XXXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

ORGANIZADORES Y COLABORADORES:







BIOENGINEERING AND RESUSCITATION IPRO D

J-L-



LIBRO DE ACTAS

25 - 27 de noviembre de 2020

XXXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica CASEIB 2020

Los contenidos de esta publicación han sido evaluados por el Comité Científico que en ella se relaciona y según el procedimiento que se recoge en *www.caseib.es/2020/*

Presidente del Comité Organizador:

Roberto Hornero Sánchez

Secretario del Comité Organizador:

Jesús Poza Crespo

Editores:

Roberto Hornero Sánchez Jesús Poza Crespo Carlos Gómez Peña María García Gadañón

Maquetación:

Carlos Gómez Peña Unai Irusta Zarandona Verónica Barroso García Aarón Maturana Candelas

Diseño de portada:

Pablo Núñez Novo

ISBN: 978-84-09-25491-0



Libro de Actas del XXXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica Se distribuye bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Jueves, 26 de noviembre de 2020, a las 10:15

Sesión oral: Señales Biomédicas III

Moderadores: Raimon Jané Campos y Unai Irusta Zarandona

Análisis de flujo aéreo y saturación de oxígeno en sangre mediante transformada wavelet para la detección de la apnea obstructiva del sueño infantil	. 315
Análisis de la variabilidad temporal de la onda P para predecir el resultado de la ablación por catéter en fibrilación auricular paroxística	. 319
Diseño de un prototipo de manga sensorizada para el registro de electromiografía de alta densidad en el antebrazo	. 323
Predicción a Largo Plazo del Resultado de la Ablación Quirúrgica en Fibrilación Auricular Mediante el Uso de una Única Derivación del Electrocardiograma Preoperatorio	. 327
Estudio de la relación entre el gen MAPT y la conectividad cerebral en la demencia por enfermedad de Alzheimer	. 331
Evaluación de la Calidad en Registros Electrocardiográficos Procedentes de Pacientes con Fibrilación Auricular Mediante una Red Neuronal Convolucional	. 335

Sesión oral: Informática Biomédica

Moderadores: Enrique J. Gómez Aguilera y Félix Fanjul Vélez

Modelo de deep learning basado en la arquitectura Inception para el diagnóstico de la apnea del sueño infantil mediante la señal de oximetría	. 340
Caracterización in silico de la duración de la repolarización y su variabilidad en el síndrome de QT Largo Tipo1 bajo estimulación beta adrenérgica	. 344
Segmentación automática de instancias aplicada a retinografías para la segmentación del disco óptico y la excavación	. 348
Algoritmo multietapa para la detección de ventilaciones en la impedancia torácica durante la resucitación cardiopulmonar	. 352
Caracterización de la morfología foveal: parametrización, diferencias de sexo y efectos de la edad	. 356
Determinación del efecto de la ablación en tejido porcino mediante un láser Nd:YAG en aplicaciones quirúrgicas	. 360

Señales Biomédicas III

Jueves, 26 de noviembre de 2020

Estudio de la relación entre el gen MAPT y la conectividad cerebral en la demencia por enfermedad de Alzheimer

A. Maturana-Candelas¹, J. Poza^{1,2,3}, R. Hornero^{1,2,3}, P. Núñez¹, S.J. Ruiz-Gómez¹, V. Gutiérrez-de Pablo¹, M. Revilla-Vallejo¹, C. Gómez^{1,2}

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, aaron.maturana@gib.tel.uva.es
² Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

³ IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas de la Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Resumen

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre la actividad electroencefalográfica (EEG) y el alelo MAPT en pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y controles. Para ello, se registró la actividad EEG en 109 sujetos con alelo normal y 90 con alelo protector. Posteriormente, se calculó la conectividad entre 68 regiones de interés mediante el método phase lag index (PLI). Nuestros resultados muestran valores de conectividad significativamente más altos en los grupos control y DCL con alelos normales en las bandas bajas de frecuencia (delta y zeta), mientras que en bandas altas (beta para controles y gamma para DCL) se obtiene el efecto contrario. Este comportamiento se invierte y se reduce en el grupo EA, con valores de conectividad significativamente más altos en el grupo con alelo normal en bandas altas de frecuencias y viceversa. Estos resultados sugieren que el alelo protector de MAPT mantiene patrones de conectividad propios de estados cognitivos de menor deterioro.

