

# Evaluación del paradigma de adquisición de la actividad electroencefalográfica en estado de reposo

A. Basterra-García<sup>1</sup>, J. Gijón-Ortego<sup>1</sup>, V. Gutiérrez-de Pablo<sup>1,2</sup>, A. Maturana-Candelas<sup>1,2</sup>,  
R. Hornero<sup>1,2,3</sup>, J. Poza<sup>1,2,3</sup>, C. Gómez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, alvaro.basterra@estudiantes.uva.es

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

<sup>3</sup> IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

## Resumen

La actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea es generada por el cerebro de forma natural en ausencia de estímulos específicos. El registro de la actividad EEG en estado de reposo (RS, *resting-state*) suele realizarse tratando de “no pensar en nada”, con lo cual se induce un estado de divagación mental (MW, *mind-wandering*). Sin embargo, existe debate sobre si los patrones neuronales inducidos son consistentes, lo cual ha motivado que diversos investigadores introduzcan la idea de registrar la actividad RS bajo un protocolo estructurado con un guiado externo (EGRS, *externally guided resting-state*). El objetivo de este trabajo es realizar un estudio comparativo entre los paradigmas RS basado en MW y EGRS, analizando los patrones de activación local. Para ello, se registró la actividad cerebral en 30 sujetos jóvenes cognitivamente sanos, con los ojos cerrados, durante una fase de MW y otra de EGRS. La actividad cerebral se caracterizó mediante diversos parámetros espectrales y no lineales. Los resultados revelaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos paradigmas, fundamentalmente en el contenido espectral. Concretamente, se observó una aceleración de la actividad cerebral en el paradigma EGRS en comparación con el RS basado en MW. Las diferencias encontradas entre ambos paradigmas podrían deberse a que el paradigma EGRS se caracteriza por una atención focalizada en un objetivo específico, mientras que durante el RS basado en MW la atención y el nivel de alerta disminuyen.

## 1. Introducción

La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva que permite medir los potenciales postsinápticos generados por millones de neuronas piramidales [1]. Esta técnica es muy empleada en la práctica clínica por su bajo coste, su portabilidad y su buena resolución temporal [2]. La actividad EEG se ha analizado habitualmente usando métodos de activación local. Estos permiten caracterizar la activación sincrona de poblaciones abundantes de neuronas. Dichas métricas se pueden agrupar en dos categorías principales: espectrales y no lineales. Las primeras evalúan diferentes características de las oscilaciones neuronales en frecuencia. De forma complementaria, las métricas no lineales se centran en propiedades fundamentales de las señales EEG, como la complejidad, la variabilidad y la irregularidad [3].

El análisis de la actividad cerebral espontánea durante el estado de reposo (RS, *resting state*) permite entender una gran cantidad de procesos neuronales subyacentes a diferentes funciones cerebrales [4]. El RS permite observar

las dinámicas cerebrales, especialmente los ritmos alfa, que es el rango de frecuencias con la mayor potencia en el espectro [5]. El RS asocia los procesos cognitivos con la dinámica cerebral intrínseca, lo que permite explicar el funcionamiento de varios mecanismos cerebrales y cómo estos se ven alterados por diversas patologías [5].

El protocolo de adquisición del EEG basado en RS tiene numerosas aplicaciones por su sencillez y comodidad con respecto a los basados en tareas específicas [6]. Desde un punto de vista cognitivo, el RS se puede concebir como un pensamiento independiente del estímulo [7]; es un estado que no está asociado a ninguna tarea específica y, por tanto, es propenso a la divagación mental o “*mind-wandering*” (MW) [8]. En los últimos años se han llevado a cabo multitud de estudios de la actividad cerebral durante el RS, que han revelado la existencia de patrones de activación temporalmente correlacionados, lo que ha dado lugar al concepto de redes en estado de reposo (RSN, *resting state networks*) [9]. El paradigma convencional de RS basado en MW se ha asociado con un nivel bajo de alerta y de vigilia [10], definiéndose como un estado mental caracterizado por una desviación de la atención. Dado que divagación mental ocupa una cantidad significativa del pensamiento despierto, diferentes estudios se han centrado en comprender los procesos neurofisiológicos que subyacen a este estado. Sin embargo, existe debate en la comunidad científica sobre la heterogeneidad y consistencia de los patrones cerebrales evocados en los registros EEG adquiridos mediante este paradigma [11, 12].

