman al deterioro natural de la vejez, representando un grave problema de salud pública.

El diagnóstico de la EP en etapas iniciales, el seguimiento de sus síntomas y el entendimiento de su evolución son temas poco entendidos, a pesar de que existen diversas exploraciones médicas de imagen como apoyo; ya que el principal objetivo de éstas es descartar alteraciones estructurales que puedan relacionarse con los síntomas del paciente y no determinar un diagnóstico certero o alteraciones causadas por la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, las técnicas de imagen han presentado ciertas desventajas para los pacientes desde la baja disponibilidad en los centros hospitalarios, altos costos, generación de incomodidad o estrés por los tiempos prolongados de las exámenes hasta ser en algunos casos contraindicadas.

Pocas investigaciones se han enfocado en estudiar los cambios de la actividad eléctrica cerebral en la EP, la cual, a pesar de ser clínicamente identificada por los trastornos del movimiento, involucra durante toda su evolución alteraciones cognitivas, depresión, trastornos del sueño, disfunción autonómica y demencia, lo cual indica claras alteraciones en diversas áreas cerebrales.

De acuerdo con lo anterior, es necesaria la utilización de nuevas herramientas que apoyen la sospecha clínica en el diagnóstico de la EP desde etapas tempranas, que brinden información sobre la evolución de la enfermedad, y que logren identificar biomarcadores que señalen alteraciones en la actividad cerebral causadas por el progreso de la neurodegeneración. También es necesario generar y/o utilizar herramientas clínicas como parte de los estudios de gabinete de las personas con EP que sean de bajo costo, accesibles, menos estresantes, que no tengan contraindicaciones e incluso que se puedan realizar a distancia.

PROPUESTA: Para contribuir a la solución de las problemáticas anteriores, se propone estudiar la actividad eléctrica cerebral de personas con diagnóstico de EP mediante técnicas de qEEG, utilizando el CWA (no utilizado previamente en qEEG), el cual permitirá obtener información espectral en tiempo-frecuencia y resaltará las dinámicas de la actividad eléctrica cerebral propias de la enfermedad. Los registros electroencefalográficos utilizados deberán corresponder a un estado fisiológico de reposo con ojos cerrados, dado que este estado se considera como un estado de actividad cerebral basal, en el cual se eliminan diferentes entradas sensoriales que hacen más complejo el funcionamiento del sistema. Con la información final obtenida del CWA se generarán perfiles de actividad eléctrica cerebral que contribuirán en la discriminación entre un estado sano y uno patológico.

HIPÓTESIS: El CWA identificará la evolución temporal de las frecuencias y potencias intrínsecas en los datos electroencefalográficos y resaltará las características compartidas en los grupos analizados (personas con diagnóstico de EP y controles). Dado el estado fisiológico en el que se propone realizar la investigación se esperan ondas α y δ representativas en los datos electroencefalográficos de los voluntarios control, así como las alteraciones de éstas (desplazamientos hacia valores más lentos/rápidos en frecuencia y/o disminuciones/incrementos en potencia) en los datos provenientes de personas con diagnóstico de EP. Las variaciones observadas en los datos de personas con diagnóstico de EP presentarán además modificaciones dependiendo del sexo y de la progresión de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL: Caracterizar patrones electroencefalográficos específicos de personas diagnosticadas con EP y de personas clínicamente sanas mediante el CWA.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1) Determinar mediante el CWA patrones electroencefalográficos de personas clínicamente sanas dependiendo del sexo y la edad.
- 2) Determinar mediante el CWA patrones electroencefalográficos de personas con diagnóstico de EP dependiendo del sexo, la edad y la progresión de la enfermedad.
- 3) Identificar y caracterizar las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral encontradas en personas con EP al compararla con la de personas control, haciendo hincapié en las diferencias por sexo y edad.
- 4) Identificar y caracterizar diferencias en la actividad cerebral de personas con EP de acuerdo con su sexo y progresión de la enfermedad.
- 5) Señalar los posibles marcadores de la actividad eléctrica cerebral que sean particulares de la EP y que correspondan, desde un punto de vista funcional, con la presencia o gravedad de los síntomas motores y no-motores.

RELEVANCIA E IMPACTO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: El uso del CWA en estudios de qEEG en la EP resaltará nueva información contenida en los registros electroencefalográficos en el dominio de tiempo-frecuencia, que servirá para caracterizar patrones de actividad eléctrica cerebral e identificar alteraciones intrínsecas de la enfermedad. Estos patrones resultarán útiles como apoyo al diagnóstico y seguimiento de la EP, y posteriormente contribuirán al estudio de la etapa premotora. Además, se fomentará el uso de la electroencefalografía superficial como herramienta clínica en estudios de gabinete de la enfermedad, que además será de fácil acceso, bajo costo, rápida y tendrá la posibilidad de realizarse a distancia.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODO

2.1 Materiales. Para esta investigación se utilizaron datos de registros electroencefalográficos retrospectivamente adquiridos, bajo consentimiento informado, de voluntarios clínicamente sanos (controles: CL) y de voluntarios con diagnóstico de EP (EP). Ambos grupos de voluntarios tenían residencia urbana y ninguno reportó deterioro cognitivo.

Los datos fueron proporcionados por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” ubicado en la Ciudad de México, México, y el proyecto de investigación referente al análisis de los datos fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM No.018/2023.

Los registros fueron tomados en un estado fisiológico de reposo con ojos cerrados, tenían una duración de 2 minutos y pertenecían a 14 personas diagnosticadas con EP idiopática (7 mujeres y 7 hombres) y 17 personas clínicamente sanas (9 mujeres y 8 hombres) entre 40 y 75 años. Los criterios de exclusión para los voluntarios diagnosticados con EP incluyeron EP o Parkinsonismo asociado con otras patologías o inducida por drogas. Los registros electroencefalográficos de los voluntarios con EP fueron obtenidos bajo los efectos de tratamientos farmacológicos incluyendo L-Dopa + Carbidopa /Benserazida, Pramipexol, Rasagilina y/o Amantadina.

Los datos fueron obtenidos a una tasa de muestreo de 1000 Hz, un ancho de banda de 0.1 a 100 Hz y una impedancia menor a $5k\Omega$ con un sistema Neuroscan SynAmps RT 64-channel Amplifier y un software CURRY. Para fines de esta investigación únicamente se utilizó la información de 21 canales electroencefalográficos (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz y O2) colocados de acuerdo con el sistema internacional 10/20%. La información de cada canal fue obtenida tomando en cuenta un montaje monopolar utilizando como referencia el canal A1 (Fig. 24).

Para realizar el análisis por sexo, ambos grupos de datos fueron separados de acuerdo con el sexo del voluntario en hombres (H) y mujeres (M). Para el análisis etario, los datos fueron subdivididos de acuerdo con la edad del voluntario en menores y mayores de 60 años (<60 y >60 años). De acuerdo con esta subdivisión las M-CL<60 años (n=4) tuvieron una edad promedio de 54.5 ± 4.5 años, las M-

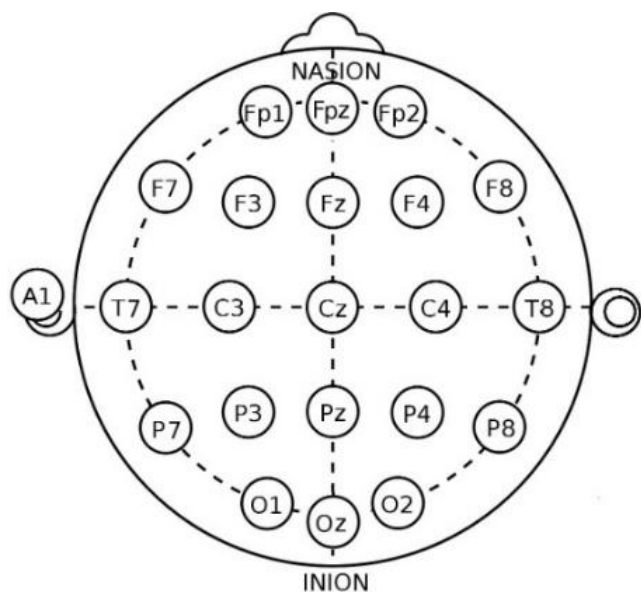


Figura 24. Distribución de los 21 canales electroencefalográficos utilizados y referencia A1. Modificada de [146].

EP<60 años (n=2) de 51.5±0.7 años, las M-CL>60 años (n=5) de 64.2±4 años y las M-EP>60 años (n=5) de 65.8±6 años. Los H-CL<60 años (n=4) tuvieron una edad promedio de 59 años, los H-EP<60 años (n=4) de 47.25±6.6 años, los H-CL>60 años (n=4) de 66.7±3.2 años y los H-EP>60 años (n=3) de 71±3.6 años. La duración promedio de la EP para las M-EP<60 años fue de 2.5±0.7 años y para las M-EP>60 años de 5.5±3.3; para los H-EP<60 años la duración promedio de la enfermedad fue de 5.1±3.1 años y para los H-EP>60 años de 5.7±1.6 años.

2.2 Método. La herramienta matemática fundamental utilizada en esta investigación para analizar los datos electroencefalográficos fue la WT. Para cada transformada se utilizó la *función wavelet madre compleja Morlet*, ya que ésta permite reconstruir la fase de la señal y realizar la iCWT, presenta un alto poder de resolución y está bien localizada en los dominios de tiempo y frecuencia [91]. Además, ésta ha sido considerada como la mejor *función madre* para el análisis de datos electrofisiológicos en el campo de las neurociencias [85].

Con la información proporcionada por la WT continua y cruzada, se ejecutó el CWA, parte parcial (Ω_{parcial}) del espectro *wavelet* cruzado múltiple (Fig. 25), con el objetivo de eliminar la influencia de una variable o más sobre un grupo de otras variables y para encontrar la interrelación o interdependencia en tiempo-frecuencia en múltiples series de tiempo [101]. Con los resultados del CWA se generaron finalmente los perfiles *wavelet* globales que resumieron las características particulares de la actividad cerebral de los grupos controles y de los grupos con diagnóstico de EP. Todo el procesamiento de los datos se realizó con ayuda del software ©MATLAB R2019b (versión 9.7.0.1471314) y el software ©Microsoft Excel 2019.

$$\Omega_{\text{parcial}} = \begin{pmatrix} 1 & \langle \mathbf{W}_{12} \rangle_{[t,s]} & \cdots & \langle \mathbf{W}_{1n} \rangle_{[t,s]} \\ \langle \mathbf{W}_{21} \rangle_{[t,s]} & 1 & \cdots & \langle \mathbf{W}_{2n} \rangle_{[t,s]} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \langle \mathbf{W}_{n1} \rangle_{[t,s]} & \langle \mathbf{W}_{n2} \rangle_{[t,s]} & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

Figura 25. Matriz Ω_{parcial} del espectro *wavelet* cruzado múltiple.

La Figura 26 muestra un resumen del procesamiento de los datos en donde se inicia con el proceso de filtrado de las señales originales, se continúa con la obtención de las CWT para cada uno de los registros y con la obtención de la matriz del CWA para cada grupo, y se finaliza con la construcción de los perfiles *wavelet* globales. Detalles de cada uno de estos procesos se exponen en las siguientes secciones.

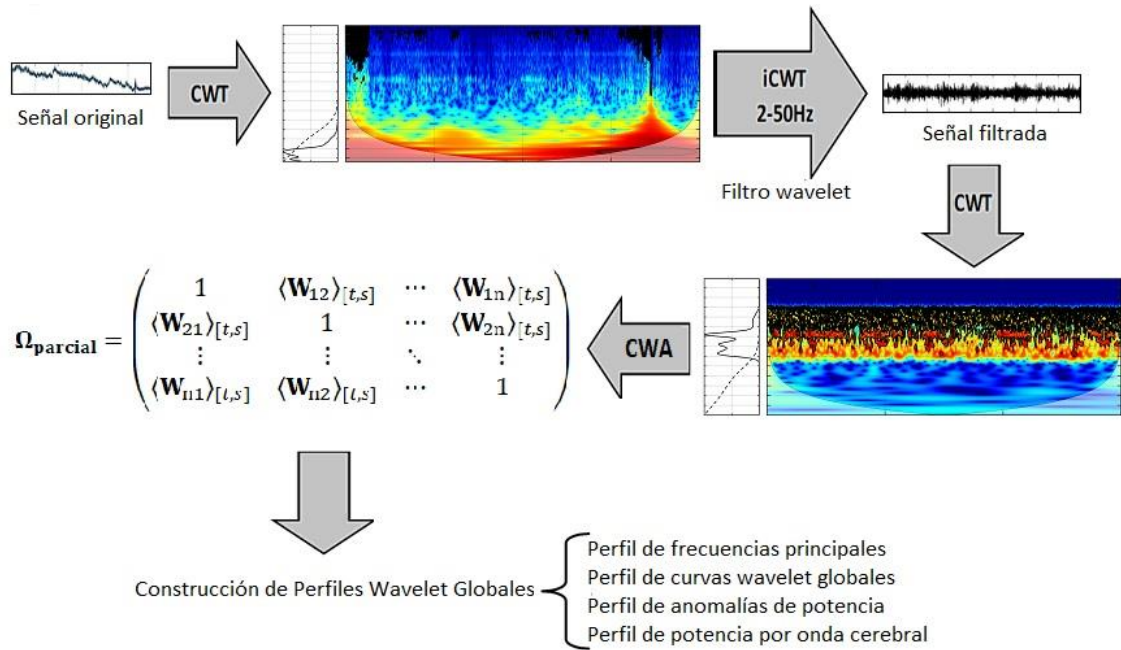


Figura 26. Resumen del procesamiento de los datos, desde las señales originales hasta la construcción de los perfiles *wavelet* globales.

2.2.1 Proceso de filtrado (reconstrucción de datos). Los datos originales utilizados en esta investigación fueron adquiridos en un rango de frecuencias de 0.1 a 100 Hz, por lo que fueron inicialmente filtrados con la *iCWT* de 2 a 50 Hz para contener solo las frecuencias de interés de las

cinco ondas cerebrales:

δ (2-3.9 Hz), θ (4-7.9 Hz), α (8-12.9 Hz), β (13-29.9 Hz) y γ (30-50Hz) y eliminar otras frecuencias que no eran de interés.

Para utilizar la *iCWT*, inicialmente se aplicó la *CWT* a los datos originales y posteriormente se realizó la reconstrucción de la señal con la *iCWT* en el rango de frecuencias deseado. En esta

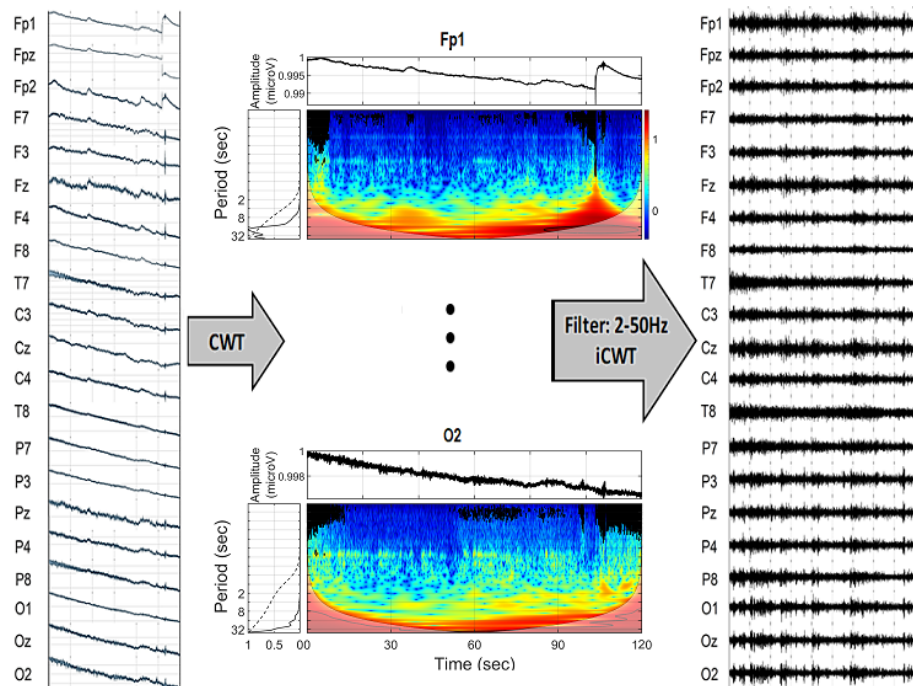


Figura 27. Proceso de filtrado con la *iCWT*. Aplicación de la *CWT* a los datos originales y posterior reconstrucción con la *iCWT* de 2 a 50Hz.

investigación se le aplicó la CWT a los 21 registros electroencefalográficos de cada voluntario, correspondientes a los 21 canales seleccionados, y posteriormente se le aplicó a cada uno la iCWT para reconstruirlos. La **Figura 27** muestra un ejemplo de la aplicación de la iCWT a los 21 registros electroencefalográficos de un voluntario.

2.2.2 Identificación de características intrínsecas de las señales con la CWT. Una vez que todos los registros fueron filtrados se seleccionaron de cada uno segmentos de 90 segundos libres de artefactos y a éstos se les realizó nuevamente una CWT para identificar sus características intrínsecas en potencia, tiempo y frecuencia. Un ejemplo de la CWT correspondiente al canal Fp1 de una M-CL<60 años se muestra en la **Figura 28**. El panel superior contiene la serie de tiempo filtrada. En el GWS se observan tres picos en los rangos de frecuencia de las ondas δ , θ y α . Los tres picos se consideran significativos ya que se encuentran por encima de la línea discontinua que señala el nivel de confianza del 95%. En

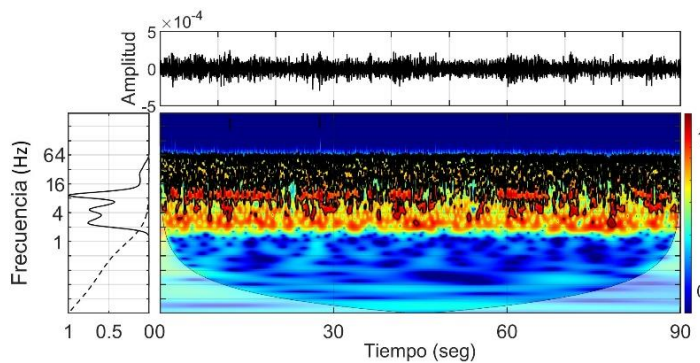


Figura 28. CWT de la señal del canal Fp1 de una mujer control <60 años. Señal filtrada (panel superior), PWS (panel central) y GWS (panel izquierdo).

este espectro la onda α es la que temporalmente contribuye con más potencia en la señal. En el PWS se observa que las tres frecuencias encontradas en la señal no son homogéneas temporalmente en potencia, si no que se “encienden” y se “apagan” en determinados momentos indicando cierta dinámica en el sistema.

2.2.3 Obtención de los elementos cruzados para generar las matrices del CWA. Para obtener los elementos cruzados de las matrices del CWA correspondientes a los grupos control y a los grupos con diagnóstico de EP, se realizaron XWT con la información de las CWT de los miembros de cada grupo (M-CL<60, M-EP<60, M-CL>60, M-EP>60, H-CL<60, H-EP<60, H-CL>60 y H-EP>60). Las XWT fueron utilizadas para eliminar las características individuales de los voluntarios y resaltar solo sus características comunes. Los pares para cada XWT fueron elegidos tomando en consideración una matriz cuadrada simétrica construida de acuerdo con el número de miembros de cada grupo. En la **Figura 29** se muestra un ejemplo de la matriz cuadrada simétrica de un grupo de cuatro miembros, en donde las W_{1-4} representan las CWT de cada miembro del grupo y los elementos W_{xx} las posibles combinaciones entre los miembros. Solo los elementos de las matrices por encima de la diagonal

| | W_1 | W_2 | W_3 | W_4 |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| W_1 | W_{11} | W_{12} | W_{13} | W_{14} |
| W_2 | W_{21} | W_{22} | W_{23} | W_{24} |
| W_3 | W_{31} | W_{32} | W_{33} | W_{34} |
| W_4 | W_{41} | W_{42} | W_{43} | W_{44} |

Figura 29. Ejemplo de matriz cuadrada simétrica para un grupo de 4 miembros.

principal fueron considerados, ya que los elementos por debajo de ésta son sus elementos espejo y no representan nueva información. Los elementos de la diagonal tampoco se consideraron, ya que representan el cruzamiento de un miembro consigo mismo. Tomando en cuenta lo anterior y considerando que dos voluntarias mujeres, una del grupo CL<60 y otra del grupo CL>60, no se tomaron en cuenta para las combinaciones puesto que presentaron características muy diferentes a las de sus grupos y se consideraron como casos de interés en la investigación; para las M-CL<60 (n=3) se obtuvieron tres combinaciones, para las M-EP<60 (n=2) una combinación, para las M-CL>60 (n=4) seis combinaciones y para las M-EP>60 (n=5) diez combinaciones. Para los H-CL<60 (n=4) se obtuvieron seis combinaciones, para los H-EP<60 (n=4) seis combinaciones, para los H-CL>60 (n=4) seis combinaciones y para los H-EP>60 (n=3) tres combinaciones.

Para cada combinación de miembros se realizaron 21 XWT correspondientes a los 21 canales electroencefalográficos de cada voluntario utilizados en la investigación. Un ejemplo de la XWT correspondiente al canal Cz de dos mujeres del grupo M-CL<60 se muestra en la **Figura 30**. En el panel superior se muestran las dos series de tiempo cruzadas. En el GWS se exhibe un pico principal y significativo en el rango de frecuencias de la onda α , indicando que en las dos señales cruzadas esta frecuencia es compartida. En el PWS la potencia de la onda α resalta sus altos niveles y su variabilidad temporal. Sobre el PWS se observan flechas negras que simbolizan la fase instantánea en la que se encuentran las dos señales. En este ejemplo, la relación de fase en la mayor parte del tiempo analizado es compleja.