1. Introducción

La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología caracterizada por la alteración de los patrones de conducta y pérdida de memoria a corto plazo [1]. Estas perturbaciones cognitivas provocadas por la destrucción de tejido nervioso y defectos sinápticos se reflejan en patrones y dinámicas aberrantes en la actividad neuronal [2,3]. Normalmente, los pacientes con EA atraviesan por un periodo previo a la demencia, denominado deterioro cognitivo leve (DCL) [4]. El DCL debido a EA se considera una forma prodrómica de la enfermedad, asociada a ligeros déficits cognitivos, pero insuficientes para precisar un diagnóstico de demencia [4].

El DCL y la demencia por EA han sido ampliamente estudiados por medio de diversas técnicas. Entre ellas, destaca la electroencefalografía (EEG), que permite registrar el potencial eléctrico generado a partir de la actividad cerebral [5]. Este método cuenta con múltiples ventajas, como alta resolución temporal, portabilidad y coste reducido. Estas propiedades hacen del EEG una técnica empleada en una extensa variedad de estudios centrados en la caracterización de las alteraciones cerebrales provocadas por la EA [5]. El EEG registra la información en la superficie cortical, siendo inaccesible la medición en zonas más profundas del cerebro. Con el fin de estimar la actividad eléctrica en regiones profundas se han desarrollado procedimientos de localización de fuentes. Uno de ellos es la tomografía electromagnética de baja resolución estandarizada (sLORETA) que se basa en el supuesto de que la actividad de neuronas vecinas está fuertemente correlacionada, lo que implica un error de localización nulo [6]. sLORETA ya ha sido empleada en el estudio de alteraciones neurofisiológicas provocadas por la EA, tanto en el córtex como en zonas más profundas del cerebro [7,8].

Uno de los biomarcadores más típicos de la EA es la agregación de ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada intracelular [1]. La presencia de estos depósitos es el resultado de alteraciones estructurales, asociadas a degeneración axonal. Ello provoca disrupciones en los mecanismos sinápticos que pueden provocar alteraciones en el comportamiento eléctrico neuronal [9]. El gen MAPT (microtubule-associated protein tau) se encarga de codificar la proteína tau [10], la cual está relacionada con los procesos fisiológicos asociados a la neurodegeneración en la EA [1]. En investigaciones previas, se determinó el polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs8070723-G, perteneciente al gen MAPT, como un posible factor protector en el desarrollo de la EA [10]. Puesto que MAPT está íntimamente ligado a la producción de tau, nuestra hipótesis es que los sujetos con el alelo normal (wild type, WT) mostrarán diferentes patrones de actividad cerebral que aquellos que tienen el alelo protector. Así pues, el objetivo de este estudio es evaluar si existen diferencias en los patrones de conectividad funcional, mediante la medida phase lag index (PLI), en pacientes con EA, sujetos con DCL y controles de ambos grupos genéticos.

2. Métodos

2.1. Sujetos

En este estudio participaron 199 sujetos. Todos los pacientes con DCL y EA fueron diagnosticados según los criterios del *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) [11]. Los participantes fueron clasificados en seis grupos, atendiendo a su estado cognitivo (EA, DCL y control) y al tipo de alelo presente en el gen MAPT (normal WT o protector). En la tabla 1 se resumen los datos sociodemográficos de cada grupo.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante o, de no ser posible, de su familiar o representante legal, acorde con las recomendaciones del Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Oporto (Oporto, Portugal. Informe nº 38 / CEUP / 2018).

2.2. Análisis genético

Se recogió una muestra de saliva de cada sujeto mediante un kit *DNA Genotek Oragene* (OG-500). Las muestras biológicas se genotiparon utilizando *Thermo Fisher Scientific Axiom*TM *Spain Biobank Arrays* en el Centro Nacional de Genotipado (CeGEN, Santiago de Compostela, España). Se implementó un control de calidad en el genotipado. Este protocolo fue seguido por análisis individuales y de marcadores, de acuerdo con la guía de mejores prácticas de Affymetrix. Los sujetos con tasas de heterocigosidad superiores al umbral de aceptación definido fueron descartados. El SNP de MAPT (rs8070723) calificó como válido en el análisis de control de calidad.

2.3. Registro y preprocesado de EEG

Para cada sujeto, se registraron 5 minutos de actividad EEG en estado de reposo con un equipo Nihon Kohden Neurofax JE-921A de 19 canales, en los electrodos F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz y Pz del sistema internacional 10-20. La frecuencia de muestreo se estableció en 500 Hz. Durante la adquisición se aplicó referenciado promedio. Se solicitó a los participantes que se mantuvieran relajados durante el procedimiento en un ambiente libre de ruido. Los investigadores controlaron el estado de vigilia del sujeto para prevenir la somnolencia.