En el presente estudio proponemos evaluar la consistencia del paradigma de adquisición de señales EEG en RS basado en MW, contrastándolo con un nuevo paradigma basado en un guiado externo de los diferentes pensamientos que hay que evocar (*i.e.*, “estado de reposo guiado externamente” o *externally guided resting-state*, EGRS). Gracias a ello, pretendemos evaluar la consistencia y estabilidad de los patrones neurofisiológicos de activación local durante el estado de reposo en el paradigma convencional de RS basado en MW.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1 Participantes

En el estudio se incluyeron 30 sujetos jóvenes cognitivamente sanos (edad  $21,3 \pm 0,7$  años, media  $\pm$  desviación estándar; 15 mujeres). Padece cualquier

enfermedad neuronal o el consumo de medicamentos neuropsiquiátricos fueron motivo de exclusión. Todos los sujetos fueron informados sobre el protocolo y propósito del estudio, y dieron su consentimiento informado para participar. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI-23-3254).

## 2.2 Diseño del experimento

Los registros se obtuvieron con los ojos cerrados mediante un protocolo con dos fases: RS basado en MW y EGRS. Previo a los registros, se reprodujo un fragmento de ruido rosa para que los sujetos partieran de una misma situación basal. La fase de RS con MW duró 3 minutos, mientras que la fase de EGRS se estructuró en cuatro etapas para guiar externamente la evocación de pensamientos: (i) pensar en amigos o familia, (ii) imaginarse un paisaje, (iii) pensar en animales, y (iv) sumar mentalmente de dos en dos. Estas instrucciones fueron aleatorizadas entre los sujetos.

## 2.3 Adquisición y pre-procesado de EEG

Las señales se registraron con un equipo actiCHAMP-PLUS® (BrainProducts) de 32 electrodos situados en base al sistema internacional 10-10 en las posiciones C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, FT9, FT10, O1, O2, P3, P4, P7, P8, T7, T8, TP10, TP9, Fz, Cz, Oz, y Pz. Como referencia se usó el canal Cz. La frecuencia de muestreo fue de 500 Hz. Las señales se preprocesaron para minimizar la presencia de ruido en base a las siguientes etapas: (i) re-referenciado promedio para recuperar el canal Cz; (ii) eliminación de la media de cada canal EEG para eliminar la deriva en el nivel basal de la señal; (iii) filtrado paso banda entre 1 y 70 Hz con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) de orden 2000 con ventana de Hamming y filtrado de ranura para eliminar la interferencia de red a 50 Hz; (iv) segmentación de las señales en cada una de las fases de los registros; (v) análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar las componentes relacionadas con ruido; (vi) inspección visual de épocas de 5 s y eliminación de aquellas con artefactos; y (vii) localización de las fuentes neuronales mediante el algoritmo sLORETA (*standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography*), estimando la activación de 15.000 fuentes neuronales que fueron proyectadas en las 68 regiones del atlas Desikan-Killiany [13]. Todo el pre-procesado se realizó con MATLAB® (versión R2021b, MathWorks).

## 2.4 Procesado de las señales

El contenido espectral de las señales EEG se caracterizó calculando la potencia relativa (RP, *Relative Power*) para cada una de las bandas de frecuencia convencionales: delta ( $\delta$ , 1-4 Hz), zeta (8-13 Hz), alfa ( $\alpha$ , 8-13 Hz), beta-1 ( $\beta_1$ , 13-19 Hz), beta-2 ( $\beta_2$ , 19-30 Hz) y gamma ( $\gamma$ , 30-70 Hz). También se calculó la frecuencia mediana (MF, *Median Frequency*), definida como la frecuencia que contiene el 50% de la potencia de la densidad espectral de potencia. Asimismo, se estimó la frecuencia alfa individual (IAF, *Individual Alpha Frequency*), que refleja la frecuencia a la que se encuentra el pico máximo de potencia en la banda alfa [14].

Por otra parte, el análisis no lineal incluyó el cálculo de la complejidad de Lempel-Ziv (LZC, *Lempel-Ziv Complexity*), la entropía muestral (SampEn, *Sample Entropy*), y la medida de la tendencia central (CTM, *Central Tendency Measure*). La LZC estima la complejidad de secuencias finitas de símbolos, asociando valores elevados a series temporales complejas [14]. Por otro lado, la SampEn es una medida de irregularidad, aplicable a series temporales cortas y ruidosas [14]. Finalmente, el CTM es un parámetro que cuantifica la variabilidad de series temporales empleando para ello diagramas de segundo orden [14].