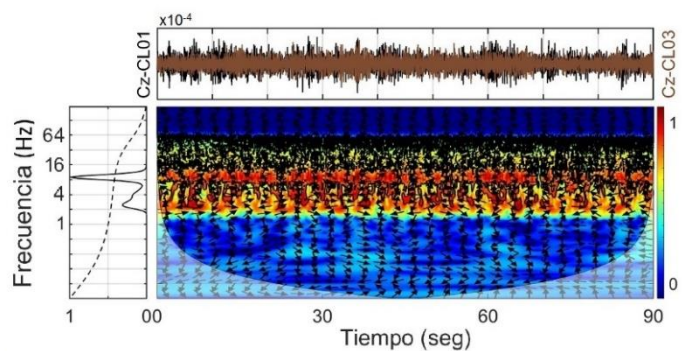


Figura 30. XWT de las señales de los canales Cz de dos mujeres control <60 años. Señales originales (panel superior), PWS cruzado (panel central), GWS (panel izquierdo).

principal y significativo en el rango de frecuencias de la onda α , indicando que en las dos señales cruzadas esta frecuencia es compartida. En el PWS la potencia de la onda α resalta sus altos niveles y su variabilidad temporal. Sobre el PWS se observan flechas negras que simbolizan la fase instantánea en la que se encuentran las dos señales. En este ejemplo, la relación de fase en la mayor parte del tiempo analizado es compleja.

2.2.4 Matrices del CWA. Una vez obtenidos los elementos cruzados de cada grupo se formaron las matrices del CWA para los grupos controles y los grupos con diagnóstico de EP, siendo los elementos de cada matriz las XWT obtenidas de las combinaciones sus miembros. Dado que las matrices del CWA son también matrices cuadradas simétricas, no se consideraron los elementos por debajo de la diagonal principal para la construcción de los perfiles *wavelet* globales, ni los elementos de la diagonal, ya que éstos no forman parte del análisis.

2.2.5 Perfiles *Wavelet* Globales. Para la construcción de los perfiles *wavelet* globales se extrajo la información de los GWS de los elementos superiores de las matrices del CWA de cada grupo y se obtuvo la información *wavelet* global por canal aplicando la media aritmética de las curvas *wavelet* globales de

cada combinación. Así, se construyó una matriz para cada grupo con 21 series de tiempo cada una, correspondientes a los 21 canales electroencefalográficos utilizados en la investigación. Con la información de estas últimas matrices se construyeron cuatro perfiles *wavelet* globales para cada grupo:

- 1) Perfil de curvas *wavelet* globales, fue generado graficando las 21 curvas *wavelet* globales promedio por canal obtenidas para cada grupo, así como la curva *wavelet* global promedio de estas curvas. Este perfil se utilizó para revelar el nivel de potencia de cada onda cerebral por canal y para resaltar la onda u ondas cerebrales características de cada grupo.
- 2) Perfil de frecuencias principales, fue construido utilizando el valor de frecuencia con la potencia más alta observada en las curvas *wavelet* globales promedio por canal. Se construyó para revelar la onda cerebral más representativa en el grupo, sus valores de frecuencia y su distribución.
- 3) Perfil de anomalías de potencia, fue obtenido al cuantificar el área bajo la curva de las 21 curvas *wavelet* globales promedio de cada grupo. Se muestra en gráficos de barra por canal en términos del valor Z y revela la relación de potencia por canal de las cinco ondas cerebrales. En este perfil, los valores de potencia positivos indican un incremento de potencia en el canal respecto al valor promedio y valores negativos indican un decremento de potencia en el canal respecto a este valor. Una regresión lineal fue aplicada sobre el perfil para cuantificar el gradiente de potencia anteroposterior por grupo.
- 4) Perfil de potencia por onda cerebral, fue generado con los valores de potencia promedio de las 21 curvas *wavelet* globales limitadas por los rangos de frecuencia de cada onda cerebral. Este perfil se presenta en gráficos de barra con los errores estándar indicados.

La primera aplicación del análisis de covarianza *wavelet* tal y como se ha descrito hasta el momento en esta tesis se realizó en los datos de los hombres, haciendo la comparación entre clínicamente sanos y con diagnóstico de EP. Esta parte de la investigación puede ser revisada en el APÉNDICE de esta tesis, en donde se muestra el artículo de investigación publicado en la revista *Applied Sciences* en el año 2021 y que se tituló *Use of Covariance Analysis in Electroencephalogram Reveals Abnormalities in Parkinson's Disease*.

2.2.6 Análisis estadísticos. Los resultados de los perfiles *wavelet* globales obtenidos para cada grupo mediante el CWA fueron comparados por condición (CL vs EP), sexo (H vs M) y edad (<60 años vs >60 años). La comparación por métodos estadísticos se realizó únicamente entre los resultados de las curvas *wavelet* globales promedio, los valores de potencia por onda cerebral y los valores de la regresión lineal obtenida en los gradientes de potencia anteroposterior.

La morfología de las curvas *wavelet* globales promedio fue contrastada con coeficientes de correlación de Pearson utilizando un nivel de significancia del 95%, mientras que la onda cerebral principal de cada grupo obtenida en estas curvas fue comparada de acuerdo con sus valores de frecuencia y potencia. El coeficiente de correlación de Pearson proporcionó valores relacionados con la similitud de las curvas,

indicando si la actividad cerebral de las cinco ondas cerebrales oscilaba de manera similar o contrastante entre los grupos.

Para evaluar los valores de potencia por onda cerebral, se realizaron análisis de ANOVA a los valores de potencia promedio de cada onda cerebral, estos análisis determinaron si había diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupos comparados.

Los gradientes de potencia anteroposterior fueron comparados de acuerdo con sus valores de pendiente y de intersección al eje y. Las diferencias en pendiente dieron información acerca de la tasa de cambio entre las regiones cerebrales anteriores y posteriores de cada grupo, en donde una mayor pendiente significaba una mayor tasa de cambio. Los valores de intersección al eje y ofrecieron información sobre el rango de dispersión de potencia en unidades de desviación estándar correspondiente a la actividad cerebral de todos los canales electroencefalográficos de cada grupo.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software ©MATLAB R2019b (versión 9.7.0.1471314).

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

3.1 Perfiles de frecuencias principales. Los perfiles de frecuencias principales obtenidos para los grupos <60 años se muestran en la **Figura 31**. En los grupos M-CL (**Fig. 31A**) y M-EP (**Fig. 31B**) la onda cerebral representativa fue α , con valores de frecuencia de 8.99, 9.52 y 10.09 Hz. La diferencia en estos grupos se observó en la distribución de los valores de frecuencia en las zonas central y posterior. En el grupo H-CL (**Fig. 31C**) la onda cerebral característica fue α , pero con valores de frecuencia menores (8.01, 8.48, 8.99 y 9.52 Hz) a los observados en los grupos de mujeres y con diferente distribución. Los valores de frecuencia más bajos se acumularon en la zona anterior del hemisferio izquierdo. En el grupo H-EP (**Fig. 31D**) la onda cerebral distintiva fue δ con valores de frecuencia de 2.38 y 2.52 Hz. La frecuencia de 2.38 Hz se limitó a canales Fp y a canales periféricos de la zona posterior; la frecuencia de 2.52 Hz se observó ampliamente distribuida en zonas anteriores y posteriores.

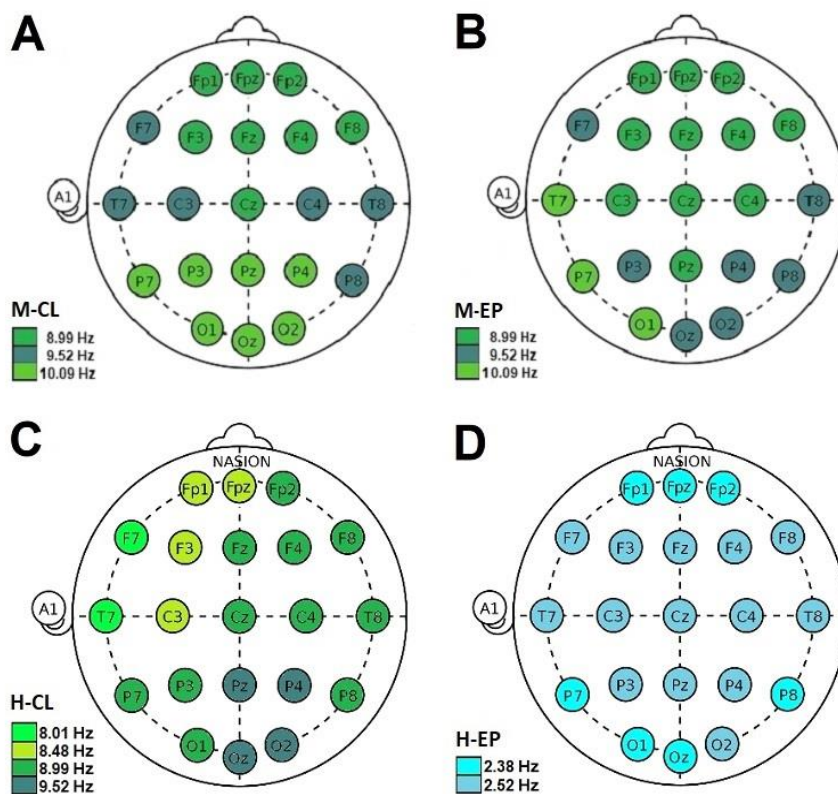


Figura 31. Perfiles de frecuencias principales para los grupos <60 años. **A.** Perfil del grupo de mujeres control. **B.** Perfil del grupo de mujeres con diagnóstico de EP. **C.** Perfil del grupo de hombres control. **D.** Perfil del grupo de hombres con diagnóstico de EP.

Los perfiles de frecuencias principales obtenidos para los grupos >60 años estudiados en esta investigación se muestran en la **Figura 32**. En el grupo M-CL (**Fig. 32A**) la onda cerebral característica fue α , con valores de frecuencia de 8.48 y 8.99 Hz. La frecuencia de 8.48 Hz se limitó a la región frontal y la frecuencia de 8.99 Hz a la región posterior. En el grupo M-EP (**Fig. 32B**) la onda cerebral principal

fue δ , con valores de frecuencia de 2.38, 2.52 y 2.67 Hz. Las frecuencias de 2.38 y 2.52 Hz se ubicaron principalmente en la periferia de la zona anterior y la frecuencia de 2.67 Hz se localizó principalmente en la zona posterior y central. Curiosamente en este grupo se observó una frecuencia α de 8.99 Hz en el canal P8. En el grupo H-CL (Fig. 32C) la zona frontal presentó una onda cerebral δ principal con valores de frecuencia de 2.38 y 2.52 Hz, siendo la primera la más representativa. La zona central y posterior presentó una onda cerebral principal α , con valores de frecuencia de 8.99 y 9.52 Hz. La frecuencia de 9.52 Hz se observó principalmente en la zona parietal, mientras la frecuencia de 8.99 Hz se observó dispersa. En el grupo H-EP (Fig. 32D) la onda cerebral más representativa fue δ , con valores de frecuencia de 2.38 y 2.52 Hz. La frecuencia de 2.38 Hz se presentó solo en los canales F7, Fp2 y T8. La frecuencia de 2.52 Hz se observó principalmente distribuida en la región central y posterior. Valores de frecuencia de la onda cerebral θ (4.24, 6.36, 6.73 y 7.13 Hz) también fueron observados en este grupo. Estas frecuencias se presentaron en la zona frontal, lateral izquierda y posterior derecha, y se limitaron a uno o dos canales.

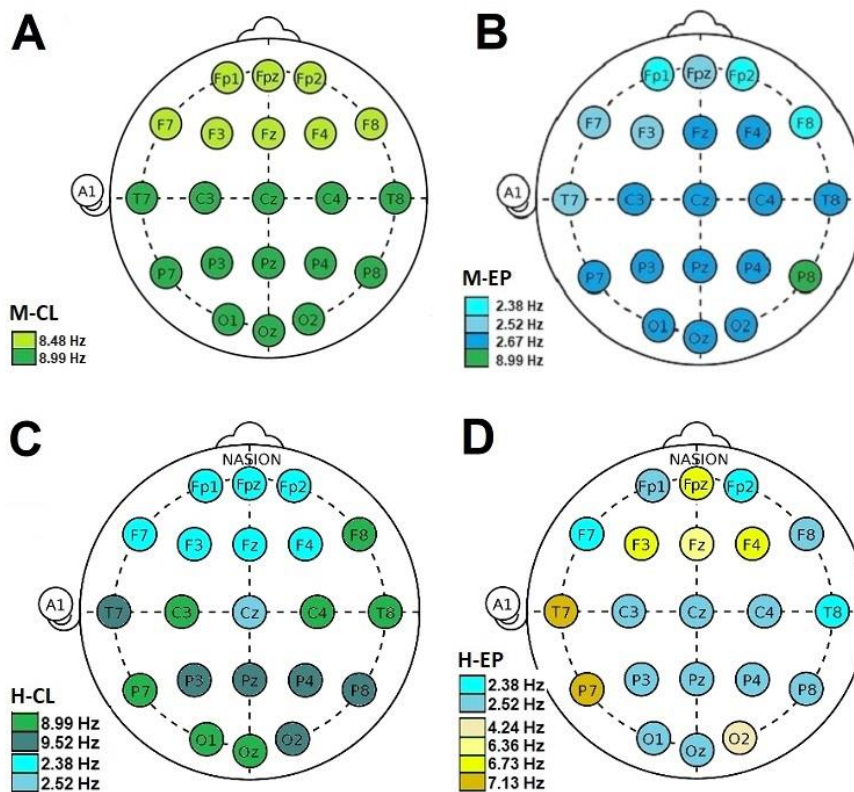


Figura 32. Perfiles de frecuencias principales para los grupos >60 años. **A.** Perfil del grupo de mujeres control. **B.** Perfil del grupo de mujeres con diagnóstico de EP. **C.** Perfil del grupo de hombres control. **D.** Perfil del grupo de hombres con diagnóstico de EP.

3.2 Perfiles de curvas *wavelet* globales y perfiles de potencia por onda cerebral. Los perfiles de curvas *wavelet* globales y de potencia por onda cerebral para los grupos <60 años se muestran en la Figura 33. En la Figura 33A se muestran las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos H-CL y M-CL, indicando para ambos una onda principal α y una onda secundaria δ . Morfológicamente las

curvas se observaron similares y presentaron un coeficiente de correlación de Pearson de 0.82, sin embargo, los análisis ANOVA de los perfiles de potencia por onda cerebral de estos grupos (Fig. 33B) indicaron diferencias significativas en cuatro de las cinco ondas: δ ($F=9.04$, $prob>F=4.5 \times 10^{-3}$), α ($F=89.35$, $prob>F=9.5 \times 10^{-12}$), β ($F=18.77$, $prob>F=9.6 \times 10^{-5}$), and γ ($F=12.35$, $prob>F=1.1 \times 10^{-3}$). En estos perfiles también se observa que el valor de potencia es significativamente mayor para los hombres en las ondas α , β y γ , y significativamente menor en la onda δ , en comparación con las mujeres. En la Figura 33C se muestran las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos H-EP y M-EP. La curva de los hombres muestra una onda principal δ y una onda secundaria α , mientras que la curva de las mujeres presenta una morfología contraria, con una onda principal α y una onda secundaria δ . Para estas curvas el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.38. Los análisis ANOVA de los perfiles de potencia por onda cerebral de estos grupos (Fig. 33D) mostraron diferencias significativas en las ondas δ ($F=178.66$, $prob>F=2.4 \times 10^{-16}$), θ ($F=4.17$, $prob>F=0.04$), α ($F=217.89$, $prob>F=8.82 \times 10^{-18}$) and β ($F=15.46$, $prob>F=3 \times 10^{-4}$). De acuerdo con estos perfiles los hombres tienen significativamente mayor potencia en la onda δ que las mujeres, mientras las mujeres tienen significativamente mayor potencia que los hombres en las ondas θ , α y β .

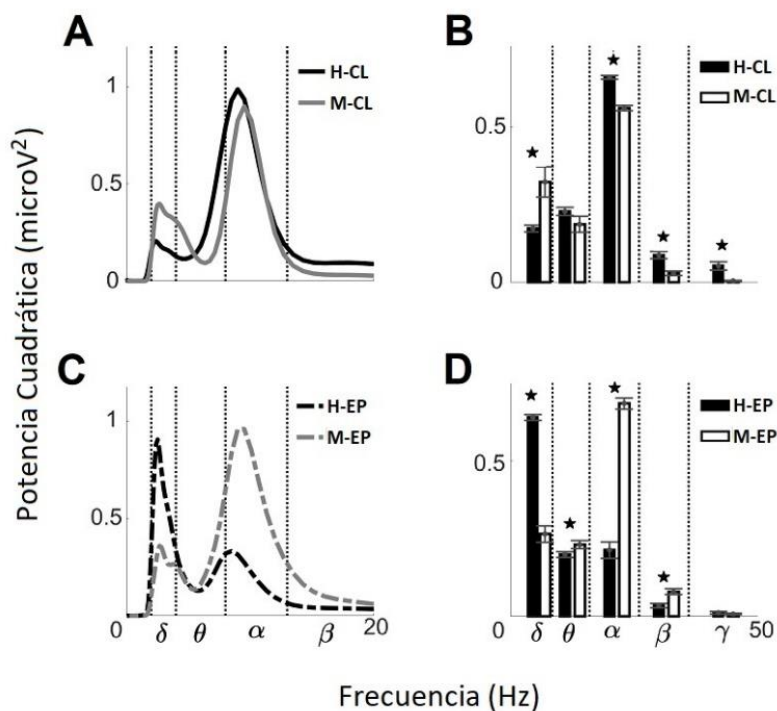


Figura 33. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de grupos <60 años. A. Curvas *wavelet* globales promedio de grupos control, hombres y mujeres. B. Perfiles de potencia por onda cerebral de grupos control, hombres y mujeres. C. Curvas *wavelet* globales promedio de hombres y mujeres con diagnóstico de EP. D. Perfiles de potencia por onda cerebral de hombres y mujeres con diagnóstico de EP. (*) = Diferencias estadísticamente significativas.

Los perfiles de curvas *wavelet* globales y de potencia por onda cerebral para los grupos >60 años se muestran en la Figura 34. En la Figura 34A se presentan las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos H-CL y M-CL. Las morfologías de las curvas se observaron similares en ambos sexos y presentaron un coeficiente de correlación de Pearson de 0.87. En la curva de los hombres las ondas δ y

α se observaron con potencia similar, mientras que en la curva de las mujeres la onda α se observó principal y la onda δ secundaria. Los análisis ANOVA de los perfiles de potencia por onda cerebral de estos grupos (Fig. 34B) indicaron que existen diferencias significativas en las ondas δ ($F=41.98$, $prob>F=1.00 \times 10^{-07}$), θ ($F=5.93$, $prob>F=0.01$), β ($F=21.01$, $prob>F=4.4 \times 10^{-05}$) and γ ($F=7.02$, $prob>F=0.01$); y que la potencia es mayor en todas ellas para los hombres en comparación con las mujeres. En la Figura 34C se observan las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos H-EP y M-EP. Ambas curvas presentan una onda principal δ , pero difieren en la onda secundaria, la cual es θ en la curva de los hombres y α en la curva de las mujeres. El coeficiente de correlación de Pearson para estas curvas fue de 0.84. Los análisis ANOVA de los perfiles de potencia por onda cerebral para estos grupos (Fig. 34D) indicaron que hay diferencias significativas entre los sexos en las ondas δ ($F=12.79$, $prob>F=9 \times 10^{-4}$), θ ($F=137.75$, $prob>F=1.56 \times 10^{-14}$), β ($F=22.17$, $prob>F=2.9 \times 10^{-5}$) and γ ($F=5.61$, $prob>F=2.2 \times 10^{-2}$), que la potencia es significativamente mayor para las mujeres en las ondas δ , β y γ en comparación con los hombres y, que la potencia es mayor en los hombres en la onda θ .

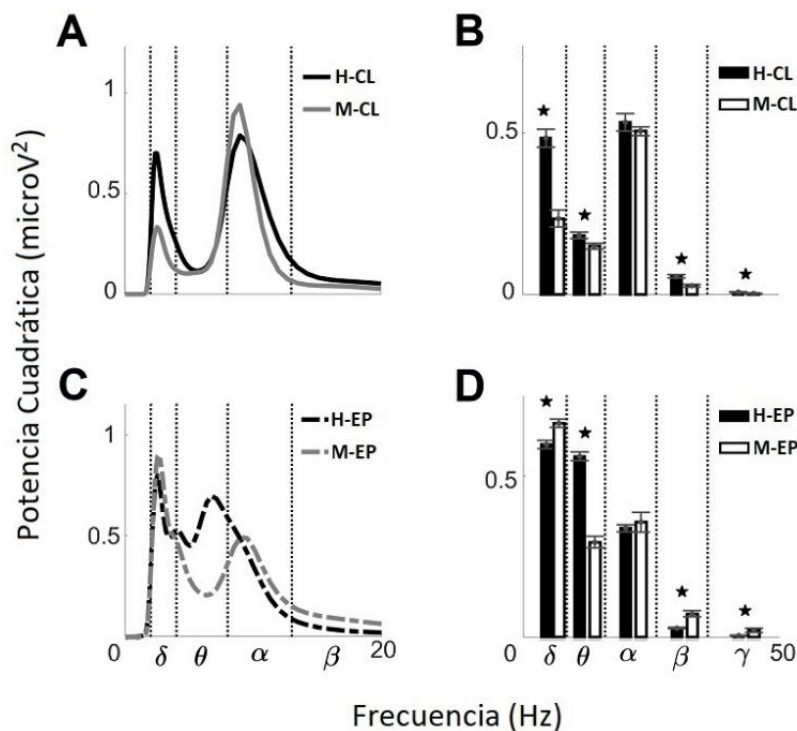


Figura 34. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de grupos >60 años. A. Curvas *wavelet* globales promedio de grupos control, hombres y mujeres. B. Perfiles de potencia por onda cerebral de grupos control, hombres y mujeres. C. Curvas *wavelet* globales promedio de hombres y mujeres con diagnóstico de EP. D. Perfiles de potencia por onda cerebral de hombres y mujeres con diagnóstico de EP. (*) = Diferencias estadísticamente significativas.