Los datos de EEG se almacenaron como archivos ASCII y se preprocesaron siguiendo estos pasos [12]: (i) sustracción de la media; (ii) filtro de ranura de 50 Hz; (iii) filtro FIR *(finite impulse response)* paso banda de ventana Hamming entre 1 y 70 Hz; (iv) análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar componentes ruidosas; y (v) segmentación en épocas de 5 s de duración y rechazo visual de aquellas con artefactos.

Tras la adquisición de EEG, se estimó la actividad a nivel de fuente utilizando el algoritmo de localización de fuentes sLORETA. Este algoritmo asume máxima correlación entre generadores neuronales vecinos para obtener la solución al problema inverso [6]. La localización de fuente se llevó a cabo trabajando con 15000 posibles fuentes que fueron agrupadas en 68 regiones corticales de interés (ROIs) de acuerdo con el atlas de Desikan-Killiany, una clasificación de regiones basada en giros correspondientes a su función dominante [13]. El preprocesado y el análisis de las señales se llevaron a cabo con MATLAB[®] (versión R2018a, Mathworks, Natick, MA) y *Brainstorm toolbox*.

2.4. Procesado de EEG

La conectividad entre las 68 ROIs propuestas se estimó mediante el PLI en las bandas clásicas de frecuencia: delta (δ , 1-4 Hz), zeta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta (β , 13-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz). El PLI cuantifica la asimetría de las distribuciones de diferencia de fase de dos señales [14]. Esta medida tiene la ventaja de estar poco afectada por la conducción de volumen [14]. A mayor acoplamiento en fase, valores más próximos a 1. El PLI se define matemáticamente de la siguiente forma:

$$PLI_{X,Y} = |\langle sign\left(\Delta \Phi_{X,Y}\right) \rangle|, \tag{1}$$

donde $\langle \cdot \rangle$ es la esperanza matemática y $\Delta \Phi_{X,Y}$ es la diferencia de fase o fase relativa entre las señales *X* e *Y*. Para cada sujeto, se promediaron los resultados obtenidos en todas las épocas libres de artefactos, obteniéndose una matriz de conectividad para cada sujeto y banda de frecuencia. El tamaño de cada una de estas matrices es 68x68, donde cada elemento refleja el valor de conectividad entre dos ROIs.

3. Resultados

En la figura 1 se muestran las conexiones entre ROIs en las que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p-valor < 0.01, test U de Mann-Whitney) entre sujetos con alelo WT y sujetos con alelo protector. Las conexiones rojas muestran interacciones con valores medios de conectividad más elevados en el grupo con alelo normal WT, mientras que las conexiones azules indican interacciones con valores de conectividad mayores en el grupo con alelo protector.

Los resultados obtenidos muestran un aumento de conectividad en sujetos con alelo WT con respecto al grupo con alelo protector en las bandas delta y zeta para los grupos control y DCL, y en la banda beta para el grupo de pacientes con EA. Por otro lado, una mayor conectividad es observable en los sujetos con alelo protector en controles en la banda beta, en el grupo de sujetos con DCL en la banda gamma y, en menor medida, en el grupo de pacientes con EA en bandas zeta y alfa.

	Controles		DCL		EA	
	WT	PR	WT	PR	WT	PR
Ν	23	22	24	21	62	47
Edad ($\bar{x}\pm SD$) (años)	77.73 ± 6.22	81.77 ± 7.83	85.12 ± 8.26	84.52 ± 5.74	81.13 ± 6.98	79.83 ± 7.58
Sexo (H:M)	10:13	12:10	9:15	5:16	16:46	11:36
MMSE (x±SD)	28.73 ± 1.18	29.00 ± 1.02	22.37 ± 2.90	24.14 ± 2.70	15.72 ± 7.58	14.35 ± 8.36

Tabla 1. Base de datos sociodemográficos y clínicos: x: media, SD: desviación típica. WT: alelo wild type, PR: alelo protector. H: hombre, M: mujer. MMSE: puntuación del test Minimental State Examination.

4. Discusión

En este estudio se ha analizado la relación entre la conectividad entre regiones cerebrales y los alelos WT y protector del gen MAPT. Los hallazgos obtenidos más destacables son: (i) el aumento significativo de conectividad de los sujetos con alelo WT con respecto al protector de los grupos control y DCL en bandas bajas (delta y zeta); (ii) el aumento significativo de conectividad en los sujetos con alelo protector en el grupo control en la banda beta, y en el grupo DCL en gamma; y (iii) el comportamiento opuesto en el grupo de pacientes con EA en relación a los grupos anteriores, además de un impacto del gen notablemente más reducido.