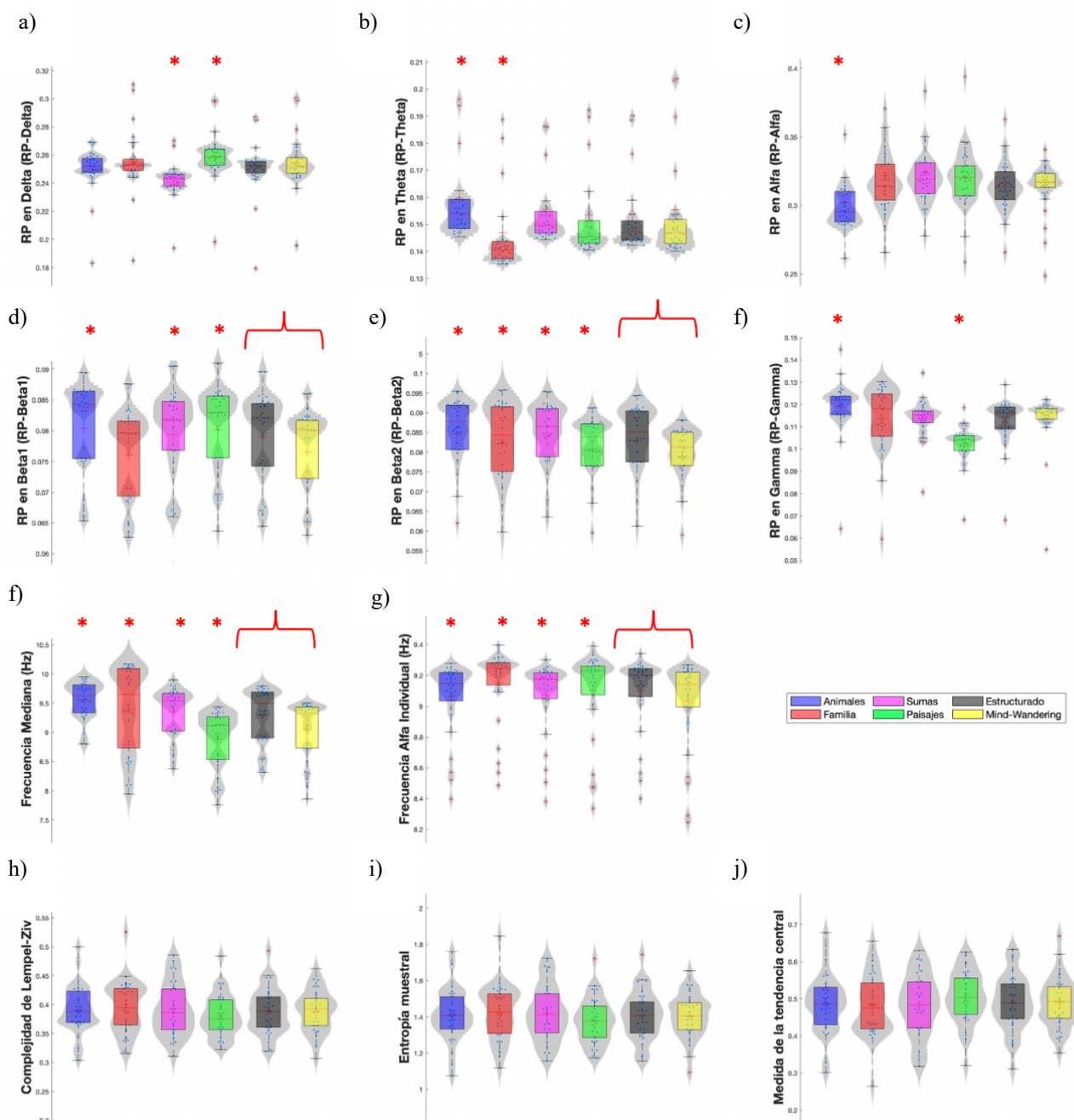
## 2.5 Análisis estadístico

Para evaluar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre el paradigma de RS con MW y el EGRS, se empleó la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, que se utiliza para determinar si hay diferencias entre dos conjuntos de datos pareados o dependientes [16]. Se aplicó la corrección FDR (*false discovery rate*) para controlar la proporción de falsos positivos entre todas las pruebas realizadas [17].