3.3 Perfiles de anomalías de potencia y gradientes de potencia anteroposterior. Los perfiles de anomalías de potencia obtenidos para los grupos analizados se muestran en la Figura 35. En cada perfil se observan las anomalías de potencia positivas (barras negras) y negativas (barras grises) indicando los valores de potencia total de las cinco ondas cerebrales por encima y por debajo del valor promedio para cada canal electroencefalográfico analizado en esta investigación.

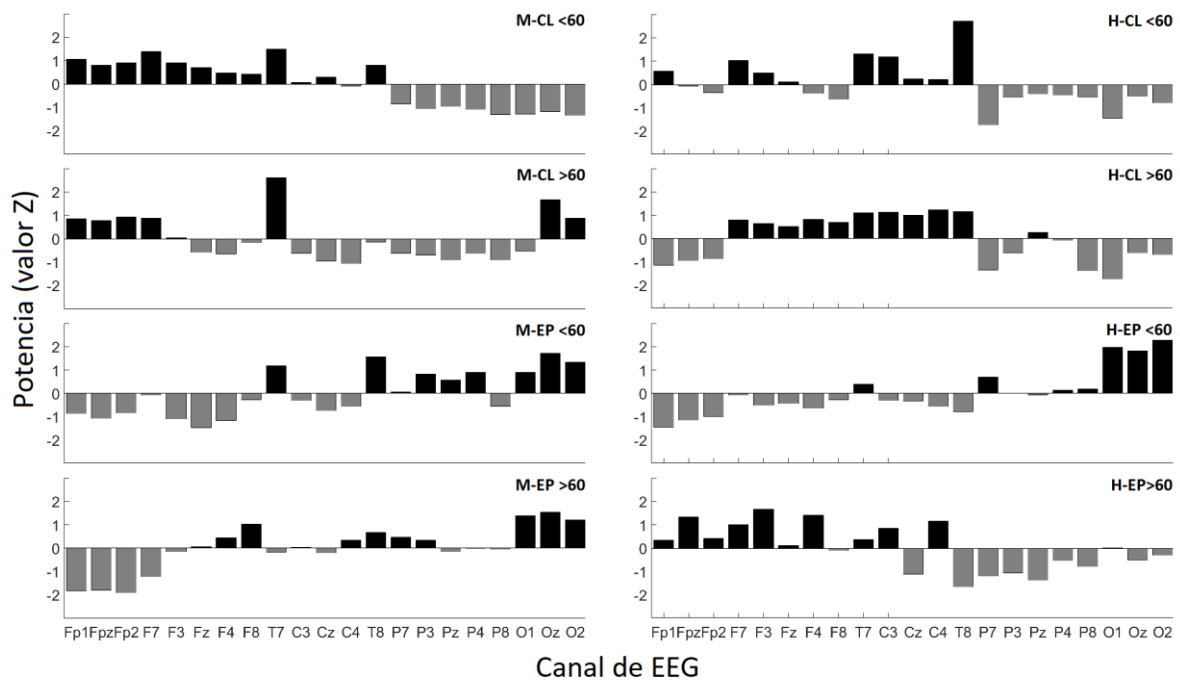


Figura 35. Perfiles de anomalías de potencia de los grupos analizados. M = mujeres; H = hombres; CL = controles; EP = Diagnosticados con EP; <60 = menores de 60 años; >60 = mayores de 60 años.

La distribución de las anomalías de potencia por canal de cada grupo se desglosa en la [Tabla 1](#). En el grupo M-CL<60 las anomalías positivas se concentraron en los canales Fp, F y T, mientras que las negativas en los canales P y O; la región de los canales C presentó ambos tipos de anomalías. En el grupo H-CL<60 las anomalías positivas se observaron en los canales T y C, mientras que las negativas en los canales P y O; las regiones de los canales Fp y F presentaron ambos tipos de anomalías. El grupo M-CL>60 presentó anomalías positivas en los canales Fp y negativas en los canales C y P; en las regiones de los canales F, T y O se observaron ambos tipos de anomalías. El grupo H-CL>60 mostró anomalías positivas en los canales F, T y C, y anomalías negativas en los canales Fp y O; la región de los canales P presentó ambos tipos de anomalías.

En el grupo M-EP<60 se observaron anomalías positivas en los canales T y O, y anomalías negativas en los canales Fp, F y C; la región de los canales P presentó ambos tipos de anomalías. El grupo H-EP<60 mostró anomalías positivas en los canales O y anomalías negativas en los canales Fp, F y C; las regiones de los canales T y P presentaron anomalías tanto positivas como negativas. El grupo M-EP>60 presentó anomalías positivas en los canales O y anomalías negativas en los canales Fp; las regiones de los canales F, C, T y P mostraron ambos tipos de anomalías. En el grupo H-EP>60 se observaron anomalías positivas en los canales Fp y anomalías negativas en los canales P; en las regiones de los canales F, T, C y O se observaron ambos tipos de anomalías.

Tabla 1. Distribución de las anomalías de potencia por canal para cada uno de los grupos estudiados.

| Grupo | M-CL<60 | | H-CL<60 | | M-CL>60 | | H-CL>60 | | M-EP<60 | | H-EP<60 | | M-EP>60 | | H-EP>60 | |
|-----------------------|---------|----|---------|-----|---------|----|---------|----|---------|----|---------|----|---------|----|---------|----|
| | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| Anomalías de Potencia | Fp | C4 | Fp1 | Fpz | Fp | Fz | F | Fp | T | Fp | T7 | Fp | Fz | Fp | Fp | F8 |
| | F | P | F7 | Fp2 | F7 | F4 | T | P7 | P7 | F | P7 | F | F4 | F7 | F7 | Cz |
| | C3 | O | F3 | F4 | F3 | F8 | C | P3 | P3 | C | P3 | C | F8 | F3 | F3 | T8 |
| | Cz | | Fz | F8 | T7 | T8 | Pz | P4 | Pz | P8 | P4 | T8 | C3 | T7 | Fz | P |
| | T | | T | P | Oz | C | | P8 | P4 | | P8 | Pz | C4 | Cz | F4 | Oz |
| Canales | | | C | O | O2 | P | | O | O | | O | | T8 | Pz | T7 | O2 |
| | | | | | | O1 | | | | | | | P7 | P4 | C3 | |
| | | | | | | | | | | | | | P3 | P8 | C4 | |
| | | | | | | | | | | | | | O | | O1 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

M = mujeres; H = hombres; CL = controles; EP = Enfermedad de Parkinson; <60 = menores de 60 años; >60 = mayores de 60 años; + = positivas; - = negativas; Fp = Frontopolares; F = Frontales; C = Centrales; T = Temporales; P = Parietales; O = Occipitales.

En la **Figura 36** se muestran las regresiones lineales de los perfiles de anomalías de potencia de cada grupo con las que se construyeron los gradientes de potencia anteroposterior. La **Figura 36A** muestra los gradientes de los grupos H-CL<60 y M-CL<60; en ambos gradientes se observa una tendencia decreciente, pero con mayor pendiente e intersección al eje y en las mujeres (-0.14 y 1.6 SD) en comparación con los hombres (-0.06 y 0.69 SD), revelando una tasa de cambio mayor entre las regiones cerebrales anteriores y posteriores en las mujeres, así como un mayor rango de fluctuación de potencia. La **Figura 36B** presenta los gradientes de los grupos H-CL>60 y M-CL>60; ambos gradientes muestran una tendencia decreciente con similar valor de pendiente e intersección al eje y (hombres = -0.04 y 0.46 SD; mujeres = -0.03 y 0.42 SD). Los resultados anteriores mostraron una conducta similar en la tasa de cambio entre las regiones cerebrales anteriores y posteriores y oscilaciones en potencia menores a 1 SD para ambos grupos. En la **Figura 36C** se presentan los gradientes de los grupos H-EP<60 y M-EP<60; en ambos gradientes se observa una tendencia creciente con casi los mismos valores de pendiente e intersección al eje y (hombres = 0.13 y -1.4 SD, mujeres = 0.12 y -1.3 SD), indicando casi las mismas tasas de cambio entre las regiones cerebrales anterior y posterior para ambos grupos, así como oscilaciones de potencia de ≈ 2.8 SD. En la **Figura 36D** se observan los gradientes de los grupos H-EP>60 y M-EP>60; el gradiente para el grupo de mujeres se observa creciente, mientras que para el grupo de hombres decreciente. Las pendientes para este grupo se observaron con valores similares pero opuestos (hombres = -0.10, mujeres = 0.12), mientras que la intersección al eje y fue menor para los hombres (1.1 SD) en comparación con las mujeres (-1.4), tanto que el gradiente de potencia osciló alrededor de 2.2 SD para los hombres y 2.8 SD para las mujeres.

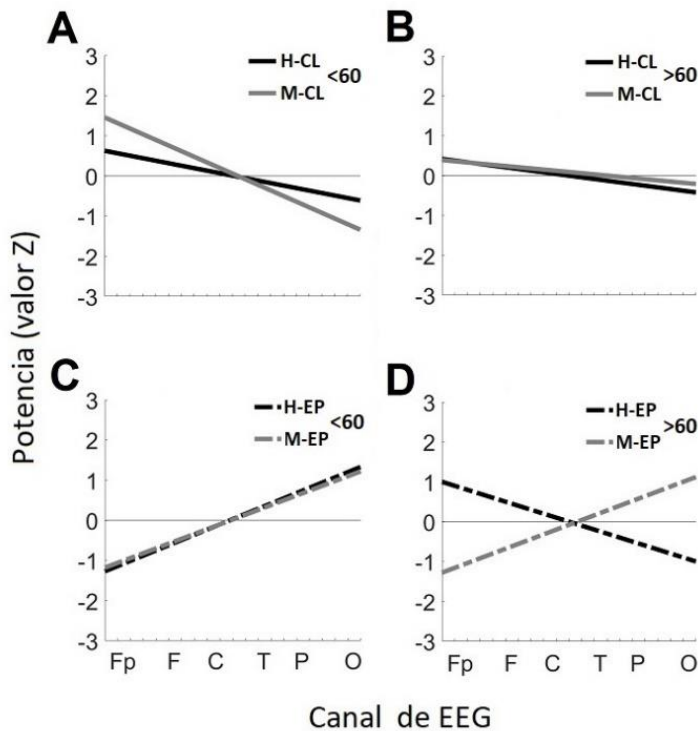


Figura 36. Gradientes de potencia anteroposterior resultantes de los perfiles de anomalías de potencia. **A.** Gradientes de hombres y mujeres controles <60 años. **B.** Gradientes de hombres y mujeres controles >60 años. **C.** Gradientes de hombres y mujeres con diagnóstico de EP <60 años. **D.** Gradientes de hombres y mujeres con diagnóstico de EP >60 años.

3.4 Casos de interés obtenidos en los grupos de mujeres controles <60 y >60 años fuera de los perfiles *wavelet* globales. Durante la realización de la investigación se identificaron dos casos de interés en los grupos de mujeres control. Ambos datos electroencefalográficos fueron obtenidos de voluntarias consideradas clínicamente sanas sin síntomas relacionados a la EP, sin embargo, de acuerdo con el análisis realizado, ambas podrían estar potencialmente en el estado prodromal de una enfermedad neurológica o en una condición diferente al estado de reposo con ojos cerrados al momento de la adquisición de los datos. En la **Figura 37** se muestran los perfiles de frecuencias principales de ambas voluntarias. El perfil de la voluntaria del grupo CL<60 (**Fig. 37A**) muestra a δ como onda cerebral característica con valores de frecuencia de 2.12, 2.24, 2.38, 2.52, 2.67, 2.83 y 3.00 Hz. La frecuencia de 2.12 Hz se observó solo en el canal O2, la de 2.24 Hz en el canal Pz, la de 2.67 Hz en el canal C4 y la de 3.00 Hz en el canal C3. La frecuencia de 2.38 Hz se identificó en los canales F7 y Fp1, la de 2.52 Hz en los canales Fpz, Fp2, F4, F8 y T8, y la de 2.83 Hz en los canales F3, Fz, T7, Cz, O1 y Oz. En este perfil también se observa a α como onda cerebral secundaria con valores de frecuencia de 11.33 y 12.00 Hz. La frecuencia de 11.33 Hz se identificó en los canales P7 y P8, y la de 12.00 Hz en los canales P3 y P4. En el perfil de la voluntaria del grupo CL>60 (**Fig. 37B**) se identificó la onda cerebral α como principal, con valores de frecuencia de 8.01 y 8.48 Hz. La frecuencia de 8.01 Hz se localizó en todos los canales del lóbulo izquierdo, excepto en el canal Fp1, y en los canales C4 y T8 del lóbulo derecho. La frecuencia de 8.48 Hz se observó en los canales anteriores Fp1, Fpz, F4 y F8. Además de la onda cerebral

α se identificaron en esta voluntaria frecuencias de las ondas cerebrales δ y θ con valores de frecuencia de 2.52 y 2.67 Hz y de 7.56 Hz, respectivamente.

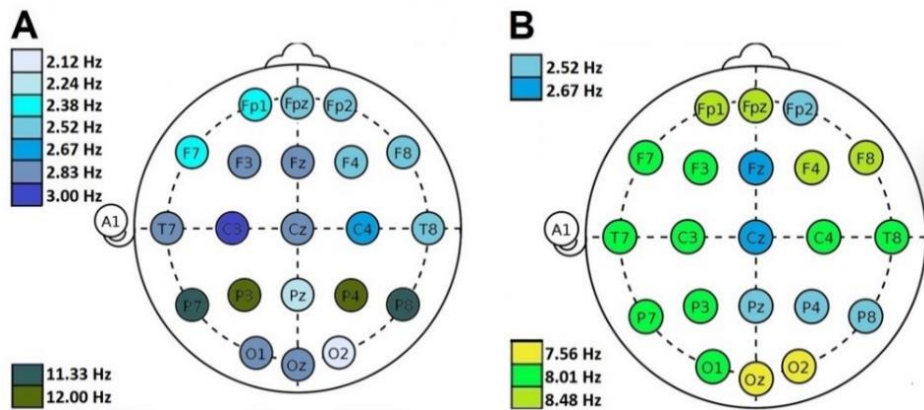


Figura 37. Perfiles de frecuencias principales de los casos de interés. **A.** Perfil de mujer control <60 años. **B.** Perfil de mujer control >60 años.

Los resultados de los perfiles de curvas *wavelet* globales y de potencia por onda cerebral de los dos casos de interés se presentan en la **Figura 38**. En la **Figura 38A** se presenta la curva *wavelet* global promedio de la voluntaria del grupo CL<60 indicando una onda principal δ y una onda secundaria α . En la **Figura 38B** se representa el perfil de potencia por onda cerebral, en el cual se observa con mayor potencia la onda δ , seguida de las ondas α y θ . En la **Figura 38C** se observa la curva *wavelet* global promedio de la voluntaria del grupo CL>60, en este perfil se identifica una onda principal en el límite de las ondas θ y α y una onda secundaria δ . La **Figura 38D** representa el perfil de potencia por onda cerebral de la misma voluntaria indicando con mayor potencia a la onda α , seguida de las ondas δ y θ .

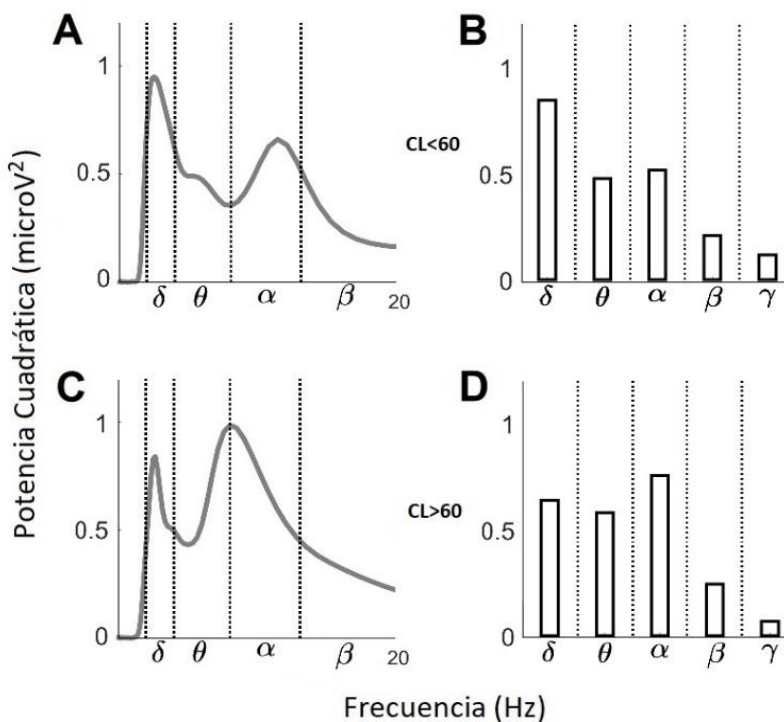


Figura 38. Curvas *wavelet* globales promedio y perfiles de potencia por onda cerebral de los casos de interés. **A.** Curva *wavelet* global promedio de mujer control <60 años. **B.** Perfil de potencia por onda cerebral de mujer control <60 años. **C.** Curva *wavelet* global promedio de mujer control >60 años. **D.** Perfil de potencia por onda cerebral de mujer control >60 años.

Finalmente, en la **Figura 39** se muestran los perfiles de anomalías de potencia y los gradientes de potencia anteroposterior de los dos casos de interés. En la **Figura 39A** se observa el perfil de anomalías de potencia del caso de interés del grupo CL<60 indicando anomalías de potencia positivas para los canales F7, F3, F4, T, C3, C4, P7, Pz y O, y anomalías de potencia negativas para los canales Fp, Fz, F8, Cz, P3, P4 y P8. La **Figura 39B** representa el gradiente de potencia anteroposterior de la misma mujer, señalando una tendencia de potencia creciente. La **Figura 39C** muestra el perfil de anomalías de potencia del caso de interés del grupo CL>60; en este perfil se observan anomalías positivas en los canales Fp, F3, F, F4, Cz, C4 y T8, y anomalías negativas en los canales F7, F8, T7, C3, P y O. La **Figura 39D** corresponde al gradiente de potencia anteroposterior de la mujer señalada anteriormente, en donde se observa una tendencia de potencia decreciente.

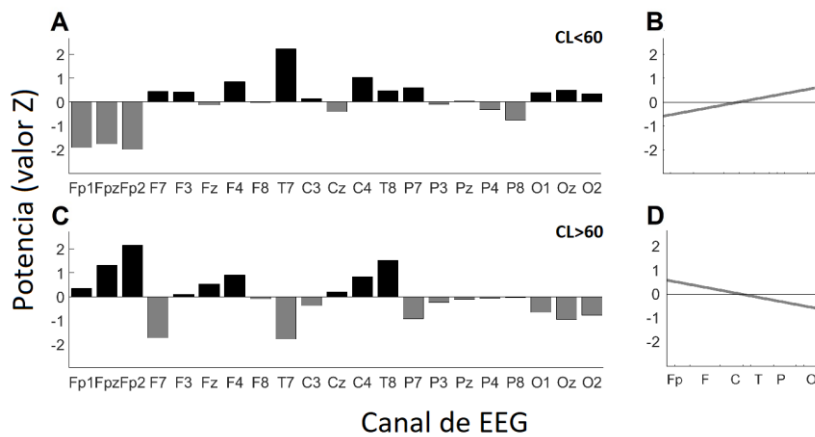


Figura 39. Perfiles de anomalías de potencia y gradientes de potencia anteroposterior de los casos de interés. **A.** Perfil de anomalías de potencia de mujer control <60 años. **B.** Gradiente de mujer control <60 años. **C.** Perfil de anomalías de potencia de mujer >60 años. **D.** Gradiente de mujer control >60 años.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

En esta investigación se estudiaron con el CWA datos electroencefalográficos en estado de reposo con ojos cerrados obtenidos retrospectivamente de voluntarios en condiciones clínicamente sanas y con diagnóstico de EP. El CWA aplicado a los datos ofreció información detallada de éstos en valores de frecuencia, tiempo y potencia cuando las cinco ondas cerebrales fueron analizadas simultáneamente; revelando así la influencia de una sobre otra. Los resultados obtenidos en la investigación fueron comparados por condición (CL vs EP), sexo (H vs M) y edad (<60 años vs >60 años).

