

# Índice de contenidos

Índice de símbolos	v
Índice de contenidos	vii
Índice de figuras	xiii
Índice de tablas	xli
Resumen	xliii
Abstract	xliv
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Sistema motor	3
1.2. Patologías del sistema motor	4
1.3. Neuromodulación	6
<b>2. Modelos de red BG-tálamocortical</b>	<b>9</b>
2.1. Dinámica neuronal	10
2.2. Arquitecturas de la red BGTC	11
2.2.1. Arquitectura detallada basada en núcleos unidimensionales	11
2.2.2. Arquitectura reducida de dos núcleos	15
2.2.3. Arquitectura de tres lazos	17
<b>3. Biomarcadores electrofisiológicos en trastornos motores</b>	<b>19</b>
3.1. Biomarcadores en PD y Epilepsia	21
3.1.1. Oscilaciones en la banda $\beta$ en PD	21
3.1.2. Acoplamiento inter-frecuencia	22
3.1.3. Formas de ondas	24
3.2. Análisis en los modelos de la red BGTC	24
3.3. Bifurcaciones como mecanismos subyacentes	26
3.4. Bifurcación de Hopf como origen de oscilaciones	27
3.5. Mecanismos de los acoplamientos inter-frecuencia	27

3.6.	Métricas tradicionales de CFC . . . . .	33
3.7.	Contenido armónico . . . . .	34
3.7.1.	Algoritmo para la detección de formas ondas no sinusoidales: <i>Time Locked Index</i> (TLI) . . . . .	35
3.7.2.	Aplicación de las métricas en el oscilador Van der Pol. . . . .	37
3.8.	Acoplamiento inter-frecuencia en modelo BGTC . . . . .	38
3.9.	Discusión . . . . .	48
3.9.1.	PAC como biomarcador en la enfermedad de Parkinson . . . . .	51
<b>4.</b>	<b>Procesamiento de biomarcadores en señales electrofisiológicas</b>	<b>55</b>
4.1.	Procesamiento de la actividad cerebral en pacientes epilépticos . . . . .	56
4.1.1.	Sobre los pacientes . . . . .	56
4.1.2.	Registros intracerebrales . . . . .	57
4.1.3.	Métodos para el procesamiento de las señales . . . . .	57
4.1.4.	Evolución temporal de las métricas de PAC y armonicidad . . . . .	60
4.1.5.	Análisis estadístico . . . . .	61
4.2.	Primeras observaciones . . . . .	61
4.2.1.	PAC armónico y no armónico en la dinámica ictal . . . . .	61
4.2.2.	<i>Time locked plots</i> (TLP) . . . . .	63
4.2.3.	Comodulogramas y mapas de armonicidad . . . . .	67
4.2.4.	Evolución temporal de las métricas PAC y armonicidad durante la dinámica de crisis . . . . .	70
4.3.	Armonicidad de la actividad ictal determina el rendimiento del PAC ictal como biomarcador en la identificación de la SOZ . . . . .	73
4.3.1.	Análisis de características operativas del receptor . . . . .	73
4.3.2.	Análisis bivariado inter-pacientes . . . . .	77
4.3.3.	Análisis bivariado intra-paciente . . . . .	79
4.4.	Discusión . . . . .	80
4.4.1.	PAC armónico ictal como un factor de confusión . . . . .	81
4.4.2.	Implicaciones para la mejora de terapias . . . . .	82
4.4.3.	TLI como herramienta complementaria para asistir a los análisis clínicos de registros iEEG . . . . .	83
4.4.4.	Limitaciones y consideraciones metodológicas . . . . .	84
<b>5.</b>	<b>Mecanismos asociados a la Estimulación Cerebral Profunda</b>	<b>85</b>
5.1.	Detalles de implementación . . . . .	87
5.1.1.	Potenciales de campo local y estimulación . . . . .	87
5.1.2.	Patrones de estimulación . . . . .	88
5.1.3.	Método de análisis . . . . .	89