## 3. Resultados y discusión

La actividad cerebral en ambos paradigmas se caracterizó, en primer lugar, empleando diferentes parámetros espectrales (ver Figura 1). Inicialmente, se analizó el contenido espectral de la actividad EEG calculando la RP en las bandas de frecuencia convencionales. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre el promedio de las fases del paradigma EGRS y el RS basado en MW en las bandas beta-1 y beta-2; en concreto, los valores de RP fueron mayores para el EGRS en comparación con el RS con MW. Estas diferencias en los valores de RP en beta-1 y beta-2 pueden deberse a que dichas bandas de frecuencias están asociadas con el pensamiento activo, la atención y el enfoque en el mundo exterior, además de ser más sensibles a las modificaciones de los estados cognitivos y procesos mentales [1]. Por ello, las diferencias en la RP de estas bandas pueden ser más pronunciadas y detectables en comparación con el resto, que están asociadas a otros procesos cognitivos.

La actividad alfa es dominante durante el RS con ojos cerrados [18], por lo que su elevado valor en ambos paradigmas probablemente sea debido a este hecho. La disminución de RP en delta y el incremento significativo en beta-1 y beta-2 provoca que también lo haga la MF. Este aumento significativo también se observa para la IAF, lo cual puede estar relacionado con un mayor nivel de atención selectiva, concentración y procesamiento cognitivo. Estos resultados sugieren que la banda alfa puede estar más fuertemente involucrada en la coordinación y regulación de las actividades cognitivas superiores durante el EGRS [15], que en este estudio correspondería a imaginar ciertas cosas de manera activa. La aceleración de la actividad neuronal durante el protocolo estructurado podría deberse a una mayor demanda cognitiva en el EGRS y, en consecuencia, a una mayor actividad neuronal en las bandas de alta frecuencia.



**Figura 1.** Distribución de las métricas calculadas, divididas en cinco grupos, que representan cada una de las tareas que componen el estado de reposo (RS) estructurado con guiado externo y el basado en “mind-wandering” (MW). Cada distribución representa una característica diferente. (a) RP en la banda delta (RP-Delta). (b) RP en la banda zeta (RP-Zeta). (c) RP en la banda alpha (RP-Alfa). (d) RP en la banda beta-1 (RP-Beta1). (e) RP en la banda beta-2 (RP-Beta2). (f) RP en la banda gamma (RP-Gamma). (g) Frecuencia mediana (MF). (h) Frecuencia alfa individual (IAF). (i) Complejidad de Lempel-Ziv (LZC). (j) Entropía muestral (SampEn). (k) Medida de la tendencia central (CTM). Los parámetros que presentan diferencias significativas entre paradigmas están marcados con un asterisco en rojo \*, mientras que los parámetros que presentan diferencias entre el promedio del paradigma RS estructurado y el RS basado en MW, están marcados con una llave ( $p < 0.05$ , test de los rangos con signo de Wilcoxon, corrección FDR).

Por otro lado, el análisis con parámetros no lineales no reveló diferencias estadísticamente significativas en los valores de LZC, SampEn y CTM entre ambos paradigmas (ver Figura 1). Esto indica que los patrones de complejidad, irregularidad y variabilidad globales de la actividad cerebral no difieren significativamente entre el paradigma de RS basado en MW y el EGRS. No obstante, se obtuvieron valores de LZC más altos en el paradigma estructurado, lo cual sugiere una mayor complejidad del

EEG en el EGRS; esto podría indicar que este paradigma surge en presencia de un patrón heterogéneo de activación neuronal, posiblemente debido a una disminución de la sincronía cortical global. De hecho, Szostakiwskyj *et al.* [19] mostraron que la complejidad era mayor durante estados de reposo y fijación visual que durante la realización de tareas específicas. De la misma forma, la SampEn disminuyó durante el MW, lo que coincide con hallazgos encontrados en otros estudios [20]. Todos estos

trabajos sugieren que la pérdida de complejidad de las señales durante el paradigma de RS basado en MW podría deberse a un menor número de generadores corticales y/o una mayor inhibición cortical general [20].

Este trabajo tiene una serie de limitaciones. La principal es el tamaño reducido de la población muestral, que se limita a un rango de edad concreto. Además, los resultados se centran en el cálculo de parámetros de activación local a nivel global; sería conveniente analizar si los patrones de sincronización global también varían entre los paradigmas, así como analizar su distribución espacial.