4.1 Diferencias relacionadas al sexo entre grupos control y grupos con diagnóstico de EP <60 años.

Los perfiles de frecuencias principales y las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos control para ambos sexos mostraron actividad cerebral principal en las ondas α y δ . Anteriormente, la onda α se había observado dominante en el estado de reposo con ojos cerrados de personas de mediana edad clínicamente sanas [147]. En los resultados de esta investigación, además se muestra que la predominancia de la onda α se relaciona estrechamente con la actividad de la onda δ . Desde el punto de vista funcional, las ondas α y δ en estado de reposo con ojos cerrados se han relacionado con la comunicación funcional de las células corticales y con la inhibición de sus proyecciones hacia estructuras del cerebro medio [148]. Al analizar simultáneamente las cinco ondas cerebrales (de 2 a 50 Hz) con el CWA y obtener el perfil de potencia por onda cerebral se observó mayor potencia en las ondas α , β y γ en los hombres en comparación con las mujeres y menor potencia en la onda δ . Para frecuencias θ_2 (6 – 8 Hz) y mayores (α_1 , α_2 , β_1 y β_2) nuestras observaciones fueron opuestas a las reportadas previamente [149] pero para frecuencias θ_1 (4 – 6 Hz) y menores (δ) se obtuvieron los mismos resultados previamente descritos [149]. Lo anterior indica que, de acuerdo con el CWA, las potencias fueron más altas para los hombres en frecuencias superiores a 6 Hz y solo más altas en las mujeres en frecuencias menores a 6 Hz. La discrepancia de los resultados obtenidos en esta parte de la investigación con publicaciones anteriores se relacionó con las diferencias en los rangos de edad analizados en cada una, ya que en ésta se consideraron datos electroencefalográficos de voluntarios controles entre 40 y 60 años (grupos <60 años), mientras un rango de edad más amplio, de 20 a 70 años, fue analizado en otras investigaciones [149]. Es relevante en este tipo de estudios considerar las diferencias en la actividad cerebral de acuerdo con la edad [150]. El CWA implementado en esta investigación permitió obtener resultados claros sobre el comportamiento de la onda γ en el estado de reposo con ojos cerrados. Desafortunadamente, no se encontraron resultados equivalentes en otras investigaciones para compararlos, dado que esta onda no es considerada para ser detectada en este estado fisiológico, ni en condiciones clínicamente sanas ni en electroencefalografía cuantificada en la EP. Los perfiles de anomalías de potencia y sus correspondientes gradientes de potencia anteroposterior mostraron en los

grupos control una tasa de cambio y un rango de dispersión de potencia mayor en las mujeres que en los hombres, sugiriendo mayores diferencias de la actividad cerebral entre las regiones anteriores y posteriores. A pesar de que no se encontraron estudios para comparar uno a uno los resultados de los gradientes de potencia obtenidos en la investigación, nuestros resultados confirman previas observaciones relacionadas con diferencias de potencia entre las regiones cerebrales [151].

Los perfiles de frecuencias principales y las curvas *wavelet* globales promedio de los grupos con diagnóstico de EP mostraron actividad cerebral principal en la onda α para las mujeres, como en las mujeres controles, y actividad cerebral principal en la onda δ para los hombres, contrario a los hombres controles. Las diferencias encontradas en estos perfiles se relacionaron con la variabilidad de síntomas previamente descritos para hombres y mujeres con EP [152]. La presencia de bajas frecuencias (oscilaciones δ) en la actividad cerebral de los hombres con diagnóstico de EP se relacionó con el inicio adelantado (comparado con las mujeres) de los síntomas motores, sumado a la presencia de los síntomas no motores característicos de la enfermedad [152]. La actividad cerebral conservada en las mujeres con diagnóstico de EP, evidenciada en su curva *wavelet* global promedio, indicó signos de menor daño funcional en las capas corticales y en las estructuras talámicas ligadas a la vía motora [148]. Por otro lado, el incremento de la potencia de la onda α de este mismo grupo, observado en el perfil de potencia por onda cerebral, se relacionó con los efectos de la ingesta de Levodopa, la cual ha sido asociada con efectos directos sobre la actividad de la onda α [153]. Es importante considerar lo anterior, dado que los datos electroencefalográficos de los grupos con diagnóstico de EP utilizados en esta investigación fueron adquiridos bajo medicación con Levodopa. En los grupos con diagnóstico de EP, los perfiles de anomalías de potencia mostraron resultados contrarios a sus respectivos controles; esto influyó en sus correspondientes gradientes de potencia anteroposterior, los cuales se observaron invertidos en pendiente (de decreciente a creciente). Interesantemente y a pesar de no tener perfiles de anomalías de potencia iguales, los gradientes de potencia anteroposterior resultantes para ambos sexos tuvieron casi igual pendiente e intersección al eje y . Esta última característica debe ser cuidadosamente interpretada ya que los gradientes de potencia anteroposterior solamente están señalando que las bajas potencias de las regiones anteriores (canales Fp y F) cambian con una tasa equivalente y están dentro de un rango de potencia similar en relación con las altas potencias de las regiones posteriores (canales O). Los canales centrales, temporales y parietales no son detallados y éstos pueden tener potencias similares o contrarias dentro de los grupos. En este sentido, los perfiles de anomalías de potencia de los hombres con diagnóstico de EP muestran potencias más bajas que las mujeres en los canales temporales y parietales. Los resultados antes señalados indican claramente una inversión de los gradientes de potencia anteroposterior en los grupos con diagnóstico de EP, pero con afectaciones diferenciales en las regiones cerebrales entre los sexos causadas por la enfermedad. Confirmación de lo anterior se observa en el perfil de potencia por onda cerebral del grupo de mujeres en donde existe un incremento de la potencia

de la onda cerebral θ , la cual se relaciona con afectaciones en el estado de ánimo (síntoma no motor de la EP) que son consideradas peores en este grupo en etapas tempranas de la enfermedad [152].

4.2 Diferencias relacionadas al sexo entre grupos control y grupos con diagnóstico de EP >60 años.

En los grupos control, los perfiles de frecuencias principales y las curvas *wavelet* globales promedio señalaron que la actividad cerebral permanece principalmente en las ondas α y δ . La onda α dominante encontrada en nuestros resultados confirmó lo previamente observado en un grupo envejecido [147]. La presencia de la onda δ fue nuevamente un detalle adicional de la actividad cerebral encontrada con el CWA. Sobre la actividad cerebral de los grupos controles >60 años, también fue interesante observar en ambos sexos disminuciones en los valores de frecuencia de ambas ondas, principalmente en las zonas frontales, y disminuciones en el rango de dispersión de las frecuencias. En el caso particular de los hombres se identificó además un notable incremento de potencia en la onda δ . Estas últimas características fueron atribuidas a los cambios de la actividad cerebral propios del envejecimiento [147]. Los perfiles de potencia por onda cerebral mostraron valores más altos de potencia para los hombres en las ondas δ , θ , β y γ , mientras que la onda α no mostró diferencias estadísticamente significativas. Lo anterior refiere cierta permanencia de la actividad de la onda α y de la funcionalidad de sus circuitos celulares con el envejecimiento de manera similar en ambos sexos. Los incrementos de potencia de la onda δ fueron consistentes con lo descrito previamente para un grupo envejecido, donde fueron observadas potencias más altas para los hombres [147]. La potencia para α_2 (10 – 12.99 Hz) mostró también resultados similares a lo encontrado en otra investigación, pero para las otras ondas cerebrales las diferencias por sexo fueron contrarias [151]. Los contrastes entre los resultados de los perfiles de potencia por onda cerebral y previas investigaciones se atribuyeron al procedimiento utilizado para obtener los datos de los canales electroencefalográficos. Por ejemplo, en esta investigación la adquisición de los datos fue hecha por medio de un montaje monopolar, en un lugar de un montaje bipolar [147, 151]. Los perfiles de anomalías de potencia de los grupos controles >60 años mostraron notables diferencias entre ellos en todos los canales, sin embargo, ambos sexos presentaron gradientes decrecientes, como se observó en los grupos control <60 años. Interesantemente, los gradientes mostraron tasas de cambio (pendientes) y rangos de dispersión de potencia (intersecciones al eje y) casi iguales, indicando una relación similar entre las regiones anteriores y posteriores. En este sentido, es relevante mencionar que la relación entre las regiones anteriores (canales Fp) y posteriores (canales O) para las mujeres se basó en anomalías positivas, mientras que para los hombres se basó en anomalías negativas. Los resultados de los perfiles *wavelet* globales obtenidos para los grupos control >60 años evidenciaron cambios en la actividad cerebral con el envejecimiento y diferencias específicas entre los sexos. Un ejemplo claro es la modificación abrupta de la pendiente del gradiente de potencia anteroposterior de las mujeres >60 años, comparado con las mujeres control <60 años. Esta modificación se atribuyó a los cambios fisiológicos de las regiones frontales y occipitales asociadas con el

envejecimiento, tal como el deterioro cognitivo [154] y las alteraciones en la corteza visual primaria [155].

En los grupos con diagnóstico de EP >60 años, los perfiles de frecuencias principales y las curvas *wavelet* globales promedio mostraron que la actividad cerebral en las mujeres oscila principalmente en la onda δ y en los hombres en las ondas δ y θ , indicando un cambio total de la actividad con el envejecimiento y la enfermedad. Interesantemente, la curva *wavelet* global promedio de las mujeres se observó similar a la de los hombres con diagnóstico de EP <60 años, sugiriendo que las anomalías de la actividad cerebral observadas en los hombres en etapas tempranas de la enfermedad se correlacionan con los estados avanzados de la enfermedad en mujeres >60 años. Lo anterior confirma el conocido retraso de la aparición de ciertos síntomas en las mujeres. La curva *wavelet* global promedio de los hombres mostró una nueva morfología, no vista en ninguno de los grupos, indicando el progreso y la severidad de los síntomas motores y no motores en los hombres. Respecto a lo observado en los perfiles de potencia por onda cerebral, el notable incremento de potencia de la onda δ para ambos sexos y las modificaciones en las ondas θ y α fueron considerados señales claras de la enfermedad, ya que son modificaciones evidentes de acuerdo con los resultados de esta investigación del estado clínicamente sano. Los incrementos en potencia de la onda θ y los decrementos de potencia de la onda α diferentes en ambos sexos confirmó también la severidad de los síntomas motores y no motores en cada grupo y el avance diferido de la enfermedad observados clínicamente [148, 152]. Los resultados de los perfiles de anomalías de potencia y sus respectivos gradientes para el grupo con diagnóstico de EP >60 años, fueron interesantemente contrarios por sexo, confirmando nuevamente que existen diferentes modificaciones en la actividad cerebral con el envejecimiento y la enfermedad. El hecho de que el gradiente de potencia anteroposterior en los hombres fuera decreciente en lugar de creciente como en los otros grupos con diagnóstico de EP, fue atribuido al incremento de potencia de la onda θ y al decremento de potencia de las ondas más rápidas, lo cual expresa una relación de potencia entre las zonas anteriores y posteriores similar a la de los grupos control, pero bajo una nueva actividad cerebral basada en la onda θ en lugar de la onda α .

4.3 Casos de interés identificados en los grupos de mujeres CL <60 y >60 años. Durante la investigación, los resultados de los perfiles de frecuencias principales, la morfología de las curvas *wavelet* globales promedio, los perfiles de potencia por onda cerebral y los perfiles de anomalías de potencia de dos mujeres CL no correspondieron con ningún otro resultado obtenido, ni desde el punto de vista matemático ni fisiológico, a pesar de ser previamente clasificadas como clínicamente sanas. Por lo tanto, se consideraron como casos de interés. El interés principal de estos datos se centró en la posibilidad de que ambos pudieran indicar potencialmente el estado prodromal de alguna enfermedad neurológica o una condición diferente al estado de reposo con ojos cerrados al momento de la adquisición de los datos y que no había sido identificada previamente.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Desde 1932 los análisis de Fourier de datos electroencefalográficos han ofrecido información en frecuencia y potencia sobre el comportamiento de la actividad cerebral en condiciones saludables y patológicas. Sin embargo, aún hay mucha información temporal por descubrir que puede contribuir al esclarecimiento del funcionamiento cerebral en ambas condiciones.

Actualmente, los análisis estándar del EEG en diversos estados mentales sanos y patológicos y su uso como método de diagnóstico se encuentran rezagados, ya que los resultados de estos análisis no proporcionan suficiente información sobre la actividad cerebral para ser considerados una herramienta de rutina. Por lo tanto, es primordial ampliar el uso de herramientas matemáticas y analizar sus resultados en conjunto para obtener la mayor cantidad de información posible del EEG y poder realizar mejores interpretaciones de la actividad eléctrica cerebral a partir de su cuantificación.

El CWA es una herramienta espectral diseñada específicamente para analizar series de tiempo variables en frecuencia, amplitud y potencia. Su utilización en esta investigación reveló más información contenida en los registros electroencefalográficos que la tradicionalmente obtenida con un análisis de Fourier. El CWA ofreció la posibilidad de analizar las cinco ondas cerebrales en conjunto, lo cual permitió hacer observaciones cualitativas y cuantitativas de la influencia de una sobre otra y fue clave para generar los perfiles *wavelet* globales. Desde el punto de vista matemático, conservar la información de las cinco ondas es importante para evitar continuos procesos de filtrado o la segmentación de los datos en pequeños rangos de frecuencia, que son necesarios cuando las ondas se analizan individualmente, pero que las modifican una y otra vez. Desde el punto de vista fisiológico, evitar la separación de las cinco ondas incrementó la posibilidad de comprender procesos globales y acoplados que normalmente actúan en conjunto.

En esta investigación, el CWA destacó también el comportamiento temporal de las frecuencias contenidas en cada uno de los datos electroencefalográficos y resaltó diferencias y similitudes cuando éstas fueron comparadas con las de otros datos. La variabilidad temporal de las frecuencias resaltó dinámicas de “encendido” y “apagado” que destacaron la no estacionariedad de la actividad cerebral (como es esperado en los sistemas biológicos), dando la posibilidad de generar los espectros *wavelet* globales y en consecuencia los perfiles *wavelet* globales que caracterizaron a la actividad cerebral de una manera novedosa.

La aplicación del CWA a datos electroencefalográficos para identificar diferencias y/o similitudes entre un estado clínicamente sano y un estado con diagnóstico de EP, el sexo y la edad señaló:

- 1) Cambios de la actividad cerebral en frecuencia, potencia por canal y distribución de potencia anteroposterior, caracterizados principalmente por decrementos de la onda α e incrementos de la onda δ .

- 2) Alteraciones relacionadas a la progresión de la EP y al envejecimiento caracterizadas por un incremento de la onda θ , mayor en hombres que en mujeres.
- 3) Cambios drásticos en la actividad cerebral de hombres y cambios casi nulos en mujeres con reciente diagnóstico de la EP en comparación con sus controles; manifestados en los hombres por la inversión de potencias de las ondas α y δ .
- 4) Perfiles *wavelet* globales de mujeres con EP avanzada similares a los hombres con reciente diagnóstico, indicando un posible retraso de la neurodegeneración cortical en las mujeres.
- 5) Cambio total en la actividad cerebral de hombres con EP avanzada, caracterizada por la disminución drástica de actividad α normal y el incremento de actividad θ patológica.

El CWA también logró identificar cambios en la actividad cerebral de grupos controles relacionados al proceso de envejecimiento y alteraciones que podrían ser consideradas indicadoras de alguna patología neurológica o de un estado cerebral alterado no detectado clínicamente. Por lo tanto, se abre la posibilidad de utilizar el CWA no solo para estudiar alteraciones de la actividad cerebral en la EP, sino como una herramienta matemática conjunta con la técnica electroencefalográfica que sirva para conocer las particularidades de actividad cerebral en diversas condiciones clínicamente sanas y que sea útil para identificar sus cambios en la infancia, la adultez y el envejecimiento, e incluso sus diferencias por sexo. Si bien, los resultados de esta investigación no resuelven el problema de la EP ni proponen una cura, son evidencia clara de que existen afectaciones graves en la corteza frontal además de las afectaciones de la corteza motora, lo que señala un foco rojo para ser atendido y muestra la importancia de atender los síntomas no motores desde sus primeras manifestaciones. El diagnóstico en etapas premotoras podrá ayudar con el tratamiento oportuno e incluso podrá ser útil para retrasar el progreso de la enfermedad, el cual es acelerado una vez que se presentan los síntomas motores.

Conocer y establecer patrones comunes de actividad cerebral ayudará a identificar cambios de manera temprana que puedan estar señalando la presencia de alguna alteración, estos cambios podrán servir como biomarcadores y contribuirán al diagnóstico temprano y al tratamiento inmediato de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Es importante continuar considerando el desarrollo y la aplicación de nuevas herramientas matemáticas para cuantificar la información contenida en los registros electroencefalográficos, ya que esto abre nuevos panoramas para entender desde el punto de vista biomédico y matemático los procesos involucrados en su generación. Conociendo estos procesos podremos interpretar más acertadamente la relación entre el registro electroencefalográfico y el funcionamiento cerebral, comprender sus mecanismos celulares y moleculares e incluso entender los efectos que tienen las modificaciones del funcionamiento óptimo del sistema biológico o la presencia de ciertas patologías, aun cuando los síntomas no son evidentes como sucede en la fase premotora de la Enfermedad de Parkinson.

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

A pesar de la consideración exitosa de los resultados obtenidos en esta investigación, se reconocen sus limitaciones.

Para que la propuesta metodológica tenga la trascendencia deseada y el análisis estadístico poblacional sea significativo, así como las diferencias particulares por sexo y edad, se debe contar con un número mayor de datos tanto de voluntarios control como de voluntarios con diagnóstico de EP.

La disponibilidad de una base de datos electroencefalográficos amplia y abierta es primordial para el campo de la investigación en neurociencias. Sin embargo, ésta no ha sido considerada desde que en la práctica médica de las enfermedades neurodegenerativas y particularmente en la EP, el uso de la electroencefalografía superficial y el análisis de su información son limitados al considerarse actualmente que los resultados cualitativos y cuantitativos obtenidos no son relevantes.

En general, la falta de una base de datos biomédicos que pertenezca a la Secretaría de Salud en México y no a personal médico en particular es uno de los obstáculos más comunes al que nos enfrentamos, sin embargo, este puede resolverse fácilmente, ya que depende de la voluntad y la colaboración de la parte clínica con la investigación básica y aplicada. El depósito de bases de datos en un Banco oficial, legitima y da la oportunidad de acceder a la información una vez evaluado un proyecto por las comisiones de ética e investigación.

Por otro lado, para una interpretación biomédica más específica de los resultados de esta investigación se debe tomar en consideración que en la mayoría de los voluntarios con diagnóstico de EP influye el uso inmediato de fármacos una vez hecho el diagnóstico, por lo que se incorporan variables que dificultan el análisis comparativo limpio entre un estado clínicamente sano y las alteraciones provocadas directamente por la EP. Adicionalmente, en esta investigación solo se consideraron personas con diagnóstico de EP en etapas H&Y 2 y 3, por lo que se muestran resultados para estas etapas, pero no para las etapas 1, 4 y 5. Respecto a los perfiles *wavelet* globales, el gradiente de potencia anteroposterior en el perfil de anomalías de potencia, fue determinado mediante una regresión lineal con la finalidad de observar de manera más sencilla el comportamiento de la potencia, sin embargo, utilizar regresiones de orden mayor y reacomodar los canales por hemisferios detallaría el comportamiento de los gradientes de potencia e incluso brindaría mejor información y más específica sobre las regiones de la corteza cerebral que están cambiando su comportamiento con la enfermedad.

En el caso particular de esta investigación, se invita a considerarla como un primer acercamiento al uso de la qEEG con el CWA, para su aplicación futura en grandes poblaciones de personas con diagnóstico de EP, con diagnóstico de otras enfermedades neurodegenerativas, e incluso en diversos estados neurológicos considerados clínicamente sanos.

PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos en esta investigación, tanto los esperados como los colaterales, son el inicio de la implementación de la CWA y de sus análisis *wavelet* relacionados como herramientas matemáticas que contribuyan con la qEEG para identificar patrones de actividad cerebral en diferentes estados fisiológicos y patológicos. La implementación de estos análisis contribuirá en el futuro al entendimiento de las dinámicas temporales de las ondas cerebrales actuando en conjunto o por separado, tanto en los rangos de frecuencias bajas (0.5 a 79 Hz) como en los rangos de altas frecuencias (80 a 1000 Hz).

Dada la capacidad de los *wavelets* para mostrar dinámicas temporales, dos estados fisiológicos comunes, ojos cerrados y ojos abiertos, han sido sencillos de reconocer al realizarse alternadamente cuando se analizan con este método las 5 ondas cerebrales de frecuencias bajas juntas o la banda α aislada (característica del estado de reposo con ojos cerrados). Estas investigaciones en ojos cerrados y en ojos abiertos se encuentran en desarrollo y tienen la finalidad de entender de manera continua la dinámica cerebral que ocurre con este simple cambio de estado e identificar si existen diferencias en las dinámicas por edad y sexo.

Dentro del interés particular por aplicar los *wavelets* en actividad patológica, uno de los intereses a corto y mediano plazo es analizar la dinámica cerebral presente en pacientes con diagnóstico de Epilepsia. El interés por esta patología se basa en que su manifestación involucra alteraciones de la actividad cerebral en diferentes periodos: interictal, preictal, ictal y postictal, cada uno con características particulares pero que tienen transiciones continuas. La posibilidad de observar las dinámicas de la señal epiléptica en tiempo-frecuencia con los espectros *wavelet*, ofrecerá nueva información sobre lo que ocurre antes, durante, después y en ausencia de la crisis en los pacientes e incluso se podrán comparar estas dinámicas dependiendo del tipo de Epilepsia. Los enfoques de estas investigaciones, algunas ya comenzando a desarrollarse, también brindarán información sobre la participación de las ondas β y γ en esta patología y contribuirán a los estudios actuales de los *ripples* y *fast ripples patológicos* y su relevancia en esta enfermedad.