En el grupo de pacientes con DCL se obtuvo un aumento significativo de conectividad en los sujetos con alelo WT con respecto al protector en banda zeta, para un total de 108 interacciones. La condición clínica de DCL es conocida por un aumento de actividad eléctrica cerebral anormal en esta banda de frecuencia [15], comúnmente atribuido a mecanismos compensatorios para equilibrar las primeras perturbaciones neurofisiológicas desencadenantes de la EA [16]. Nuestros resultados podrían interpretarse no ya como un aumento significativo de conectividad en el grupo con el alelo WT, sino como un efecto modulador de dichas compensaciones inducido por el alelo protector. Puesto que esta forma de tau se asocia a desestabilización del axón y con alteraciones funcionales en las dendritas [17], las siguientes hipótesis podrían explicar la reducción de conectividad en el grupo de sujetos con DCL. En primer lugar, la proteína tau como componente esencial del citoesqueleto axonal podría perdurar más y ser más estable, menores concentraciones produciendo de tau hiperfosforilada en el proceso de neurodegeneración temprano. En segundo lugar, la proteína en estado hiperfosforilado podría presentar una disminución de la capacidad citotóxica en la neurona. Los resultados obtenidos en el grupo de control para la misma banda sugieren que este proceso podría haber comenzado en una fase preclínica de la enfermedad en algunos sujetos.

Adicionalmente, se obtuvieron valores de conectividad significativamente más altos para los controles con alelo protector en la banda beta y para los pacientes con DCL con este mismo alelo en la banda gamma, en comparación con los grupos con alelo WT. Puesto que las bandas beta y gamma están asociadas con procesos de alto nivel cognitivo, como tareas que requieren uso de memoria [18], nuestros resultados sugieren que podría haber relación entre la presencia del alelo protector de MAPT y la conservación de capacidades intelectuales en la senescencia no patológica, así como en la fase prodrómica de la enfermedad. El efecto a nivel molecular del alelo protector en altas frecuencias puede deberse a la asociación entre la presencia de tau hiperfosforilada y alteraciones de sistemas dopaminérgicos [19], ya que la dopamina es un elemento relacionado con la modulación de la actividad beta y gamma [20].

Por último, es interesante señalar el efecto de ambas versiones del gen MAPT en los pacientes con EA. Por un lado, se puede observar una disminución del impacto de la presencia de ambos alelos (WT y protector) asociada a la conectividad en este estadio, como refleja el menor número conexiones estadísticamente significativas, de en comparación con los grupos control y DCL. Por otro lado, el grupo de enfermos con EA con alelo protector muestra aumentos significativos de conectividad en zeta y alfa, mientras que esto no ocurre en los otros grupos. Además, las bandas beta y gamma, con interacciones de valores más elevados asociados al alelo WT para controles y DCL respectivamente, manifestaron el efecto opuesto en el grupo EA. Esta observación podría indicar un efecto moderado de protección por parte del alelo protector de MAPT en la conectividad cerebral en estas bandas de frecuencia. Asimismo, el menor número de interacciones estadísticamente significativas podría indicar que el efecto



Figura 1. Diferencias estadísticamente significativas en los valores de conectividad entre regiones de interés (p-valor < 0.01, test U de Mann-Whitney). Líneas rojas indican un valor de PLI mayor en sujetos con el alelo normal WT, mientras que las líneas azules indican un valor de PLI mayor en los sujetos con el alelo protector.

de este alelo tiene un impacto más notorio en fases tempranas y preclínicas de la enfermedad.

Finalmente, es necesario mencionar ciertas limitaciones de este estudio. En primer lugar, la base de datos empleada cuenta con un número reducido de sujetos. En segundo lugar, es preciso tener en cuenta que los resultados obtenidos pueden deberse a un efecto secundario del alelo protector de MAPT, y no a directamente con la proteína tau. Finalmente, no se ha considerado la correlación entre MAPT y otros genotipos asociados a procesos citotóxicos que puedan desembocar en efectos de conectividad similares. Para subsanar estas limitaciones, incrementar la cantidad de participantes y estudiar otros genes vinculados a alteraciones sinápticas sería prioritario.