#### 4. Conclusiones

Nuestros resultados revelaron que los patrones de activación local evocados durante un paradigma EEG en estado de reposo con una estructura guiada externamente presenta diferencias significativas respecto al paradigma convencional de adquisición del EEG basado en divagación mental. Estas diferencias se observan fundamentalmente en el contenido espectral de las señales EEG, pero no cuando se analizan propiedades no lineales. Además, el aumento de la RP en las bandas de frecuencia altas en el paradigma en estado de reposo guiado externamente podría reflejar que éste se caracteriza por una mayor focalización de la atención.

#### 5. Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación / Agencia Estatal de Investigación / 10.13019/501100011033, por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) ‘Una manera de hacer Europa’, bajo el proyecto PID2022-138286NB-I00, y por el CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) a través del Instituto de Salud Carlos III. V. Gutiérrez-de Pablo es beneficiario de un contrato PIF-UVa de la Universidad de Valladolid.

#### 6. Referencias

- [1] S. Sanji and J. A. Chambers, *EEG Signal Processing*. John Wiley and Sons, 2007.
- [2] M. X. Cohen, “Where does EEG come from and what does it mean?,” *Trends Neurosci*, vol. 40, no. 4, pp. 208–218, 2017.
- [3] V. Rodríguez-González *et al.*, “Consistency of local activation parameters at sensor- And source-level in neural signals,” *J Neural Eng*, vol. 17, no. 5, 2020.
- [4] A. I. Wiesman, J. da Silva Castanheira, and S. Baillet, “Stability of spectral estimates in resting-state magnetoencephalography: Recommendations for minimal data duration with neuroanatomical specificity,” *Neuroimage*, vol. 247, p. 118823, 2022.
- [5] J. Mendoza-Ruiz, C. E. Alonso-Malaver, M. Valderrama, O. A. Rosso, and J. H. Martinez, “Dynamics in cortical activity revealed by resting-state MEG rhythms,” *Chaos*, vol. 30, no. 12, 2020.
- [6] R. Cassani, M. Estarellas, R. San-Martin, F. J. Fraga, and T. H. Falk, “Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer’s disease diagnosis and progression assessment,” *Dis Markers*, vol. 2018, 2018.
- [7] B. A. Diaz *et al.*, “The Amsterdam Resting-State Questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition,” *Front Hum Neurosci*, vol. 7, 2013.
- [8] M. E. Raichle and D. A. Gusnard, “Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 2, no. 10, pp. 685–694, 2001.
- [9] J. Cabral, M. L. Kringelbach, and G. Deco, “Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest,” *Prog Neurobiol*, vol. 114, pp. 102–131, 2014.
- [10] B. S. Oken, M. C. Salinsky, and S. M. Elsas, “Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement,” *Clin Neurophysiol*, vol. 117, no. 9, pp. 1885–1901, 2006.
- [11] K. Cnudde, G. Kim, W. S. Murch, T. C. Handy, A. B. Protzner, and J. W. Y. Kam, “EEG complexity during mind wandering: A multiscale entropy investigation,” *Neuropsychologia*, vol. 180, p. 108480, 2023.
- [12] Koculak M, Wierzchon M. How much consciousness is there in complexity? *Frontiers in Psychology*, 2022; 13: 983315.
- [13] R. S. Desikan *et al.*, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- [14] J. Poza, C. Gómez, A. Bachiller, and R. Hornero, “Spectral and non-Linear analyses of spontaneous magnetoencephalographic activity in Alzheimer’s disease,” *J Healthc Eng*, vol. 3, pp. 299–322, 2012.
- [15] S. J. Ruiz-Gómez *et al.*, “Measuring alterations of spontaneous EEG neural coupling in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment by means of cross-entropy metrics,” *Front Neuroinform*, vol. 12, 2018.
- [16] H. B. Mann and D. R. Whitney, “On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other,” *Ann. Math. Statist.* vol. 18, no. 1, pp. 50–60.
- [17] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the False Discovery Rate: A practical and powerful approach to multiple testing,” *J R Stat Soc Ser B(Methodol.)*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [18] E. Angelakis, J. F. Lubar, S. Stathopoulou, and J. Kounios, “Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness,” *Clin Neurophysiol*, vol. 115, no. 4, pp. 887–897, 2004.
- [19] J. M. H. Szostakiwskyj, S. E. Willatt, F. Cortese, and A. B. Protzner, “The modulation of EEG variability between internally- and externally-driven cognitive states varies with maturation and task performance,” *PLoS One*, vol. 12, no. 7, 2017.
- [20] Y. Lu and J. Rodríguez-Larios, “Nonlinear EEG signatures of mind wandering during breath focus meditation,” *Curr. Resr. Neurobiol.*, vol. 3, p. 100056, 2022.