REFERENCIAS

- [1] Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87:527-570.
- [2] Morillo, L. (2005). Análisis visual del electroencefalograma. En: Asociación Colombiana de neurología (ed). *Guía Neurológica 7*, Capítulo 17. Pp. 143-163.
- [3] Ramos, F., Morales, G., Egozcue, S., et al. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(Supl 3):69-82.
- [4] Talamillo, T. (2011). Manual básico para enfermeros en electroencefalografía. *Enfermería Docente*, 94:29-33.
- [5] Mantri, S., Dukare, V., Yeole, S., et al. (2013). A Survey: Fundamental of EEG. *International Journal of Advance Research in Computer Science and Management Studies*, 1(4): 83-88.
- [6] Shriram, R., Sundhararajan, M. y N. Daimiwal. (2018). EEG Based Cognitive Workload Assessment for Maximum Efficiency. *IOSR Journal of Electronics and Communication Engineering*, 34-38.
- [7] Baña, M. (2004). *Neuroanatomía en esquemas*. Editorial Nobuko, Buenos Aires, Argentina. Disponible en: https://elibronet.pbidi.unam.mx:2443/es/ereader/facmedunam/76289?_page=59. Consultado el: 07 Feb 2023.
- [8] Gray, H. (1918). *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger. On-Line Ed. Publicado en Mayo de 2000 por Bartleby.com. Fig. 728.
- [9] Meynert, T. (1869-1872). Von Gehirne der Säugethiere. In Stricker S, (ed.). *Handbuch der Lehre von der Geweben des Menschen und der Thiere*. Vol. 2. Leipzig: Ed. Wilhelm Engelmann. Pp. 694-808.
- [10] Szentágothai, J. (1978). The neuron network of the cerebral cortex: A functional interpretation. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 201:219-48.
- [11] Valverde, F. (2002). Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex. *Revista de Neurología*, 34(8):758-780.
- [12] Conti, F., Rustioni, A., Petrusz, P. et al. (1987). Glutamate-positive neurons in the somatic sensory cortex of rats and monkeys. *Journal of Neuroscience*, 7:1887-901.
- [13] Gartner, L. (2017). *Texto de histología. Atlas a color*. 4ª Edición. Elsevier. Pp. 672.
- [14] Snell, R. (2014). *Neuroanatomía Clínica 7ª Edición Revisada*. Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Health España, S. A. Fig. 8-3.
- [15] Amzica, F. y H. Lopes da Silva. (2011). Cellular Substrates of Brain Rhythms. En: Schomer, D. y F. Lopes da Silva (eds.). *Niedermeyers' Electroencephalography. Basic principles clinical applications, and related fields*. 6ª ed. Oxford University Press. New York, United States of America. Pp.20-62.
- [16] Jefferys, J. (1995). Nonsynaptic modulation of neural activity in the brain: electric currents and extracellular ions. *Physiological Reviews*, 75:689-723.

- [17] Somjen, G. y M. Trachtenberg. (1979). Neuroglial as generator of extracellular current. En: Speckmann E. y H. Caspers. (eds.). *Origin of Cerebral Field Potentials*. Stuttgart: Thieme. Pp.21-32.
- [18] Held, D., Fencel, V. y J. Pappenheimer. (1964). Electric potential of cerebrospinal fluid. *Journal of Neurophysiology*, 27:942-959.
- [19] Revest, P., Jones, H. y N. Abbott. (1993). The transendothelial DC potential of rat blood-brain barrier vessels in situ. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 331:71-74.
- [20] Jiang, X., Bian, G. y Z. Tian. (2019). Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review. *Sensors*, 19:987.
- [21] Tatum, W., Reinsberger, C. y B. Dworetzky. (2018). Artifacts of recording and common errors in interpretation. En: Schomer, D. L. y F. H. Lopes da Silva. (eds.) *Niedermeyer's Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. Oxford University Press. New York, United States of America. Pp. 266-274.
- [22] Dietsch, G. (1932). Fourier-Analyse von Elektrencephalogrammen des Menschen. *Pflügers Archiv*, 230:106–112.
- [23] Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(83):1-10.
- [24] Park, C. y S. Hong. (2019). High Frequency Oscillations in Epilepsy: Detection Methods and Considerations in Clinical Applications. *Journal of Epilepsy*, 9(1):1-13.
- [25] IFSECN (1974). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37:538-548.
- [26] Zyma, I., Tukaev, S. Seleznev, I., et al. (2019). Electroencephalograms during Mental Arithmetic Task Performance. *Data*, 4(1): 14. Descargado de Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., et al. (2000). *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals*. *Circulation [Online]*. 101 (23), pp. e215–e220.
- [27] Steriade, M., Curró, R. y A. Nuñez. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *Journal of Neuroscience*, 11:3200-3217.
- [28] McCormick, D. y H. Pape. (1990). Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurons. *Journal of Physiology*, 431:319-342.
- [29] Steriade, M., Amzica, F. y A. Nuñez. (1993). Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3Hz) oscillation in neo-cortical cells. *Journal of Neurophysiology*, 70:1385-1400.
- [30] Farber, P., Steiner, M., Lehmann, D., et al. (2008). Deactivation of the medial prefrontal cortex in experienced Zen meditators. *Abstract Brain Topography*, 20:172-173.
- [31] Tei, S., Pascal, A., Faber, P., et al. (2009). Meditators and non-meditators: EEG source imaging during resting. *Brain Topography*, 22:158-165.

- [32] Kan, D., Croarkin, P., Phang, C., et al. (2017). EEG Differences Between eyes-Closed and Eyes-Open Conditions at the resting Stage for Euthymic Participants. *Neurophysiology*, 49(6): 432-440.
- [33] Assenza, G., Pellegrino, G., Tombini, M., et al. (2013). Delta waves increase after cortical plasticity induction during wakefulness. *Clinical Neurophysiology*, 124(11):71-72.
- [34] Harmony, T., Fernández, T., Silva, J., et al. (1996). EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during the performance of mental tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 24:161-171.
- [35] Knyazev, G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31:377-395.
- [36] Knyazev, G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36:677-695.
- [37] Güntekin, B. y E. Basar. (2016). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, 103:43-52.
- [38] El-Badri, S., Ashton, C., Moore, P., et al. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 3(2):79-87.
- [39] Juárez, J. y M. Corsi-Cabrera. (1995). Sex differences in interhemispheric correlation and spectral power of EEG activity. *Brain Research Bulletin*, 38: 149-151.
- [40] Barry, R., Clarke, A., Johnstone, S., et al. (2007). EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clinical Neurophysiology*, 118:2765-2773.
- [41] Burgess, A. y J. Gruzelier. (1997). How reproducible is the topographical distribution of EEG amplitude? *International Journal of Psychophysiology*, 26:113-119.
- [42] Deiber, M., Missonnier, P., Bertrand, O., et al. (2007). Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19:158-172.
- [43] Missonnier, P., Deiber, M. Gold, G., et al. (2006). Frontal theta event-related synchronization: comparison of directed attention and working memory load effects. *Journal of Neural Transmission*, 113:1477-1486.
- [44] Ramos, J. y M. Corsi. (1998). Does brain electrical activity react to music? *International Journal of Neuroscience*, 47:351-357.
- [45] Arnolds, D., Lopes da Silva, F., Aitink, J. et al. (1980). The spectral properties of hippocampal EEG related to behaviour in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50:324-328.
- [46] Ekstrom, A., Caplan, J., Ho, E. et al. (2005). Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*, 15:881-889.
- [47] Kahana, M., Sekuler, R. Caplan, J. et al. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 399:781-784.

- [48] Sasaki, K., Nambu, A., Tsujimoto, T., et al. (1996). Studies on integrative functions of the human frontal association cortex with MEG. *Brain Research, Cognitive Brain Research*, 5:165-174.
- [49] Yordanova, J. y V. Kolev. (1998). Developmental changes in the theta response system: A single sweep analysis. *Journal of Psychophysiology*, 12(2):113-126.
- [50] Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., et al. (2007). Rostral anterior cingulate cortex activity in the theta band predicts response to antidepressive medication. *Clinical EEG and Neuroscience*, 38:78-81.
- [51] McCormick, D. y D. Prince. (1987). Actions of acetylcholine in the guinea-pig and cat medial and lateral geniculate nuclei, in vitro. *Journal of Physiology*, 392:147-165.
- [52] Neuper, C. y G. Pfurtscheller. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: Frequency-specific features and functional correlates. *International Journal of Psychophysiology*, 43:41-58.
- [53] Solís, S. y M. Corsi. (2002). Menstrual cycle anxiety is correlated with EEG activity. *Revista Mexicana de Psicología*, 19:187-195.
- [54] Morison, R. y D. Basset. (1945). Electrical activity of the thalamus and basal ganglia in decorticate cats. *Journal of Neurophysiology*, 8:309-314.
- [55] Cocks, B., Jamieson, G. y I. Evans. (2015). To Mu is to Move, to Tau is to Understand: a Possible Functional Role for Lower Alpha Oscillations in Human Speech Perception. Conference Abstract: XII International Conference of Cognitive Neuroscience (ICON-XII). *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
- [56] Roopun, A., Middleton, S., Cunningham, M. et al. (2006). A beta2-frequency (20-30 Hz) oscillation in nonsynaptic networks of somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103:15646-15650.
- [57] Chen, R., Yaseen, Z., Cohen, L., et al. (1998). Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Annals of Neurology*, 44:317-325.
- [58] Pfurtscheller, G., Neuper, C., Andrew, C. et al. (1997). Foot and hand area mu rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 26:121-135.
- [59] Huo, X., Wang, Y., Kotecha, R. et al. (2011). High gamma oscillations of sensorimotor cortex during unilateral movement in the developing brain: a MEG study. *Brain Topography*, 23:375-384.
- [60] Wu, J., Koh, S., Sankar, R. et al. (2008). Paroxysmal fast activity: an interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children. *Epilepsy Research*, 82:99-106.
- [61] Llinás, R., Grace, A. y Y. Yarom. (1991). In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 88:897-901.
- [62] Fries, P., Nikolic, D. y W. Singer. (2007). The gamma cycle. *Trends in Neuroscience*, 30:309-316.
- [63] Nuñez, A., Amzica, F. y M. Steriade. (1992). Voltage-dependent fast (20-40 Hz) oscillations in long-axonated neocortical neurons. *Neuroscience*, 51:7-10.

- [64] Rodríguez, R., Kallenbach, U., Singer, W., et al. (2004). Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 24:10369-10378.
- [65] Gray, C. y W. Singer. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 86:1698-1702.
- [66] Worrell, G., Gardner, A., Stead, S., et al. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(4):928-937.
- [67] Melani, F., Zelmann, R., Dubeau, F., et al. (2013). Occurrence of scalp fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker. *Epilepsy Research*, 106:345-356.
- [68] Khosravani, H., Mehrotra, N., Rigby, M., et al. (2009). Spatial localization and time-dependant changes of electrographic high frequency oscillations in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50:605-616.
- [69] Andrade-Valença, L., Dubeau, F., Mari, F., et al. (2011). Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*, 77:524-531.
- [70] Bragin, A., Engel, J., Wilson, C., et al. (1999). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40:127-137.
- [71] Zijlmans, M., Worrell, G., Dümpelmann, M., et al. (2017). How to record high-frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline. *Epilepsia*, 58:1305-1315.
- [72] von Ellenrieder, N., Andrade-Valença, L., Dubeau, F., et al. (2012). Automatic detection of fast oscillations (40-200 Hz) in scalp EEG recordings. *Clinical Neurophysiology*, 123:670-680.
- [73] Kerber, K., Dümpelmann, M., Schelter, B., et al. (2014). Differentiation of specific ripple patterns helps to identify epileptogenic areas for surgical procedures. *Clinical Neurophysiology*, 125:1339-1345.
- [74] Kobayashi, K., Watanabe, Y., Inoue, T., et al. (2010). Scalp-recorded high frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia*, 51:2190-2194.
- [75] von Ellenrieder, N., Frauscher, B., Dubeau, F., et al. (2016). Interaction with slow waves during sleep improves discrimination of physiologic and pathologic high-frequency oscillations (80-500 Hz). *Epilepsia*, 57:869-878.
- [76] Jacobs, J., LeVan, P., Chander, R., et al. (2008). Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*, 49:1893-1890.
- [77] Matsumoto, A., Brinkmann, B., Matthew, S., et al. (2013). Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *Journal of Neurophysiology*, 110:1958-1964.

- [78] Korzeniewska, A., Cervenka, M., Jouny, C., et al. (2014). Ictal propagation of high frequency activity is recapitulated in interictal recordings: effective connectivity of epileptogenic networks recorded with intracranial EEG. *Neuroimage*, 101:96-113.
- [79] Kerber, K., LeVan, P., Dümpelmann, M., et al. (2013). High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 54:1428-1436.
- [80] Zijlmans, M., Jacobs, J., Zelmann, R., et al. (2009). High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*, 72:979-86.
- [81] Ferrari-Marinho, T., Perucca, P., Mok, K., et al. (2015). Pathologic substrates of focal epilepsy influence the generation of high-frequency oscillations. *Epilepsia*, 56(4):592-598.
- [82] Buzsáki, G., Horváth, Z., Urioste, R., et al. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256:1025-1027.
- [83] Fourier, J. (1822). *Théorie analytique de la chaleur*. A Paris, Chez Firmin Didot, Père et Fils. Libraires pour les Mathématiques, L'Architecture Hydraulique Et La Marine, Rue Jacob, No.24.
- [84] Polygiannakis, J., Preka-Papadema P. y X. Moussas. (2003). On signal-noise decomposition of time-series using the continuous wavelet transform: application to sunspot index. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, 343:725-734.
- [85] Hramov, A., Koronovskii, A., Makarov, V., et al. (2015). *Wavelets in Neuroscience*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. Pp. 331.
- [86] Velasco, V., Soon, W., Knoska, S., et al. (2022). The New Composite Solar Flare Index from Solar Cycle 17 to Cycle 24 (1937-2020). *Solar Physics*, 297:108.
- [87] Zhang, L., Samet, J., Caffo, B., et al. (2008). Power Spectral Analysis of EEG Activity During Sleep in Cigarette Smokers. *CHEST, Sleep Medicine*, 133:427-432.
- [88] Fadzal, C., Mansor, W., Khuan, L., et al. (2012). Short-time Fourier Transform Analysis of EEG Signal from Writing. *IEEE 8th International Colloquium on Signal Processing and its Applications*, 525-527.
- [89] Shirahige, L., Berenguer-Rocha, M., Mendonça, S., et al. (2020). Quantitative electroencephalography characteristics for Parkinson's disease: A systematic review. *J Parkinsons Dis*, 10:455–470.
- [90] Kaiser, G. (1994). *A Friendly Guide to Wavelets*. Birkhauser. Pp. 300.
- [91] Torrence, C. y G. Compo. (1998). A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 79(1):61-78.
- [92] Sheng, Y. (1996). Wavelet Transform. En: *The Transforms and Applications Handbook*. Poularikas, A. (ed.). CRC Press, Boca Raton, FL. Pp. 747-828.
- [93] Jevrejeva, S., Moore, J. y A. Grinsted. (2003). Influence of the Arctic Oscillation and El Niño-Southern Oscillation (ENSO) on ice conditions in the Baltic Sea: The wavelet approach. *Journal of Geophysical Research*, 108(D21):4677.

- [94] Grinsted, A., Moore, J. y S. Jevrejeva. (2004). Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series. *Nonlinear Processes in Geophysics*, 11:561-566.
- [95] Holschneider, M. (1995). *Wavelets: An Analysis Tool*. Oxford University Press, New York. Pp. 423.
- [96] Foufoula-Georgiou, E. y P. Kumar. (1994). *Wavelets in Geophysics*. Academic Press. U.S.A. Pp. 373.
- [97] Velasco, V. y J. Perez-Peraza. (2010). Synchronization of the different solar layers. En: 38th COSPAR Scientific Assembly, 18 – 15 July 2010, Bremen, Germany, 3.
- [98] Velasco, V., Pérez, J., Soon, W., et al. (2017). The quasi-biennial oscillation of 1.7 years in ground level enhancement events. *New Astronomy*, 60:7-13.
- [99] Farge, M. (1992). Wavelet transforms and their applications to turbulence. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 24:395-4-57.
- [100] Gilman, D., Fuglister, F. y J. Mitchell Jr. (1963). On the power spectrum of “red noise”. *Journal of the Atmospheric Sciences*, 20:182-184.
- [101] Velasco, V., Soon, W., Velasco, G., et al. (2017). Generalization of the cross-wavelet function. *New Astronomy*, 56:86-93.
- [102] Einstein, A. (1914). Method for the determination of the statistical values of observations concerning quantities subject to irregular fluctuations, *Archives des Sciences et Naturelles*, 37: 254-256.
- [103] Kalia, L. y A. Lang. (2015). Parkinson’s disease. *Lancet*, 386:896-912.
- [104] Hardy, J., Lewis, P., Revesz, T., et al. (2009). The genetics of Parkinson’s syndromes: a critical review. *Current Opinion in Genetics & Development*, 19(3):254–265.
- [105] Maserejian, N., Vinikoor-Imler, L. y A. Dilley. (2020). Estimation of the 2020 Global Population of Parkinson’s Disease (PD) [abstract]. *Movement Disorders*, 30 (1). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/estimation-of-the-2020-global-population-of-parkinsons-disease-pd/>. Revisado Febrero 6, 2023.
- [106] Collier, T., Kanaan, N. y J. Kordower. (2011). Ageing as a primary risk factor for Parkinson’s disease: evidence from studies of non-human primates. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(6):359–366.
- [107] Reeve, A., Simcox, E. y D. Turnbull. (2014). Ageing and Parkinson’s disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews*, 14(100):19–30.
- [108] Hindle, J. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson’s disease. *Age Ageing*, 39(2):156–161.
- [109] De Lau, L. y M. Breteler. (2006). Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurology*, 5(6): 525–535.
- [110] Van Den Eeden, S., Tanner, C., Bernstein, A., et al. (2003). Incidence of Parkinson’s disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11): 1015–1022.

- [111] Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4):368–376.
- [112] Postuma, R., Aarsland, D., Barone, P., et al. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5): 617–626.
- [113] Xiao, Q., Chen, S. y W. Le. (2014). Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(1):134–140.
- [114] Sixel, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., et al. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37(3):431–438.
- [115] Jankovic, J. y L. Aguilar. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(4):743–757.
- [116] Cooper, C., Mikos, A., Wood, M., et al. (2009). Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(4):315–317.
- [117] Hely, M., Reid, W., Adena, M., et al. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6): 837–844.
- [118] Weintraub, D., Comella, C. y S. Horn. (2008). Parkinson's disease – Part 2: treatment of motor symptoms. *American Journal of Managed Care*, 14(2 Suppl):S49–S58.
- [119] Recasens, A. y B. Dehay. (2014). Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8:159.
- [120] Clairembault, T., Leclair, L., Neunlist, M. et al. (2015). Enteric glial cells: new players in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, 30(4):494–498.
- [121] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., et al. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2):197–211.
- [122] Beach, T., Adler, C., Sue, L., et al. (2010). Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica*, 119(6): 689–702.
- [123] Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., et al. (2014). Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathologica*, 128(6):805–820.
- [124] Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., et al. (1989) Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non- dopaminergic lesions? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(2):201–206.
- [125] Yarnall, A., Rochester, L. y D. Burn. (2011). The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14): 2496–2503.
- [126] Dickson, D. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8):a009258.
- [127] Goldstein, D., Sharabi, Y., Karp, B., et al. (2007). Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Clinical Autonomic Research*, 17(2):118–121.

- [128] Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., et al. (1995). Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 46:15–31.
- [129] Phani, S., Loike, J. y S. Przedborski. (2012). Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(Suppl 1): S207–209.
- [130] Fahn, S. y R. Elton. (1987). Miembros del Comité de Desarrollo de la UPDRS. En: Fahn, S., Marsden, C., Calne, D. y M. Goldstein (eds.) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol. 2 Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information, 153-163, 293-304.
- [131] Valls-Sole, J. y F. Valldeoriola. (2002). Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 113:792-805.
- [132] NICE: National Institute for Health and Care Excellence guideline. Parkinson's disease in adults. UK, 2017.
- [133] Brooks, D. y N. Pavese. (2011). Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 95(4):614–628.
- [134] Cozac, V., Gschwandtner, U., Hatz, F., et al. (2016). Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. Hindawi Publishing Corporation, Parkinson's Disease. ID 9060649.
- [135] Johnsen, K., Snædal, J., Johannesson, G., et al. (2014). EEG as a biological marker in Parkinson's disease dementia and dementia of Lewy bodies (PDD/DLB). *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(4): P236.
- [136] García, A., Roca, M., Rossiñol, A., et al. (1991). Electroencefalografía cuantificada en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, 3(1):165-173.
- [137] Chun-Xiao, H., Jiang, W., Guo-Sheng, Y., et al. (2013). Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cognitive Neurodynamics*, 7:351-359.
- [138] Weinberger, M., Hutchison, W., Lozano, A., et al. (2009). Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. *Journal of Neurophysiology*, 101:789–802.
- [139] Stathis, P., Konitsiotis, S. y A. Antonini. (2015). Dopamine agonists early monotherapy for the delay of development of levodopa-induced dyskinesias. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(2):207–213.
- [140] Follmer, C. (2014). Monoamine oxidase and alpha-synuclein as targets in Parkinson's disease therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(6):703–716.
- [141] Fox, S., Katzenschlager, R., Lim, S., et al., (2011). The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26:S2–41.
- [142] Pilleri, M. y A. Antonini. (2015). Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(2):281–294.