5. Conclusión

En este estudio, se han analizado las diferencias de conectividad entre grupos de estudio en diversos estados cognitivos con dos versiones del gen MAPT. Los resultados sugieren que el efecto del alelo protector puede estar asociado a una modulación de los mecanismos de compensación en fases tempranas de la EA y a la conservación del comportamiento fisiológico propio de estados cognitivos saludables. Puesto que MAPT está íntimamente relacionado con la síntesis de proteína tau, la versión del alelo protector podría reflejar un incremento de la estabilidad axonal y presentar una menor citotoxicidad en su forma hiperfosforilada.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por la 'Comisión Europea' y el 'Fondo Europeo de Desarrollo Regional' (FEDER) a través de los proyectos 'Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer' y 'Análisis y correlación entre la epigenética y la actividad cerebral para evaluar el riesgo de migraña crónica y episódica en mujeres' ('Programa de Cooperación Transfronteriza Interreg V-A España-Portugal 2014-2020'), por el 'Ministerio de Ciencia e Innovación -Agencia Estatal de Investigación' y FEDER a través del proyecto PGC2018-098214-A-I00, y por el 'CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)' a través del 'Instituto de Salud Carlos III' cofinanciado con fondos FEDER. A. Maturana-Candelas y S.J. Ruiz-Gómez son beneficiarios de una ayuda concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo. P. Núñez disfruta de un contrato predoctoral 'Ayuda para contratos predoctorales para la Formación de Profesorado Universitario (FPU)' del Deporte' 'Ministerio de Educación, Cultura У (FPU17/00850).

Referencias

- Alzheimer's Association, "2019 Alzheimer's disease facts and figures", *Alzheimer's Dement.*, vol. 15, no. 3, pp. 321– 387, 2019.
- [2] C. Babiloni *et al.*, "Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms", *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 103, pp. 88–102, 2016.

- [3] J. Dauwels *et al.*, "Diagnosis of Alzheimers Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?", *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, no. 6, pp. 487–505, 2010.
- [4] R. C. Petersen, "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity", J. Intern. Med., vol. 256, no. 3, pp. 183–194, 2004.
- [5] J. Poza *et al.*, "Spatio-Temporal Fluctuations of Neural Dynamics in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease", *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 14, no. 9, 2017.
- [6] R. D. Pascual-Marqui, "Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 24D, 1–16, 2002.
- [7] C. Babiloni *et al.*, "Cortical sources of resting state EEG rhythms are sensitive to the progression of early stage Alzheimer's disease", *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 34, no. 4, pp. 1015–1035, 2013.
- [8] A. Kabbara *et al.*, "Reduced integration and improved segregation of functional brain networks in Alzheimer's disease", *J. Neural Eng.*, vol. 15, no. 2, p. 026023, 2018.
- [9] B. R. Hoover *et al.*, "Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration", *Neuron*, vol. 68, no. 6, pp. 1067– 1081, 2010.
- [10] M. Allen *et al.*, "Association of MAPT haplotypes with Alzheimer's disease risk and MAPT brain gene expression levels", *Alzheimer's Res. Ther.*, vol. 6, no. 4, pp. 1–14, 2014.
- [11] G. M. McKhann *et al.*, "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease", *Alzheimer's Dement.*, vol. 7, no. 3, pp. 263–269, 2011.
- [12] A. Maturana-Candelas *et al.*, "EEG Characterization of the Alzheimer's Disease Continuum by Means of Multiscale Entropies", *Entropy*, vol. 21, no. 6, p. 544, 2019.
- [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] C. J. Stam *et al.*, "Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources", *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 11, pp. 1178–1193, 2007.
- [15] J. C. McBride *et al.*, "Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 114, no. 2, pp. 153–163, 2014.
- [16] A. Ashraf *et al.*, "Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism?", *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 42, no. 3, pp. 447–458, 2015.
- [17] B. R. Hoover *et al.*, "Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration", *Neuron*, vol. 68, no. 6, pp. 1067– 1081, 2010.
- [18] S. M. Staufenbiel *et al.*, "Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly", *Biol. Psychol.*, vol. 95, no. 1, pp. 74–85, 2014.
- [19] H. L. Melrose *et al.*, "Impaired dopaminergic neurotransmission and microtubule-associated protein tau alterations in human LRRK2 transgenic mice", *Neurobiol. Dis.*, vol. 40, no. 3, pp. 503–517, 2010.
- [20] K. Kondabolu *et al.*, "Striatal cholinergic interneurons generate beta and gamma oscillations in the corticostriatal circuit and produce motor deficits", *Proc. Natl. Acad. Sci.* U. S. A., vol. 113, no. 22, pp. 3159–3168, 2016.