---

5.2.	Mecanismo de cancelación polo-cero en el modelo reducido de oscilador	89
5.3.	Mecanismo de supresión y <i>resetting</i> de la actividad en la arquitectura reducida con un patrón de estimulación periódico . . . . .	91
5.4.	Mecanismo de <i>resetting</i> de la actividad en la arquitectura reducida con patrón irregular de estimulación . . . . .	96
5.5.	Mecanismo de supresión y <i>resetting</i> de actividad en la arquitectura de núcleos unidimensionales . . . . .	97
5.6.	Efecto sobre los acoplamientos inter-frecuencia . . . . .	100
5.7.	Discusión . . . . .	103
<b>6.</b>	<b>Esquema de neuromodulación adaptativo basado en aprendizaje profundo</b>	<b>111</b>
6.1.	Aprendizaje por refuerzo . . . . .	114
6.2.	Procesos de Decisión de Markov . . . . .	116
6.2.1.	Función de valor de estado y estado-acción . . . . .	118
6.3.	Enfoques del RL basado en funciones valor . . . . .	119
6.4.	Operador de optimalidad de Bellman y error cuadrático de Bellman . .	121
6.5.	Q-Learning . . . . .	121
6.5.1.	Política de comportamiento: Dilema explotación-exploración. . .	121
6.5.2.	Sobre la regla de aprendizaje: Repetición de experiencia. . . . .	122
6.6.	Q-Learning en casos paramétricos . . . . .	123
6.6.1.	Deep Q-Learning . . . . .	125
6.7.	Implementación del DQL en <i>Closed-loop</i> DBS . . . . .	126
6.7.1.	Esquema de control en DBS . . . . .	126
6.7.2.	Detalles de la implementación . . . . .	128
6.7.3.	Función de recompensa . . . . .	130
6.8.	<i>Closed-loop</i> DBS aplicado a la red de tres lazos. . . . .	132
6.8.1.	Entrenamiento de la DQN . . . . .	132
6.8.2.	Evaluación del agente . . . . .	133
6.8.3.	Estructura de la red . . . . .	137
6.8.4.	Representaciones del aprendizaje . . . . .	138
6.8.5.	Resultados en otra configuración de la red BGTC. . . . .	141
6.9.	Discusión . . . . .	141
<b>7.</b>	<b>Inferencia Bayesiana Dinámica</b>	<b>151</b>
7.1.	Elementos de DBI . . . . .	152
7.1.1.	Estimación de la dinámica . . . . .	154
7.1.2.	Estimación del proceso de medición . . . . .	156
7.1.3.	Estimación de la trayectoria de variables ocultas . . . . .	156

7.2.	Aplicación de DBI en el oscilador Van der Pol . . . . .	158
7.3.	Aplicación de DBI en señales electrofisiológicas . . . . .	160
7.3.1.	Sobre las señales . . . . .	160
7.3.2.	Observaciones preliminares . . . . .	161
7.3.3.	DBI como paso intermedio entre la simulación y la experimentación	165
<b>8.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>169</b>
<b>A.</b>	<b>Redes neuronales biológicamente plausibles</b>	<b>175</b>
A.1.	Mecanismo sensorial: Oscilador con entrada externa dependiente del tiempo . . . . .	175
A.2.	Acoplamiento unidireccional . . . . .	178
A.3.	Acoplamiento bidireccional . . . . .	180
A.4.	Red entrelazada . . . . .	180
A.5.	Dinámica de la red BG-tálamocortical. . . . .	182
A.6.	Efecto del lazo directo en la dinámica de la red BGTC. . . . .	182
<b>B.</b>	<b>Anexo de los Capítulos 2 y 3</b>	<b>185</b>
B.1.	Sobre las funciones de transferencia . . . . .	185
B.2.	Una forma de identificar tipos de acoplamientos inter-frecuencia . . . . .	187
B.2.1.	Variaciones en las constantes de tiempo . . . . .	188
B.2.2.	Variaciones en las ganancias de conexión . . . . .	189
B.2.3.	Independencia entre acoplamientos . . . . .	189
B.2.4.	Mecanismo básico para la aparición de PFC . . . . .	190
<b>C.</b>	<b>Anexo del Capítulo 4</b>	<b>193</b>
C.1.	Localización de la posición de los electrodos . . . . .	193
C.2.	Decisión sobre cirugía . . . . .	195
C.3.	Etiquetas de las ubicación anatómica de los registros bipolares . . . . .	195
C.4.	Definición de las bandas de frecuencias consideradas . . . . .	198
C.5.	Análisis de características operativas del receptor . . . . .	198
C.6.	Análisis bivariado . . . . .	202
<b>D.</b>	<b>Cálculos del Capítulo 5</b>	<b>205</b>
D.1.	Mecanismo de cancelación polo-cero . . . . .	205
D.2.	Determinación de la frecuencia de supresión . . . . .	206
D.3.	Doblamiento de periodo . . . . .	207
<b>E.</b>	<b>Anexo del Capítulo 6</b>	<b>209</b>
E.1.	Política totalmente exploratoria . . . . .	209

---

<b>F. Anexo del Capítulo 7</b>	<b>211</b>
F.1. Electroodos . . . . .	211
<b>Bibliografía</b>	<b>213</b>
<b>Publicaciones asociadas</b>	<b>245</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>247</b>