- [143] Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., et al., (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6:318.
- [144] Pinter, B., Diem, A., Wenning, G., et al., (2015). Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Movement Disorders*, 30(2):266–269.
- [145] Macleod, A., Taylor, K. y C. Counsell. (2014). Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13):1615–1622.
- [146] Rajnish, K., Jamuna, R., Amitabh, B., et al., (2018). Academic Stress in School Children: Behavioural and Electrophysiological Outcomes Study. *Indian journal of clinical psychology*, 45(2): 18-22.
- [147] Giaquinto, S. y G. Nolfi. (1986). The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 63:540-546.
- [148] Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural mechanisms to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79:81-93.
- [149] Polunina, A. y N. Leftrova. (2012). Gender differences in resting state electroencephalography characteristics. *Curren Trends in Neurology*, 6:51-60.
- [150] Scally, B., Burke, M., Bunce, D., et al. (2018). Resting state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 71:149-155.
- [151] Brenner, R., Ulrich, R. y C. Reynolds. (1995). EEG spectral findings in healthy, elderly men and women- sex differences. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 94:1-5.
- [152] Cerri, S., Mus, L. y F. Blandini. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the difference? *Journal of Parkinson's Disease*, 9:501-515.
- [153] Melgari, J., Curcio, G., Mastrolilli, F., et al. (2014). Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014:6:302.
- [154] Zanto, T. y A. Gazzaley. (2019). Aging of the frontal lobe. *Handbook of Clinical Neurology*, 163:369-389.
- [155] Simmonite, M., Carp, J., Foerster, B., et al. (2019). Age-related declines in occipital GABA are associated with reduced fluid processing ability. *Academic Radiology*, 26(8):1053-1061.

Article

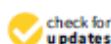
Use of Covariance Analysis in Electroencephalogram Reveals Abnormalities in Parkinson's Disease

Gabriela González-González ¹, Víctor M. Velasco-Herrera ²  and Alicia Ortega-Aguilar ^{1,*}

¹ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City 04510, Mexico; eskaskostroba@comunidad.unam.mx

² Instituto de Geofísica, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City 04510, Mexico; vmv@igeofisica.unam.mx

* Correspondence: aortega@unam.mx



Citation: González-González, G.; Velasco-Herrera, V.M.; Ortega-Aguilar, A. Use of Covariance Analysis in Electroencephalogram Reveals Abnormalities in Parkinson's Disease. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 9633. <https://doi.org/10.3390/app11209633>

Academic Editor: Zimi Sawacha

Received: 7 September 2021

Accepted: 7 October 2021

Published: 15 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Covariance analysis from wavelet data in electroencephalographic records (EEG) was, for the first time, applied in this study to unravel information contained in the standard EEG, which was previously not taken into consideration due to the mathematical models used. The methodology discussed here could be applied to any neurological condition, including the important early stages of neurodegenerative diseases. In this study, we analyzed EEG from control (CL) participants and participants with diagnosed Parkinson's disease (PD), who were age-matched women in an eyes-closed resting state, to test the model. PD is predicted to rise over the next decades as the population ages. Furthermore, women are more likely to undergo PD-related complications and worse disability than men. Two groups based on age were considered: under and over 60 years (PD patients <60 and >60; CL <60 and >60). Continuous Wavelet Transform and Cross Wavelet Transform were applied to determine patterns of global wavelet curves, main frequencies, and power analyses. Our results indicate that both CL age groups and PD patients <60 share a main α brainwave and PD patients >60 showed a main δ brainwave. Interestingly, power anomalies analyses show a decreasing anteroposterior gradient in CL, whereas it is increasing in PD patients, which was not previously observed. The brainwave power in PD patients <60 was higher in θ , α and β waves and in >60 group, the δ , θ and β brainwaves were predominant. This methodology offers a tool to reveal abnormal electrical brain activity unseen by a regular EEG analysis. The advent of new models that process EEG, such as the model proposed in this study, promotes renewed interest in electrophysiology of the brain to study the early stages of PD and improve understanding of the origin and progress of the disease.

Keywords: covariance; wavelet analyses; Parkinson's disease; electroencephalographic record (EEG); non-motor symptoms

1. Introduction

The diagnosis of PD is mainly clinically based on the presence of cardinal motor symptoms. There are no tests to provide an early-stage diagnosis of the disease. Currently, an accurate diagnosis can only be achieved conducting post-mortem pathological examinations [1]. Several techniques, such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), are helpful in confirming PD and rule out possible brain injury [2,3]. Nevertheless, these medical examinations are not extensively available for several reasons: they can be costly, invasive, keep patients for prolonged periods in positions that are uncomfortable or stressful and cannot be prescribed to all patients. Therefore, it is necessary to generate new medical tools to confirm the clinical diagnosis of PD and research new biomarkers that help in the early identification of premotor expressions of the disease. These new tools must be low cost, accessible, less stressful, and even remotely possible.

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that involves motor and non-motor symptoms. Major motor symptoms generally occur unilaterally and can include tremor, rigidity, and bradykinesia [1]. It has been observed that motor symptoms emerge later in women but with a faster progression and higher propensity to postural instability than men [4]. Non-motor symptoms typically appear before motor disorders and are the first symptoms of the disease. They include depression, anxiety, sleep disturbances and cognitive impairment [5–7]. In agreement with the Non-Motor Symptoms Scale, women are the population with more compromise on the sleep/fatigue and mood/cognition functions [8].

Currently, PD is the second most common neurodegenerative disorder in the world, affecting between 4 and 5 million people over 50 years of age worldwide [1]. Aging is the main risk factor of PD [9,10] with a reported male to female incidence rate of 3:2 worldwide [11]. However, female incidence could increase in the coming years due to the longer life expectancy of women worldwide, as revealed by epidemiological studies [12].

Although there are several pieces of evidence relating PD to specific protein mutations, mainly the A53T mutation in the alpha-Synuclein protein [1,13,14], which occurs in less than 10% of the PD diagnosed. Most PD cases have a sporadic origin, and yet, their etiology and anatomical initiation remain to be uncovered.

Pathophysiology of PD emphasizes that the motor and non-motor symptoms are related to abnormal neuronal firing rates or segregation/synchronization of neurons from specific circuits and loops between basal ganglia, thalamus, limbic areas, and specific cortical lobes [15], which may be analyzed through electroencephalography. Electroencephalography monitors neural activity of the cerebral cortex in real time with high temporal resolution [16] providing dynamic information on the electrical brain activity and connectivity. Quantitative electroencephalography has been used to detect abnormalities in brain activity and identify cognitive impairment in early stages of PD [17,18]. In agreement with the above-mentioned information, differences in the power of brainwaves, δ (0–4 Hz), θ (4–8 Hz), α (8–13 Hz) and β (13–30 Hz), from PD patients have been described; for instance, increases in δ and θ brainwaves and decreases in α and β brainwaves [19]. On the other hand, imbalances in β and γ brainwaves have also been identified and associated with the motor symptoms of the disease [20]. Therefore, EEG analyses have been considered a reliable biomarker for PD with greater sensitivity and pattern specificity [21,22].

Since EEG contains non-linear features, it is necessary to use new analytical methodologies to reveal more information related to brain abnormalities, which could still be hidden. Wavelet analyses are spectral tools used in medicine and biology for diagnosis and tracing. In neuroscience, they are considered a powerful analytic tool to study dynamics of neuronal systems and to discriminate between healthy and pathological states within neural dynamics [23]. Wavelets are specific to analyze non-linear, spatially non-homogeneous and non-stationary power time series, such as EEG, and to transform a timescale signal in the time-frequency spaces by means of a multi-resolution analysis. In addition, a cross wavelet product, needed to generate a covariance analysis from Wavelet data, can remark intrinsic properties of a time series and identify common features when more than two sets of data are analyzed together [24–26].

Accordingly, the aim of this study was to apply the covariance wavelet analysis to EEG from women diagnosed with PD. The search for information in the time-frequency space, not previously reported by the classical models used, and which could identify new electroencephalographic abnormalities in the brain activity of PD patients, can be achieved through this methodology. The application of wavelet analyses in this study has advantages in examining finite-length time series, limiting the edge effects by means of expanding with sufficient zeros to bring the total length up to the next higher power of two. In this research, we also apply a wavelet-based filter because it can isolate single events that have a broad power spectrum or events that have varying frequency, which is useful in processing heterogeneous signals such as EEG. Patterns obtained by means of this methodology show major differences between EEG from control and PD patient groups.

This approach could be applied under several physiological and pathological conditions, growing the potential of brainwave analysis obtained by standard EEG.

2. Materials

2.1. Electroencephalographic Records

The EEG were provided from the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico. The data correspond to seven voluntary women diagnosed with idiopathic PD (PD patients) and nine voluntary healthy women (CL) between 48 and 75 years old. PD patients and CL groups were subdivided into two groups based on age: under and over 60 years (PD patients <60 and >60; CL <60 and >60).

All the women were right-handed and of urban residence. PD patients motor initial laterality was mainly on the left side and their main motor symptom was tremor. Exclusion criteria for patients included secondary PD or Parkinsonism that was associated with other pathologies or drug induced. Information about motor and neuropsychological evaluations was also acquired with the electroencephalographic database (data not shown). Motor evaluation consisted of the duration of PD and MDS-UPDRS [27] and H&Y Scale [28] scores. Neuropsychological evaluation consisted of the BDI-II and BAI scores to determine the severity of depression and anxiety, respectively [29,30]. Besides the CASI [31], MMSE [32] and MoCA [33] scores were used to monitor the progression of dementia and the cognitive impairment in PD patients. According to the neuropsychological evaluation, PD patients and CL groups did not show cognitive impairment, but the PD patients groups showed mild-to-moderate depression and moderate anxiety. The presence of dreamlike alterations and hallucinations were also indicated.

PD patients were under pharmacological treatment as ruled by ethical guidelines during EEG, with substantial difference between the groups mainly due to the time of progression of the disease. Pharmacological therapy consisted mainly of Levodopa (dopamine precursor) and Carbidopa or Benserazide (inhibitors of the DOPA-decarboxylase) [34], Pramipexol (dopaminergic agonist) [35], Rasagiline (monoamine Oxidase B inhibitor) [36] and Amantadine (a non-competitive NMDA receptor) [37] alone or in combination (data not shown).

2.2. Electroencephalographic Technique

The EEG were obtained with a high-density electroencephalographic device of 64 channels, a Neuroscan SynAmps RT 64-channel Amplifier (RRID:SCR_015818) and a CURRY software (RRID:SCR_009546). Data were recorded in an eyes-closed resting state for 2 min. For this study, we used the information from 21 channels (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz and O2) according to the international 10–20 system, using channel A1 as the reference. The impedance was kept below 5 k Ω and the signals were recorded at a sampling rate of 1000 Hz with a bandwidth from 0.1 to 100 Hz.

3. Mathematical Background for Cross Wavelet Analysis

3.1. Wavelet Transform

Wavelet transform uses basis functions that come from basic wavelet functions (mother functions) characterized in time (t) and frequency (ω), which rebuild the original signal by means of inverse wavelet transform. One of the most common mother functions used in neuroscience is the complex Morlet wavelet function, which offers a good balance between temporal localization and frequency and has a high-resolution power [26]. The Morlet wavelet function (ψ) used in this research is defined as

$$\psi(\eta) = \pi^{-1/4} e^{i\omega_0\eta} e^{-1/2\eta^2} \quad (1)$$

where η is a non-dimensional time parameter and ω_0 is a non-dimensional frequency [26]. Because the data analyzed are a finite-length time series, errors will occur at the beginning

and end of the wavelet power spectrum. To limit these edge effects in this research, we padded the end of the time series with sufficient zeroes before doing the wavelet transform, to bring the total length up to the next higher power of two. The wavelet power spectrum presents a Cone of Influence (COI), which delimits the time-frequency regions within which the edge effects can be ignored (for more details see [26,38]). The confidence level in Wavelets is related to the red noise power level at the 95% confidence interval [39].

3.2. Continuous Wavelet Transform

Continuous Wavelet Transform (CWT) is defined as the convolution between the time series and the mother function, which can be modified in time and frequency, translated with a flexible resolution and normalized to have a power unit [26,40]. The normalized CWT can be expressed as

$$W_n(s) = \sum_{n'=0}^{N-1} x_{n'} \psi^* \left[\frac{(n' - n) \delta t}{s} \right] \quad (2)$$

where x_n is the time series, ψ is the Morlet mother function, (*) indicates the complex conjugate, n is the number of points, s is the wavelet scale and n is the localized time index [26]. The power to the CWT is defined as

$$|W_n(s)|^2 \quad (3)$$

3.3. Wavelet Filtering

Because the original electroencephalographic data showed muscle activity artifacts in the signal, mainly from the ocular and jaw muscles, the inverse Continuous Wavelet Transform (iCWT) was applied as a filter to remove artifacts. For this process, CWT were initially applied to the original data of each subject to separate the time series in the time-frequency spaces. The signals were reconstructed with the iCWT from 2 to 50 Hz. Artifacts are reduced by iCWT because this technique has an advantage over traditional filtering in that it removes noise at all frequencies and can be used to isolate single events that have a broad power spectrum or multiple events that have varying frequency [26,38]. Thus, signals are reconstructed within a specified frequency range without losing intrinsic information of each EEG. Figure 1A shows the 21 original time series from the CL subject identified as 01 (CL01) <60. Figure 1B shows the continuous wavelet spectra from channels Fp1 and O2 of the same subject. After the filtering process, we eliminated the first and the last seconds of each time series to avoid the edge effects and then 21 periods of 90 s free of artifacts were intercepted for each CL and PD patient. Figure 1C shows the 21 reconstructed time series from the CL01 subject. The brainwave frequency ranges used in this research were as follows (in Hz): δ (2–3.9); θ (4–7.9); α (8–12.9); β (13–29.9); γ (30–50).

All EEG were processed with the MATLAB software (version 9.7.0.1471314, R2019b; RRID:SCR_001622).

3.4. Individual Continuous Wavelet Profiles

The CWT was applied to each reconstructed time series to obtain their intrinsic features in time, frequency and power. With this information, individual continuous wavelet profiles were built and the brainwaves with the highest power and main frequency value were identified (profiles not shown). These continuous wavelet profiles were used to homogenize each group and characterize the final profiles.

Figure 1D shows the examples of the continuous wavelet spectra from channels Fp1 and O2 of the reconstructed time series from the CL01 subject.

Figure 2 shows one example of the continuous wavelet spectrum from Fp1 channel of the CL subject identified as 03 (CL03) <60. On the spectrum, the original time series is shown at the upper panel. The central panel shows the power wavelet spectrum (PWS) and the color bar on the right side represents the normalized continuous wavelet power. On

the PWS, the COI is represented by the black curved line. The left panel shows the global wavelet spectrum (GWS), where the continuous line (global wavelet curve) represents the normalized power in each period value and the dotted line denotes the significance level at 95%.

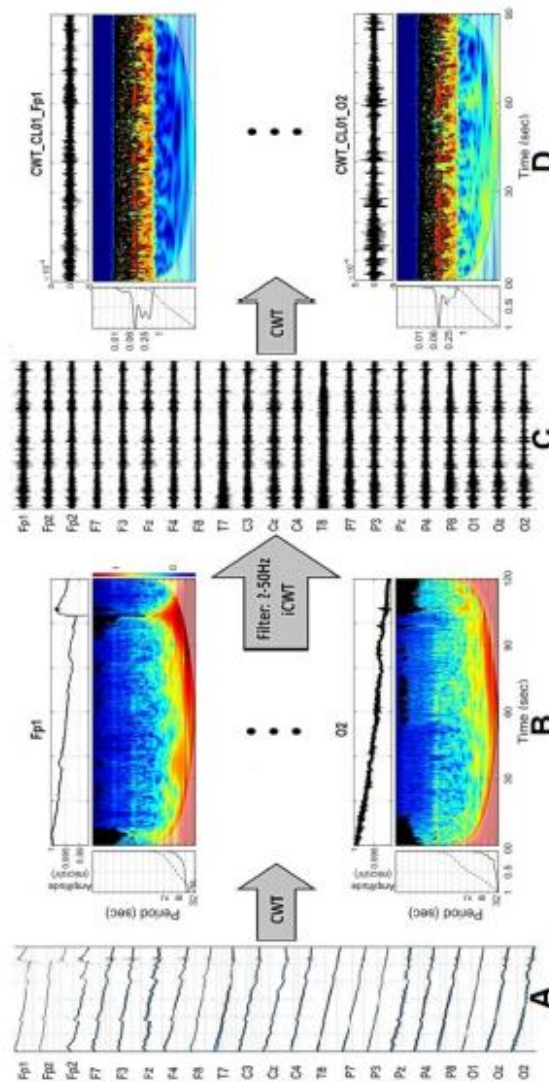


Figure 1. Schematic representation of the filtering process and the first CWT analysis with the reconstructed data. (A) Original time series from the 21 electroencephalographic channels of CL subject identified as 01. Two minutes of information per channel. (B) Continuous Wavelet Spectra from the original time series, Fp1 and O2 channels. (C) Twenty-one reconstructed time series after the filtering process with the iCWT. Ninety seconds of information per channel. (D) Continuous Wavelet Spectra from the reconstructed time series, Fp1 and O2 channels.

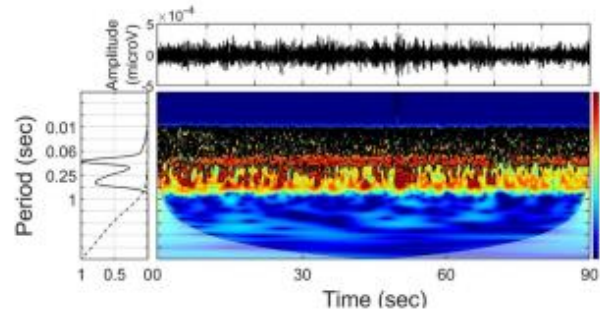


Figure 2. Continuous wavelet spectrum from Fp1 channel of CL03 <60.

3.5. Cross Wavelet Transform

Cross Wavelet Transform (XWT) was used to analyze the covariance of two time series. It measures and exposes time-frequency areas with high common powers [26,41–43]. Given two time series, X and Y , with their respective CWT, $W_n^X(s)$ and $W_n^Y(s)$, the XWT can be expressed as

$$W_n^{XY}(s) = W_n^X(s)W_n^{Y*}(s) \tag{4}$$

where $W_n^{Y*}(s)$ is the conjugate complex of $W_n^Y(s)$ [26]. In the XWT, power is defined as

$$\left|W_n^{XY}(s)\right|^2 \tag{5}$$

The phase angle for the XWT describes the phase relationship between X and Y in the time-frequency space [26]. The phase in the XWT is determined by

$$\Phi(t,s) = \tan^{-1} \left[\frac{\text{Im}\{W_n^{XY}(t,s)\}}{\text{Re}\{W_n^{XY}(t,s)\}} \right] \tag{6}$$

where Im and Re represent the imaginary and real segments of the cross-wavelet spectrum, respectively. Confidence levels for the XWT are derived from the square root of the product of two chi-square distributions [44].

Using the spectral information obtained previously with the CWT, multiple XWT were applied to pairs of members within each group (PD patients <60 and >60; CL <60 and >60) to eliminate individual features. The pairs for each XWT were performed taking into consideration a symmetric square matrix per group, where all the possible combinations between the members could be identified. Only the member combinations above the main diagonal were analyzed since the combinations under the diagonal are mirror images and the results obtained are the same. For each combination of members identified, 21 XWT were applied, corresponding to each electroencephalographic channel. Figure 3A shows the CWT arrays from the members of the CL <60 group. Figure 3B shows examples of the square matrices for the crossings from the Fp1 and O2 channels for the same group. Figure 3C shows the cross-wavelet spectra from channels Fp1 and O2 for the crossings of the CL <60 group.

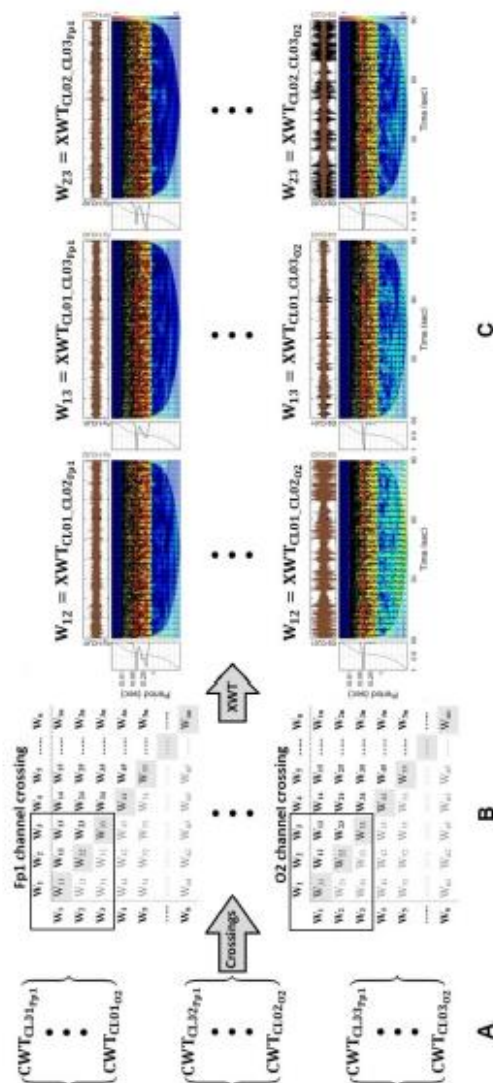


Figure 3. Schematic representation from the crossing process for the XWT analyses. Example for the CL <60 group. (A) CWT arrays for each member of the group: CL01, CL02 and CL03. (B) Symmetric square matrix with the possible crossings for this group inside the black square. One matrix for each electroencephalographic channel. (C) Cross wavelet spectra from the crossings above the main diagonal from the Fp1 and O2 channels.

Figure 4 shows one example of the cross-wavelet spectrum from the Cz channel of the crossing between CL01 and CL03 <60. On the spectrum, the crossed original time series (one in black, one in brown) are shown at the top of the figure. The central panel shows the PWS, where the black arrows represent the wavelet phase over time and frequency. The left panel shows the GWS.