ÍNDICE DE AUTORES

A

Abella M 73 85 206 27	3 285 439 447 459	
Acha R	263, 459, 447, 459 468	E
Aguado H I	307	E
Aguiló I	256	E
Albaladeio-Belmonte M	230	E
Alberola-Rubio I	240	E
Albert-Smet I	210	E
Alcaraz Martínez R 2 14	105 109 117 319	E
327, 335, 409, 422, 430,	476	E P
Aldazabal, J.	40, 389	F
Alegre, M.	57, 235	F
Aleixandre Soriano, I.	77	F
Alférez, S.	157	F
Alonso González, E.	480	F
Alonso López, J. F.	323	
Álvarez González, D.	252, 315, 340	(
Álvarez Rodríguez, J.	145, 464	C
Álvarez Rodríguez, M.	190	C
Amado Forero, L.	65	C
Aragón Arqués, J.	310	C
Aramendi Ecenarro, E.	352, 418, 426, 480	C
Arce-Diego, J. L.	294, 360, 376	C
Arias Palomares, M. A.	319, 335, 476	C
Armada-Maresca, F.	36	C
Artieda, J.	57, 235	C
Artola, G.	40	C
Astrain, J. J.	235	C
Ayala Fernández, U.	356	C
Aymerich Moreno, C.	165	C
Aznar-Cervantes, S. D.	36	C
D		C
	240	C
Bachiller, A.	248	(
Ballon, K.	250	
Balaban, E.	01	
Bardaji Ortiz, S.	414	
Barea, R.	472	
Barquero-Perez, O.	1//	
Darrachina Fernandez, M.	97	
Darrenechea Carrasco, M.	330 157	
Dalitia, N.	137	
Dalfus, K.	408	U U

Barroso García, V. Bayés-de-Luna, A.

Belletti, R.

252, 340

10

141

Berdón, P. M.	285
Bernal Ruíz, M. L.	256
Berrocoso, E.	455
Bertomeu González, V.	105, 109, 422, 430
Besné, G. M.	57, 235
Bikuña Izaguirre, M.	389
Bizy, A.	298
Boquete, L.	472
Borràs Argemí, M.	269
Bosch Roig, I.	77
Bote, J.	53
Botija Yagüe, M. P.	214
Brox, P.	85
Buj-Corral, I.	48
Bujanda Cundin, X.	185
Buruaga Lamarain, L.	173
C	
Caffarena Fernández, G.	93
Calero Núñez, S.	14, 117
Callejón, M. A.	198
Calvillo Arbizu, J.	227
Calvo, C. J.	298
Calvo-Haro, J.	365
Camacho Ramos, E.	77
Cano, M.	121, 260
Cano, O.	101
Cano Serrano, J.	2
Canós, M. A.	306
Carnero González, E.	389
Carretero, J.	85
Carvajal Ahumada, L. A.	19
Castells, F.	393
Castrejón, S.	393
Cavaliere, C.	472
Cenis, J. L.	36
Cepero Escribano, V.	27
Ceruelo Abajo, S.	190
Cervigón, R.	393
Chamorro Servent, J.	269
Cherry, E.	141
Chil, R.	81, 281, 401
Cichy, J.	36
Cirillo, G.	36
Cirugeda Roldán, E. M.	14, 117
Cobo, A.	89
Colly, A.	48

Colomer, A.	443
Corbett, B.	53
Corral Bolaños, M.	181
Corral, J.	181
Courtial, E. J.	48
Cubero Gutiérrez, L.	61
Cygankiewicz, I.	10

D

Daya, M. R.	480
De Andrés, J.	290, 306
de la Cámara, C.	256
de la Nava, A. S.	161
de los Reyes Guzmán, A.	190
del Campo, F. 23	52, 315, 340
Del Cerro, C. F. 73, 206, 28	85, 439, 447
del Valle Hidalgo, A.	273, 459
Desco, M. 73, 85, 206, 273, 285, 43	39, 447, 459
Díaz Carnicero, J.	214
Díaz Gómez, D.	65
Díaz-Pernas, F. J.	397
Diaz Zelaia, A.	173
Dómine Gómez, M.	181
Durá, J. L.	290, 306
Durán Rey, D.	129

E

Eguizabal Argaiz, C.	173
Elola Artano, A.	426
Enero Navajo, J.	14
Enríquez Medina, R.	169
Escobar, F.	137
Escribano Cano, P.	327, 476
Escudero Arnanz, O.	464
Espinosa-Salinas, I.	223
Extramiana Esquisabel, L.	389

F

Falcone, F.	235
Fanjul-Vélez, F.	294, 360, 376
Farina, B.	181
Farré Ventura, R.	165
Fenollosa-Artés, F.	48
Fenton, F. H.	141
Fernández Avilés, F.	161
Fernandez-Bes, J.	344
Fernández Cerezo, M.	89