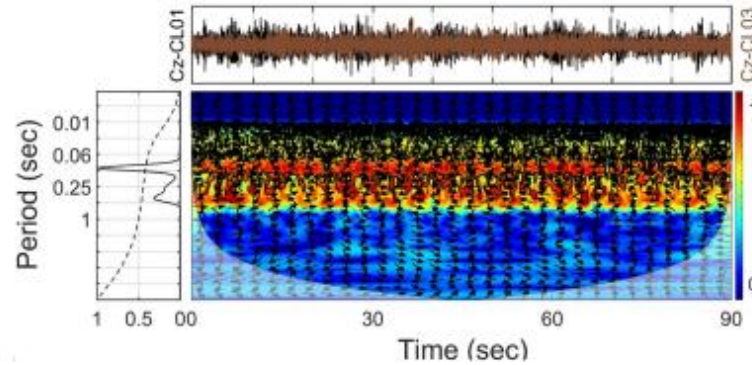


Figure 4. Cross wavelet spectrum from the Cz channel of the crossing between CL01 and CL03 <60.

Interestingly, CL subjects identified as 04 (CL04) <60 (48 years old) and as 07 (CL07) >60 (71 years old) showed notably different intrinsic features in their individual continuous wavelet profiles compared to the other members of their respective CL group. They were omitted from the XWT analysis and analyzed independently at the end of this study.

According to the above-mentioned data, the final number of members of each group was CL <60 ($n = 3$), CL >60 ($n = 4$), PD <60 ($n = 2$) and PD >60 ($n = 5$). Thus, due to the possible combinations for each group showed by their square matrices, 3 possible crossings per channel were performed for CL <60, 6 crossings for CL >60, 1 crossing for PD patients <60, and 10 for PD patients >60.

3.6. Extraction of the Global Wavelet Spectra Information and Cross Wavelets Profiles

After performing multiple XWT within the groups, 63 cross wavelet spectra were obtained (21 for each combination, corresponding to each electroencephalographic channel) for the CL <60 group, 126 for the CL >60 group, 21 for the PD patients <60 group and 210 for the PD patients >60. From each cross-wavelet spectrum, only the information from the GWS was extracted. To obtain the global wavelet information per channel within each group, the arithmetic average of the global wavelet curves of each crossing corresponding to the same channel were obtained. Thus, one array for each group with 21 time series, corresponding to 21 electroencephalographic channels, was obtained.

From the last arrays, four general wavelet profiles were constructed for each group: (1) The global wavelet curves profile was made by plotting the 21 mean global wavelet curves per channel (grey lines) of each group as well as the total mean curve of these curves (black line). This profile shows information about the main brainwave per channel, as well as the most relevant brainwave for the group. Vertical dotted lines on this profile limit the frequency range of each brainwave. (2) The main frequencies profile was made using the frequency value with the highest power observed in the mean global wavelet curves per channel. These profiles showed the most common brainwave on the brain and the frequency values of each channel, as well as their distribution. (3) The power anomalies profile was constructed from the 21 mean global wavelet curves per group and presented by bar graphs per channel to observe the power profile with respect to the total mean curve of each group. Positive anomalies (black bars) indicated an increased power with respect to the total mean curve, and negative anomalies (grey bars) corresponded to decreased power. A linear regression was performed on the power anomalies values to quantify the anteroposterior power gradient of each group. (4) The brainwave power profile was obtained from the total mean curves of each group with respect to the brainwave frequency range used in the research. The brainwave power values were normalized with respect to the highest power for each group.

4. Results

4.1. General Wavelet Profiles of Control and Parkinson's Disease Patients under 60 Years Old (<60)

Figure 5 shows the general wavelet profiles of CL and PD patient groups <60. Figure 5A shows the global wavelet curves profile for CL <60 ($n = 3$ crossings per channel). In this group, a main α brainwave was observed with a frequency value of 9.52 ± 1.81 Hz and a power of 0.89 microV^2 . A secondary δ brainwave also was identified with a frequency value of 2.67 ± 0.55 Hz and a power of 0.39 microV^2 . Figure 5B shows the main frequencies profile for CL <60, where the main brainwave was α with frequency values of 8.99, 9.52 and 10.09 Hz. The 8.99 Hz frequency was mainly observed in the Fp channels, the 9.52 Hz frequency was localized in the T channels and the 10.09 Hz frequency was found in the O channels. Figure 5C shows the power anomalies profile for CL <60; Fp, F and T channels had positive anomalies with mean power values of 0.9, 0.7 and 1.1, respectively. P and O channels had negative anomalies with mean power values of -1.0 and -1.2 , respectively. The C channels remained with power mean values near to zero. The anteroposterior gradient was observed from high to low power with a slope of -0.14 . The Fp, F and T channels had power 2.5 times higher than the P and O channels. Figure 5D shows the brainwave power for CL <60; the highest power was in α brainwave. For this group, δ power was the half of the α power and θ power corresponded to one-third of the α power; the power values were 0.57 and 0.32, respectively.

Figure 5E shows the global wavelet curves profile for PD patients <60 ($n = 1$ crossing per channel). A main α brainwave was observed with a frequency of 9.52 ± 1.96 Hz and power of 0.95 microV^2 . A secondary δ brainwave was also identified with a frequency of 2.67 ± 0.49 Hz and power of 0.35 microV^2 . Figure 5F shows the main frequencies profile for PD patients <60; the α brainwave was the representative with values of 8.99, 9.52 and 10.09 Hz. The 8.99 Hz frequency was observed in the Fp and C channels. The 9.52 Hz frequency was mainly identified in the O-right channels, while the 10.09 Hz frequency was found in the O-left channels. Figure 5G shows the power anomalies profile for PD patients <60; Fp, F and C channels had negative anomalies with mean power values of -0.9 , -0.8 and -0.5 , respectively. T, P and O channels had positive anomalies with mean power values of 1.3 for the T and O channels and 0.3 for P channels. The anteroposterior gradient was observed from low to high power with slope of 0.12. The O channels had a power 1.7 times higher than the Fp and F channels and P channels had one 1.4 times higher. The C channels in this group showed negative values that were larger than in control group. Figure 5H shows the brainwave power for PD patients <60; the highest power was in α brainwave. For this group, δ and θ brainwaves had one-third of the α power; the power values were 0.37 and 0.32, respectively.

4.2. General Wavelet Profiles of Control and Parkinson's Disease Patients over 60 Years Old (>60)

Figure 6 shows the general wavelet profiles of the groups >60. Figure 6A shows the global wavelet curves profile for CL >60 ($n = 6$ crossings per channel). A main α brainwave was identified with a frequency value of 8.99 ± 1.36 Hz and a power of 0.93 microV^2 . A secondary δ brainwave was also observed with a frequency of 2.52 ± 0.46 Hz and a power of 0.33 microV^2 . Figure 6B shows the main frequencies profile for CL >60; the representative brainwave was α , with frequency values of 8.48 and 8.99 Hz. The 8.48 Hz frequency was found in the Fp and F channels, while the 8.99 Hz frequency was found in the C, T and O channels. Figure 6C shows the power anomalies profile for CL >60; the Fp, T and O channels showed mainly positive anomalies with a mean power of 0.8, 1.2 and 0.6, respectively. Notably, in the T7 channel there is a significant positive anomaly, when compared to the Fp and O channels. The F, C and P channels had mainly negative anomalies with mean power values of -0.1 , -0.8 and -0.7 , respectively. The F3, F8 and T8 channels had reduced power anomalies near to zero. The anteroposterior gradient was observed from high to low power with slope of -0.03 . The Fp, T and O channels were between 1.2 and 1.7 times higher than the F, C and P channels. Figure 6D shows the brainwave power for CL >60; the highest power was in the α brainwave, the δ brainwave

had almost a half of this wave and the θ brainwave had one-third the power; the power values were 0.46 and 0.29 microV², respectively.

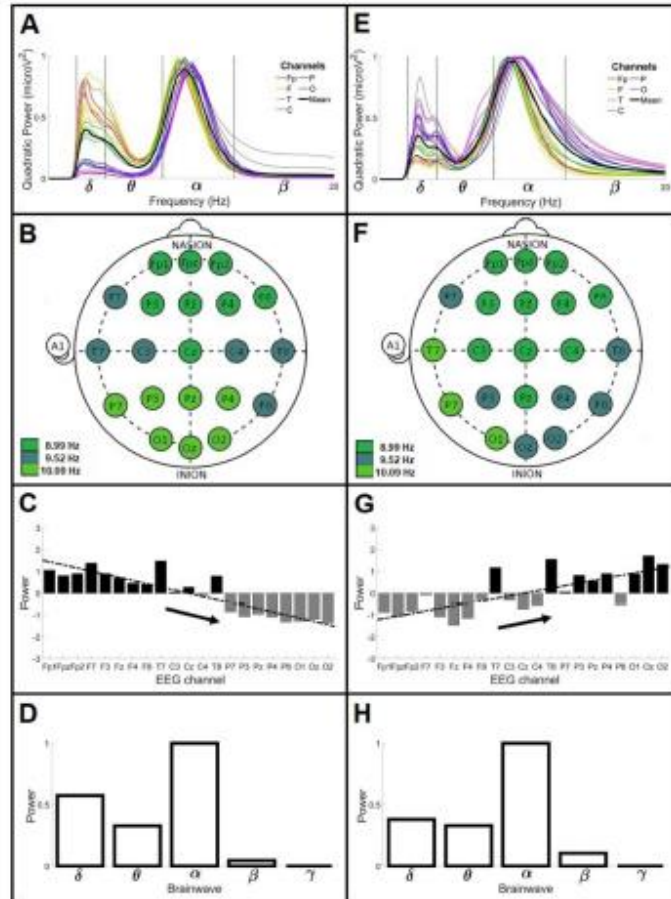


Figure 5. The general wavelet profiles of CL and PD patients <60. (A) The global wavelet curves profile for CL <60. (B) The main frequencies profile for CL <60. (C) The power anomalies profile for CL <60. (D) The brainwave power profile for CL <60. (E) The global wavelet curves profile for PD patient <60. (F) The main frequencies profile for PD patient <60. (G) The power anomalies profile for PD patient <60. (H) The brainwave power profile for PD patients <60.

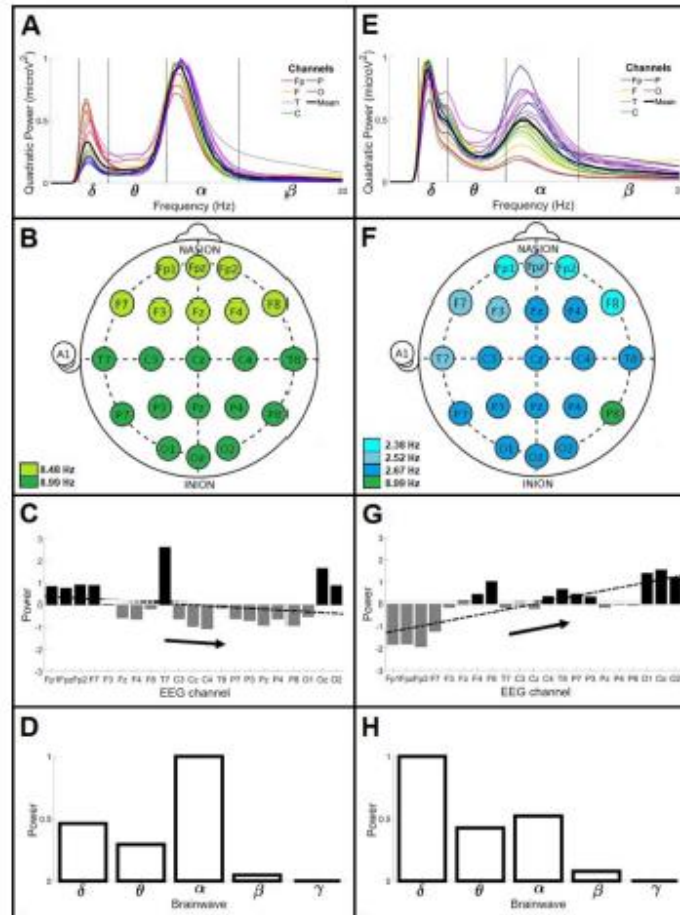


Figure 6. General wavelet profiles of CL and PD patients >60. (A) The global wavelet curves profile for CL >60. (B) The main frequencies profile for CL >60. (C) The power anomalies profile for CL >60. (D) The brainwave power profile for CL >60. (E) The global wavelet curves profile for PD patient >60. (F) The main frequencies profile for PD patient >60. (G) The power anomalies profile for PD patient >60. (H) The brainwave power profile for PD patients >60.

Figure 6E shows the global wavelet curves profile for PD patients >60 ($n = 10$ crossings per channel). A main δ brainwave was observed with a frequency value of 2.67 ± 0.61 Hz and a power of 0.90 μV^2 . A secondary α brainwave was identified with a frequency of 8.99 ± 2.41 Hz and a power of 0.49 μV^2 . Figure 6F shows the main frequencies profile for PD patients >60; the representative brainwave was δ , with frequency values of 2.38, 2.52 and 2.67 Hz. Particularly, the P8 channel remained in the α brainwave with a frequency value of 8.99 Hz. The 2.38 Hz frequency was mainly found in the Fp channels, the 2.52 Hz frequency in the left-frontal channels and the 2.67 Hz frequency was widely distributed in the C and O channels. Figure 6G shows the power anomalies profile for PD patients >60; negative anomalies were only found in the Fp channels with a mean value of -1.8 , while positive anomalies were observed in the T, P and O channels with mean power values of 0.2, 0.1 and 1.3, respectively. The F and C channels showed values near to zero. The anteroposterior gradient was observed from low to high power with a slope of 0.12.

Figure 6H shows the brainwave power for PD patients >60; the highest power was in the δ brainwave. For this group, the α brainwave had half the power of δ and the θ brainwave had less than half; the power values were 0.5 and 0.4 μV^2 , respectively.

Comparison between the groups presented PD patients >60 with main frequencies in the δ brainwave, the other three groups had main frequencies in the α brainwave. The 8.99, 9.52 and 10.09 Hz frequencies were common for CL <60 and PD patients <60, but with a different channel distribution. The 8.99 Hz frequency was common for CL >60 and PD patients >60. CL >60 also presented the 8.48 Hz α frequency and PD patients >60 showed instead frequencies in the δ brainwave (for summary see Table 1).

Table 1. Summary of the general covariance-wavelet profiles.

| Group | Main Frequencies (Hz) :- | Global Wavelet Curves | | Power Anomalies (Brain Regions) | | | Linear Regression (Slope/y-Intercept) | Normalized Brainwave Power | | | |
|-----------------|--------------------------|--|---|---------------------------------|----|----|---------------------------------------|----------------------------|----------|----------|---------|
| | | α and δ Mean Frequencies (Hz; Mean \pm SD) | α and δ Power (μV^2) | + | - | -0 | | δ | θ | α | β |
| CL <60 | 8.99 | 9.52 \pm 1.81 2.67 \pm 0.35 | 0.89 0.39 | Fp | P | C | -0.14/1.6 | 0.57 | 0.32 | 1 | 0.04 |
| | F | | | O | | | | | | | |
| | T | | | | | | | | | | |
| CL >60 | 8.48 | 8.99 \pm 1.36 2.52 \pm 0.46 | 0.93 0.33 | Fp | F | - | -0.03/0.42 | 0.46 | 0.29 | 1 | 0.04 |
| | T | | | C | | | | | | | |
| | O | | | P | | | | | | | |
| PD-Patients <60 | 8.99 | 9.52 \pm 1.96 2.67 \pm 0.49 | 0.95 0.35 | T | Fp | - | 0.12/-1.3 | 0.37 | 0.32 | 1 | 0.10 |
| | F | | | F | | | | | | | |
| | O | | | C | | | | | | | |
| PD-Patients >60 | 2.38 | 8.99 \pm 2.41 2.67 \pm 0.61 | 0.49 0.90 | T | Fp | F | 0.12/-1.4 | 1 | 0.42 | 0.52 | 0.07 |
| | 2.52 | | | P | | | | | | | |
| | 2.67 | | | O | C | | | | | | |
| | 8.99 | | | | | | | | | | |

CL: Controls. PD: Parkinson's disease. (+): positive power anomalies. (-): negative anomalies. (-0): power anomalies values close to zero. Brain regions (Fp: Frontopolar, F: Frontal, C: Central, T: Temporal, P: Parietal, O: Occipital).

The CL <60 and PD patients <60 shared in average the 9.52 Hz α frequency and the 2.67 Hz δ frequency; however, the α power of PD patients <60 was 0.06 μV^2 higher than CL <60, and the δ power was 0.04 μV^2 lower. The 2.67 Hz δ frequency was also shared by PD patients >60, although the power in this group was 2.3 times higher than CL <60 and 2.5 times higher than PD patients <60. The 8.99 Hz α frequency was shared in average by CL >60 and PD patients >60, but the power of CL >60 was 1.8 times higher than in PD patients >60. The 2.52 Hz δ frequency was only observed in CL >60 group and presented the lower power in comparison with the other groups. The anteroposterior power gradient for the CL groups was decreasing, with the <60 group having a greater slope than the CL >60 group. In PD patients the anteroposterior power gradient is increasing and the slope in both age groups was the same (for summary see Table 1).

4.3. Outlier Controls of Average Profile: Are They Potential Subjects of Risk?

In this section, we show two cases that were notably different in comparison with other members of their groups: CL04 <60 and CL07 >60. These EEGs were obtained from subjects considered clinically healthy with no symptoms related to PD; however, as per our analysis, these two could be potentially in a prodromal state of neurological illness or in a condition other than the resting state at the time of data acquisition. Figure 7 shows the general wavelet profiles of both outliers.

Figure 7A shows the global wavelet curves profile for CL04 <60. A main δ brainwave was observed with a frequency value of 2.52 ± 1.48 Hz and a power of 0.94 μV^2 . A secondary α brainwave was also identified with a frequency of 11.33 ± 2.85 Hz and a power of 0.66 μV^2 . Figure 7B shows the main frequencies profile for CL04 <60; the representative brainwave was δ , with frequency values of 2.12, 2.24, 2.38, 2.52, 2.67, 2.83 and 3.00 Hz, instead of the α brainwave, which was the predominant in the members of the group. In this participant, the α frequencies were also higher than the others, at 11.33 and 12.00 Hz. Figure 7C shows the power anomalies profile for CL04 <60. Negative anomalies were observed in the Fp and P channels with mean values of -1.8 and -0.1, respectively.

Positive anomalies were identified in the F, T, C and O channels with mean values of 0.3, 1.3, 0.2 and 0.4, respectively. In comparison with our general wavelet profile of CL <60, we found opposite anomalies in the Fp and O channels. The anteroposterior gradient was observed from low to high power with a slope of 0.05. Figure 7D represents the brainwave power profile for CL04 <60; the δ brainwave presented the highest power instead of the α brainwave as it was observed in the CL <60 group. For this participant, the α brainwave had the half of the δ power, the θ brainwave had less than half and the β brainwave had one-eighth the δ power; the power values were 0.55, 0.49 and 0.12, respectively.

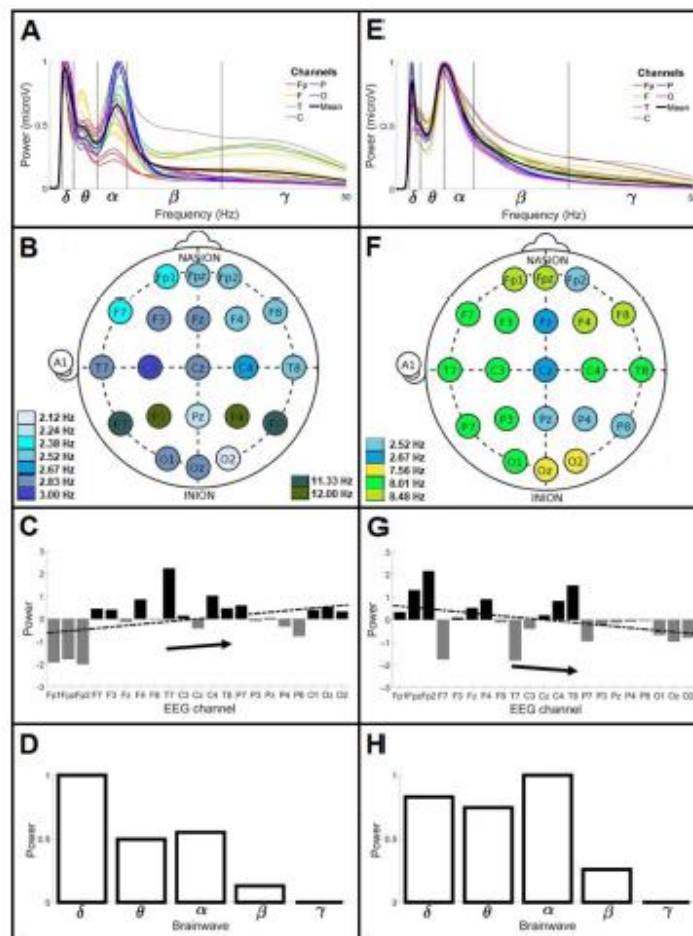


Figure 7. Outliers' profiles. (A) The global wavelet curves profile for CL04 <60. (B) The main frequencies profile for CL04 <60. (C) The power anomalies profile for CL04 <60. (D) The brainwave power profile for CL04 <60. (E) The global wavelet curves profile for CL07 >60. (F) The main frequencies profile for CL07 >60. (G) The power anomalies profile for CL07 >60. (H) The brainwave power profile for CL07 >60.

In respect with the above mentioned, the results found in this participant showed more similarities with the general wavelet profile of PD patient >60 than with its own group. However, δ frequency values obtained from this EEG were between 2.12 and

3.00 Hz instead of 2.38 Hz and 2.67 Hz, and the α frequencies were between 11.33 and 12.00 Hz instead of 8.99 Hz.

Figure 7E shows the global wavelet curves profile for CL07 >60. The main brainwave was α with a frequency of 8.01 ± 2.35 Hz and a power of 0.98 microV^2 . The secondary brainwave was δ with a frequency of 2.67 ± 0.67 Hz and a power of 0.84 microV^2 . In this participant, the α peak was observed at the limit of the θ brainwave. Figure 7F shows the main frequencies profile of the outlier CL07 >60; the α , δ and θ brainwaves were observed, instead of solely the α brainwave as in the general wavelet profile of CL >60. Some α frequency values in this participant were lower than those observed in the profile. The frequency values of the δ brainwave were 2.52 and 2.67 Hz and the θ frequency value was 7.56 Hz. Figure 7G shows the power anomalies profile for CL07 >60; positive anomalies in the Fp and C channels were observed, with mean values of 1.2 and 0.2, respectively. Negative anomalies were identified in the T, P and O channels, with mean values of -0.1 , -0.2 and -0.8 , respectively. Some F channels kept near to zero. This result showed inverse values in the T, C and O channels compared with the profile of CL >60. The F channels showed an increase in power. The anteroposterior gradient was observed from high to low power with a slope of -0.06 . Figure 7H shows the brainwave power profile for CL07 >60; the highest power was in the α brainwave. The δ brainwave had 18% less power than α , the θ brainwave was 26% less and the β brainwave had one-quarter of the δ power. According to the above, the results of this participant did not correspond with the profiles observed and it could not be identified inside the CL group.

5. Discussion

Wavelet analysis enables the characterization of specific brain activity profiles in a defined group. The main findings of this study include the following: (1) The main α brainwave obtained in the global wavelet curves profile for the CL and PD patients <60 groups. (2) The main δ brainwave identified for the PD patients >60 group. (3) The anteroposterior power gradient observed from the channel power anomalies proceeds from high to low power in the CL groups, and it was opposite in PD patients at any age studied. (4) Characterization of general wavelet profiles is an accurate methodological strategy for comparative analysis between groups.

5.1. Global Wavelet Curves Profile of CL and PD Patients under 60 Years of Age (<60)

The α brainwave showed predominance in the CL EEG, as it has been previously identified in the eyes-closed resting state [45]. In the present study, we reported the dominance of the α brainwave in PD patients <60 as well as in the CL <60. Hence, electroencephalographic changes in PD patients at initial states of the disease cannot be differentiated from those of CL group by means of this profile. We propose a more detailed examination of the EEG, based on the analysis of power anomalies per channel, to find the differences between the groups. In PD patients <60, the α brainwave was observed with more dispersion in power and frequencies between channels compared to those of the CL groups; this might be attributed to the loss of synchronization of the cortical neurons due to alterations of the gap junctions between the cells as it has been previously suggested [46]. The drug profile of the PD patients also can alter the dispersion of frequencies. Levodopa has been proven to enhance α power in specific channels [47], while the opposite effects has been stated to Pramipexole and Rasagiline [48,49]. In summary, the EEG of PD patients <60 analyzed by the methodology presented in this study can be identified at an earlier stage of the disease than was previously possible.

5.2. Global Wavelet Curves Profile of PD Patients over 60 Years of Age (>60)

In PD patients >60, the δ brainwave was predominant as compared with the CL group >60 and both the <60 groups of CL and PD patients. Predominance of the δ brainwave in PD patients >60 has been previously described and attributed to several phenomena, such as disturbance of the afferent impulses, mainly cholinergic from the basal forebrain to the

cortex, disruptions in the pyramidal neurons, white matter lesion or thalamic lesion [50], the overall synchronization of glial cell activity [51] and the use of prescribed drugs like Rasagiline [48]. Furthermore, in this group, a high dispersion in both power and frequency was observed in the main δ brainwave and in the secondary α brainwave, possibly related to the neurodegeneration plus the effects caused by the mix of drugs routinely used in PD patients.

5.3. Differential Anteroposterior Power Gradient between CL and PD Patient Groups

In CL groups, the dominance of the α brainwave due to the normal cortical activity is characteristic of the eyes-closed resting state in frontal channels, together with the low cortical activity of the posterior channels, caused by the absence of visual stimuli [16,45]. We showed for the first time with our power anomalies analysis a decreasing anteroposterior power gradient characteristic of CL groups, from the high powers of the Fp, F and T channels to the low powers of the P and O channels.

The decrease in the slope of the anteroposterior power gradient in CL >60 was mainly due to the decreased dispersion in power of the δ brainwave. This is consistent with the decrease in δ brainwave activity found as a function of age [52] and physiologically associated with a loss of connectivity between the frontal subcortical and cortical areas caused by changes in grey matter (neuronal death) and white matter (leukoaraiosis) [53], to frontal vascular alterations [54] and a loss of dopamine neurotransmission characteristic of normal aging [55].

In both PD patient groups, the anteroposterior power gradient was inverted. Despite PD patients <60 presenting similar features to CL <60 in terms on the global wavelet curves, main frequencies and brainwave power profiles, the power anomalies analysis shows an inverted anteroposterior power gradient due to reduced dispersion of the δ brainwave frequency and power in the Fp and F channels and increased power in the in P and O channels. The inversion could be attributed to the instability of the frontal δ brainwave caused by the malfunction of the inhibitory thalamic-cortical pathways identified in PD [56]. In the case of PD patients >60, the inverted gradient was related to a synchronized δ brainwave in all channels. We suggest this due to an attempt to re-establish the thalamic-cortical inhibitory circuits by means of the use of anti-parkinsonian drugs regularly used in advance PD patients, which have extensive effects throughout the brain. This is in addition to the notable dispersion in power and frequency of the α brainwave, indicating a significant loss of normal cortical neuronal synchronization [46].

In the global wavelet curves profiles of PD patients, an increase in the β brainwave was also observed. It was not found in the CL groups. This has been previously observed and associated with an abnormal functioning of the basal ganglia [15] and with the use of Levodopa [47]. The notable increase in the θ brainwave observed in the PD patient >60 might also be related to alterations in the limbic circuit [57].

5.4. Identification of Outliers

In this research, the EEG of two subjects considered clinically healthy, one <60 and another >60 years of age, showed different features in comparison with their corresponding CL groups. This finding was considered relevant in the present study since it indicates unidentified alterations in these subjects that could be considered potential indicators of an initial state of some neurological pathology not yet clinically detected.

6. Conclusions

In this study, we reported a new methodology based on covariance analysis that allows differentiating a healthy group from a group with anomalies in brain activity due to PD. In PD patients, it was possible to detect specific anteroposterior brainwave power gradients from the frontal-occipital region as well as other brainwave anomalies in both brainwave frequency and power, coherent with the neurodegenerative process. With this methodology, it was also possible to detect differences between age groups within CL

and PD patients. The accessibility of the electroencephalographic technique opens the possibility to apply it to other areas of clinical research with medical purposes. Through the covariance analyses described in the present study, EEG studies can be considered a widely useful tool in neurology to scan neurodegenerative processes over time, with the potential to uncover electroencephalographic patterns in the early asymptomatic stages of neurodegenerative diseases in a vulnerable population. Furthermore, this methodology can be applied to other brain activity anomalies in any other pathophysiological condition.

Author Contributions: G.G.-G.: conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing original draft. V.M.V.-H.: conceptualization, methodology, formal analysis, validation. A.O.-A.: conceptualization, writing—review and editing, supervision, project administration. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was partially supported by grants DGAPA-IN219119 (AO) and DGAPA-IT102410 (V.M.V.-H.) (Dirección General del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)), the Thematic Network on Proteins, Prions and Neurodegenerative Diseases (PRyEND-CONACyT-280087) network member (A.O.-A.) and CONACyT-180148 (V.M.V.-H.). G.G.-G. was supported during her PhD program (Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM) by scholarships from the CONACyT, México (CVU 771755).

Institutional Review Board Statement: EEG were not recorded for the purposes of this mathematical analysis.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Restrictions apply to the availability of EEG data. Mathematical-data details are available upon request to the authors.

Acknowledgments: We thank Rodolfo Solís to provide the EEG obtained from the Department of neuropsychology of the Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico (INNN). We thank Alina Santillán from the Faculty of Electronics, UPAEP, Mexico for her contribution with EEG to further validate patterns from control individuals. We thank Neurologist Dan López Vazquez for productive discussions and to Ibrahim A. Ramírez-Soto for proofreading the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

| | |
|-----------|--|
| PD | Parkinson's disease |
| EEG | electroencephalographic records |
| MDS-UPDRS | Movement Disorder Society—Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| H&Y | Hoehn & Yahr Scale |
| BDI-II | Beck Depression Inventory |
| BAI | Beck Anxiety Inventory |
| CASI | Cognitive Abilities Screening Instrument |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| MoCA | Montreal Cognitive Assessment |
| Fp | Frontopolar |
| F | Frontal |
| T | Temporal |
| C | Central |
| P | Parietal |
| O | Occipital |
| CWT | Continuous Wavelet Transform |
| XWT | Cross Wavelet Transform |
| COI | Cone of Influence |
| PWS | Power Wavelet Spectrum |
| GWS | Global Wavelet Spectrum |

References

- Kalia, L.V.; Lang, A.E. Parkinson's disease. *Lancet* **2015**, *386*, 896–912. [CrossRef]
- Brooks, D.J.; Pavese, N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* **2011**, *95*, 614–628. [CrossRef] [PubMed]
- Lehéricy, S.; Bardinet, E.; Poupon, C.; Vidailhet, M.; François, C. 7 Tesla magnetic resonance imaging: A closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2014**, *29*, 1574–1581. [CrossRef] [PubMed]
- Colombo, D.; Abbruzzese, G.; Antonini, A.; Barone, P.; Bellia, G.; Francini, E.; Simoni, L.; Attar, M.; Zagni, E.; Haggiag, S.; et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. *Sci. World J.* **2015**, *2015*, 787451. [CrossRef]
- Gallagher, D.A.; Lees, A.J.; Schrag, A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* **2010**, *25*, 2493–2500. [CrossRef] [PubMed]
- Shulman, L.M.; Taback, R.L.; Bean, J.; Weiner, W.J. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2001**, *16*, 507–510. [CrossRef] [PubMed]
- Postuma, R.B.; Aarsland, D.; Barone, P.; Burn, D.J.; Hawkes, C.H.; Oertel, W.; Ziemssen, T. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2012**, *27*, 617–626. [CrossRef] [PubMed]
- Martinez-Martín, P.; Rodríguez-Blázquez, C.; Abe, K.; Bhattacharyya, K.B.; Bloem, B.R.; Carod-Artal, F.J.; Prakash, R.; Esselink, R.A.; Falup-Pecurariu, C.; Gallardo, M.; et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* **2009**, *73*, 1584–1591. [CrossRef] [PubMed]
- Phillipson, O.T. Management of the aging risk factor for Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **2014**, *35*, 847–857. [CrossRef]
- Reeve, A.; Simcox, E.; Turnbull, D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res. Rev.* **2014**, *14*, 19–30. [CrossRef] [PubMed]
- De Lau, L.M.; Breteler, M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* **2006**, *5*, 525–535. [CrossRef]
- Ortiz-Ospina, E.; Beltekian, D. Why do Women Live Longer Than Men? Our World in Data. Available online: <https://ourworldindata.org/why-do-women-live-longer-than-men> (accessed on 22 June 2021).
- Peelaerts, W.; Bousset, L.; Van der Perren, A.; Moskalyuk, A.; Pulizzi, R.; Giugliano, M.; Van den Haute, C.; Melki, R.; Baekelandt, V. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature* **2015**, *522*, 340–344. [CrossRef] [PubMed]
- Teravskis, P.J.; Covelo, A.; Miller, E.C.; Singh, B.; Martell-Martínez, H.A.; Benneyworth, M.A.; Gallardo, C.; Oxnard, B.R.; Araque, A.; Lee, M.K.; et al. A53T mutant alpha-synuclein induces Tau-dependent postsynaptic impairment independently of neurodegenerative changes. *J. Neurosci.* **2018**, *38*, 9754–9767. [CrossRef] [PubMed]
- DeLong, M.R.; Wichmann, T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch. Neurol.* **2007**, *64*, 20–24. [CrossRef] [PubMed]
- Mantri, S.; Dukare, V.; Yeole, S.; Patil, D.; Wadhvi, V.M. A survey: Fundamental of EEG. *Int. J. Adv. Res. Comput. Sci. Manag. Stud.* **2013**, *1*, 83–89.
- Cozac, V.V.; Gschwandtner, U.; Hatz, F.; Hardmeier, M.; Rüegg, S.; Fuhr, P. Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* **2016**, *2016*, 9060649. [CrossRef] [PubMed]
- Shirahige, L.; Berenguer-Rocha, M.; Mendonça, S.; Rocha, S.; Rodrigues, M.C.; Monte-Silva, K. Quantitative electroencephalography characteristics for Parkinson's disease: A systematic review. *J. Parkinson's Dis.* **2020**, *10*, 455–470. [CrossRef] [PubMed]
- Han, C.X.; Wang, J.; Yi, G.S.; Che, Y.Q. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cogn. Neurodyn.* **2013**, *7*, 351–359. [CrossRef] [PubMed]
- Weinberger, M.; Hutchison, W.D.; Lozano, A.M.; Hodaie, M.; Dostrovsky, J.O. Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. *J. Neurophysiol.* **2009**, *101*, 789–802. [CrossRef] [PubMed]
- Johnsen, K.; Snaedal, J.; Jóhannesson, G.H.; Guðmundsson, Þ.; Blin, N.; Emilsdóttir, Á.; Einarsson, B.; Johannsson, M. C9-13-06: EEG as a biological marker in Parkinson's disease dementia and dementia of lewy bodies (PDD/DLB). *Alzheimer's Dement.* **2014**, *10*, P236. [CrossRef]
- Klassen, B.T.; Hentz, J.G.; Shill, H.A.; Driver-Dunckley, E.; Evidente, V.G.; Sabbagh, M.N.; Adler, C.H.; Caviness, J.N. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* **2011**, *77*, 118–124. [CrossRef] [PubMed]
- Hramov, A.E.; Koronovskii, A.A.; Makarov, V.A.; Pavlov, A.N.; Sitnikov, E. *Wavelets in Neuroscience*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2015. [CrossRef]
- Holschneider, M. *Wavelets: An Analysis Tool*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1995; ISBN 0-19-853481-7.
- Sheng, Y. Wavelet transform. In *The Transforms and Applications Handbook*; Poularikas, A.D., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1996; pp. 747–827. ISBN 978-0849383427.
- Torrence, C.; Compo, G.P. A practical guide to wavelet analysis. *Bull. Am. Meteorol. Soc.* **1998**, *79*, 61–78. [CrossRef]
- Goetz, C. *MDS-LUPDRS*; Rush University Medical Center: Chicago, IL, USA, 2008.
- Hoehn, M.M.; Yahr, M.D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* **1967**, *17*, 427–442. [CrossRef] [PubMed]
- Jurado, S.; Villegas, M.E.; Méndez, L.; Rodríguez, E.; Lopeña, V.; Varela, R. La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de Ciudad de México. *Salud. Ment.* **1998**, *21*, 26–32.
- Robles, R.; Varela, R.; Jurado, S.; Páez, F. Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: Propiedades psicométricas. *Rev. Mex. Psicol.* **2001**, *18*, 211–217.

31. Teng, E.L.; Hasegawa, K.; Homma, A.; Imai, Y.; Larson, E.; Graves, A.; Sugimoto, K.; Yamaguchi, T.; Sasaki, H.; Chiu, D.; et al. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): A practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int. Psychogeriatr.* **1994**, *6*, 45–58. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Ostrosky, F.; López, G.; Ardila, A. Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud. Ment.* **1999**, *22*, 20–26.
33. Palacios, A. Validez y Confiabilidad del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en su Versión Traducida al Español para el Cribaje del Deterioro Cognitivo Leve en Adultos Mayores. Ph.D. Dissertation, School of Medicine, UNAM, Mexico City, Mexico, 2015.
34. Iwaki, H.; Nishikawa, N.; Nagai, M.; Tsujii, T.; Yabe, H.; Kubo, M.; Ieiri, I.; Nomoto, M. Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Neurol. Clin. Neurosci.* **2015**, *3*, 68–73. [\[CrossRef\]](#)
35. Stathis, P.; Koritsiotis, S.; Antonini, A. Dopamine agonists early monotherapy for the delay of development of levodopa-induced dyskinesias. *Expert Rev. Neurother.* **2015**, *15*, 207–213. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Rascol, O.; Fitzer-Attas, C.J.; Hauser, R.; Jankovic, J.; Lang, A.; Langston, J.W.; Melamed, E.; Poewe, W.; Stocchi, F.; Tolosa, E.; et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): Prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* **2011**, *10*, 415–423. [\[CrossRef\]](#)
37. Crosby, N.J.; Deane, K.H.; Clarke, C.E. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2003**, *2*, CD003467. [\[CrossRef\]](#)
38. Grinsted, A.; Moore, J.C.; Jevrejeva, S. Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series. *Nonlinear Process. Geophys.* **2004**, *11*, 561–566. [\[CrossRef\]](#)
39. Gilman, D.L.; Fuglister, F.J.; Mitchell, J.M. On the power spectrum of "Red Noise". *J. Atmos. Sci.* **1963**, *20*, 182–184. [\[CrossRef\]](#)
40. Jevrejeva, S.; Moore, J.C.; Grinsted, A. Influence of the arctic oscillation and El Niño-Southern Oscillation (ENSO) on ice conditions in the Baltic Sea: The wavelet approach. *J. Geophys. Res. Space Phys.* **2003**, *108*, 4677. [\[CrossRef\]](#)
41. Hudgins, L.; Friche, C.A.; Mayer, M.E. Wavelet transform and atmospheric turbulence. *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71*, 3279–3282. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Soon, W.; Velasco, V.M.; Selvaraj, K.; Traversi, R.; Usoskin, I.; Chen, C.T.A.; Lou, J.Y.; Kao, S.J.; Carter, R.M.; Pipin, V.; et al. A review of Holocene solar-linked climatic variation on centennial to millennial timescales: Physical processes, interpretative frameworks and a new multiple cross-wavelet transform algorithm. *Earth Sci. Rev.* **2014**, *134*, 1–15. [\[CrossRef\]](#)
43. Velasco, V.M.; Soon, W.; Velasco, G.; Traversi, R.; Horiuchi, K. Generalization of the cross-wavelet function. *New Astron.* **2017**, *56*, 86–93. [\[CrossRef\]](#)
44. Jenkins, G.M.; Watts, D.G. *Spectral Analysis and Its Applications*; Holden-Day: San Francisco, CA, USA, 1968; p. 525. ISBN 0816244642
45. Kan, D.P.X.; Croarkin, P.E.; Phang, C.K.; Lee, P.F. EEG differences between eyes-closed and eyes-open conditions at the resting stage for euthymic participants. *Neurophysiology* **2017**, *49*, 432–440. [\[CrossRef\]](#)
46. Hughes, S.W.; Crunelli, V. Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *Neuroscientist* **2005**, *11*, 357–372. [\[CrossRef\]](#)
47. Melgari, J.M.; Curcio, G.; Mastrolilli, E.; Salomone, G.; Trotta, L.; Tombini, M.; di Biase, L.; Scarscia, F.; Fini, R.; Fabrizio, E.; et al. Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Front. Aging Neurosci.* **2014**, *6*, 302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Dimpfel, W.; Oehlwein, C.; Hoffmann, J.A.; Müller, T. Quantitative EEG changes in patients with Parkinson's disease during therapy with Rasagiline. *Adv. Parkinsons Dis.* **2014**, *3*, 22–34. [\[CrossRef\]](#)
49. Choi, J.W.; Jeong, M.H.; Her, S.J.; Lee, B.U.; Cha, K.S.; Jung, K.Y.; Kim, K.H. Abnormal sleep delta rhythm and interregional phase synchrony in patients with restless legs syndrome and their reversal by dopamine agonist treatment. *J. Clin. Neurol.* **2017**, *13*, 340–350. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Steriade, M.; Gloor, P.; Llinás, R.R.; Lopes da Silva, F.H.; Mesulam, M.M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1990**, *76*, 481–508. [\[CrossRef\]](#)
51. Amzica, E.; Massimini, M. Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cereb. Cortex* **2002**, *12*, 1101–1113. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Duffy, F.H.; Albert, M.S.; McAnulty, G.; Garvey, A.J. Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann. Neurol.* **1984**, *16*, 430–438. [\[CrossRef\]](#)
53. Peters, R. Ageing and the brain. *Postgrad. Med. J.* **2006**, *82*, 84–88. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Raz, N.; Rodrigue, K.M.; Acker, J.D. Hypertension and the Brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behav. Neurosci.* **2003**, *117*, 1169–1180. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Wang, Y.; Chan, G.L.Y.; Holden, J.E.; Dobko, T.; Mak, E.; Schulzer, M.; Huser, J.M.; Snow, B.J.; Ruth, T.J.; Calne, D.B.; et al. Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: A PET study. *Synapse* **1998**, *30*, 56–61. [\[CrossRef\]](#)
56. Braak, H.; Braak, E.; Yilmazer, D.; Schultz, C.; de Vos, R.A.; Jansen, E.N. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* **1995**, *46*, 15–31.
57. Juárez, J.; Corsi, M. Sex differences in interhemispheric correlation and spectral power of EEG activity. *Brain Res. Bull.* **1995**, *38*, 149–151. [\[CrossRef\]](#)