Fernández Santos, M. E.	161
Ferreira, D.	434
Finotti, E.	109, 422
Francés Morcillo, L.	201
Franco-Rosado, P	198
C	
G	
Gabilondo Cuellar, I.	356
Galán González, A.	273, 459
Gallardo Madueño, G.	181
Gallego-Ferrer, G.	153
Ganoza-Quintana, J. L.	294
García Blas, J.	85, 206, 273, 459
García-Briega, M. I.	153
García Carmona, R.	169
García-Carretero, R.	177
García-Casado, J.	240
García-Cazorla, M. A.	248
García-Duarte Sáenz, L	384
García E	256
García Gadañón M	315 484
Garcia-Martin F	472
García Martínez C A	93 414
García-Mato D	384
García Teruel M	307
Gil Agudo A	100
Cil Paza I	190
GII-Bazo, I.	101
GII, E.	230
Gimenez, R. C.	285, 447
Gimeno Tebar, M.	125
Gómez Blanco, J. C.	44, 149, 373
Gómez, C.	121, 260, 331, 405
Gómez Cid, L.	161
Gómez-Cruz, C.	265
Gómez, E. J. 210, 223,	231, 277, 380, 451
Gómez-Grande, A.	277, 451
Gómez-Pilar, J.	405
Gómez-Ribelles, J. L.	153
Gomis, P.	434
Gomis-Tena, J.	137
González-Alonso, J.	397
González de Julián, S.	214
González-González, A.	373
Gonzalez-Nieto, D.	36
Gozal, D.	252, 315, 340
Grigorian Shamagian, L.	161
Guedan-Duran, A.	36

Guillot-Ferriols, M.	153
Guinea, G.	36
Gutiérrez-de Pablo, V.	121, 260, 331, 405
Gutiérrez Martín, A.	369
Gutiérrez, R.	472
Gutiérrez Tobal, G. C.	252, 315, 340
Guzmán-García, C.	210

H

Haro I M	256
Halo, J. M.	230
Hernando, M. E.	133, 223
Hidalgo Olivares, V. M.	117
Hidalgo-Torres, L. A.	61, 281, 401
Holgado-Cuadrado, R.	177
Hornero, R. 121, 244, 252	2, 260, 315, 331, 340,
405, 484	
Hornero Sos, F. 10	5, 109, 327, 422, 430
Huerta Herraiz, A.	335, 409

I

Idris, A.	352, 426
Iniesta-Chamorro, J. M.	223
Invernon Garrido, D.	323
Irigoien, E.	235
Irusta Zarandona, U.	352, 418, 426, 480

J

Jaén-Vargas, M.	89, 194
Jaureguibeitia Lara, X.	352, 418
Jemni-Damer, N.	36
Jiménez García, J.	315
Jimenez-Hernando, M.	231
Jiménez, S.	81
Jiménez-Torres, C.	210
Jurado-Barba, R.	133

K

252, 315, 340
244
256
348

L

Laguna, P.	6, 256, 344, 434
Laguna, S.	265
Lanceros-Méndez, S.	153
Langley, P.	335, 476

Lara-Doña, A.	218, 455
Largo-Aramburu, C.	36
Larraga García, B.	369
Lazaro, J.	256
Lazo, M.	468
Ledesma-Carbayo, M. J.	181
León-Jiménez, A.	218
Lombardi, D.	344
López Dolado, E.	190
López Dorado, A.	472
López Gálvez, M. I.	484
Lopez-Martin, A.	235
López Plaza, B.	223
Lozano Berrio, V.	190
Lozano-Picazo, P.	36

Μ

Macias, P.	401
Malanda Trigueros, A.	113
Mañana, M. A.	248
Mancha Sánchez, E.	44
Marcos Romero, A. C.	44
Marín, A.	380
Marquette, C. A.	48
Martí-Bonmatí, L.	306
Martín Montero, A.	315
Martín Odriozola, A.	201
Martín-Rodríguez, J. F.	198
Martín-Yebra, A.	434
Martínez Agüero, S.	464
Martínez-Albero, E.	277
Martínez, C.	73, 439
Martínez-Cagigal, V.	244
Martínez Iniesta, M.	327
Martínez, J. P.	6, 10, 434
Martínez, Marta	256
Martínez, Marcel	393
Martínez-Maldonado, A.	133
Martinez Mateu, L.	141
Martínez Rodrigo, A.	335, 409
Martínez-Zarzuela, M.	397
Matamoros Pacheco, M.	44
Maturana-Candelas, A.	331, 405
Mediavilla-Santos, L.	365
Medina López, R. A.	31
Mejía Blanco, R. H.	369
Merino, A.	157

Merino, J. L.	393	Palacios Miras, C.	181
Meste O	393	Palacios S	10
Migliorelli C	248	Palmieri F	434
Millet I	393	Pampín Suárez S	360 376
Mir P	198	Panetsos F	36
Miranda Martínez A	190	Papa M	36
Mitxelena-Iribarren O	185	Paredes I	23 389
Mondini V	244	Pascau I	61 81 365 384
Montero-Cordal I	133	Peces-Barba G R	181
Mora liménez I	145 464	Pelliccioni Montrov O	69
Morales-González M	218	$P_{\text{drez}} \Delta$	157
Morales Sónchez, I	210	Pérez Benito D	81 281 401
Morano Blanco D	221	Pérez Compo E M	01, 201, 401
Moreno Monteñós I	231	Pérez Domínguez P	370 277
Morete Mortínez D	309 265	Pérez Joueto P	277
More Lépez M	505 161	Pérez Jimánoz N	231 451
Moro Lopez, M.	101	Pérez Mañanas P	431
Moyano-Garcia, J. L.	149	Pérez-Mananes, R.	303
Muller-Putz, G. K.	244	Perez Martinez, C.	0
Munoz-Barrutia, A.	181, 205	Perez-Porro Segarra, A.	93
Munoz-Zamarro, C. P.	484	Perez-Rigueiro, J.	30
Ν		Perez valdivia, M. A.	31
Noronio Hormándoz D	21	Piol, A.	206, 447
Naranjo Hernandez, D.	31	Piras, F.	218
Narallos Imio I	443	Plancha Burguera, E.	14
Navallas Irujo, J.	113	Pose-Diez-de-la-Lastra, A.	365
Nino Merchan, J.	03	Poza, J.	121, 260, 331, 405
Nonales, F. J.	240	Puchol Calderon, A.	319, 409
Nunez, P.	331	Pueyo, E.	6, 10, 344, 434
Nuzket, 1.	113	0	
0		Quasada Daradar A	105 100 117
Ochandiano S	38/	Quesada Dorador, A.	105, 109, 117
Oliveres Merín M	272	Quintalla Diaz, M.	509
Olmos P M	373 447	R	
	44 /	Pomírez I	131
Orangese J	404	Ramírez Palomino, I	302
Oropesa, I. Ortaga Marán, I. E	155, 210, 580	Rammez I alomnio, L.	181
Ortega Moran, J. F.	JJ 101 125	Ramos Doing, F.	101
Ortigosa, N.	101, 123	Ramos Rojas, P.	227
Ortiz-Gomez, F.	89 472	Raphel, F.	21 102 227
Ortiz, M.	472	Rella Iosilia, J.	51, 190, 227
Usca Asensi, J.	422, 430	Revilla- vallejo, M.	121, 200, 331, 403
Otero, J.	165	Reyes, C.	33 20 104
Otero Quintana, A.	93, 414	Reyes Leiva, K.	09, 194
Р		327, 335, 409, 422, 430,	+, 105, 109, 117, 319, 476
Pachón Iglesias, M. I.	319, 409	Ripoll, J.	265
Pagador Carrasco, J. B.	44, 149, 373	Rivera González, M. X.	19

Roa, L. M.	31, 198	Sellés Navarro, I.	348
Rodellar, J.	157	Sereno Moyano, M.	223
Ródenas García, J.	327, 476	Serra, P.	149
Rodrigo, M. J.	472	Serrano, A.	468
Rodríguez, A.	373	Serrano Arriezu, L.	235
Rodriguez Aierbe, C.	173	Serrano, C.	468
Rodríguez Almeida, A. J.	298	Serrano Olmedo, J.	19, 89, 194
Rodríguez-de-Pablo, C.	201	Siddi, S.	256
Rodríguez-González, V.	121	Soguero Ruiz, C.	145, 464
Rodríguez Lázaro, M.	165	Solanes, C.	290, 306
Rodríguez, M.	380	Sorbet Santiago, S.	214
Rodríguez-Rey, J. C.	376		
Rojo, F.	36	Τ	
Román Martínez, I.	227	Talavera Díaz, F.	190
Romero-Bascones, D.	356	Tapia-Galisteo, J.	133
Romero, L.	137, 141	Tarancón-Rey, J.	145
Romero-Oraá, R.	484	Tarazona, M.	240
Romero, S.	248	Tejedor Noguerales, J.	414
Roycroft, B.	53	Tejo-Otero, A.	48
Rubio Bolívar, J.	369	Tola-Arribas, M. A.	121, 260
Ruipérez-Campillo, S.	393	Toledo, T.	468
Ruiz-Gómez, S. J.	331	Torrado, O.	149
Ruiz, J. E.	434	Torres-Sánchez, S.	455
Ruiz Moreno, A.	319	Tost, A.	248
Ruiz-Solís, S.	277	Tovar, F. A.	73
Ċ		Trigo, J. D.	235
D	127 141 200 200	I	
Saiz, J.	137, 141, 290, 306		100
Salz VIVO, M.	443	Urteaga Urizarbarrena, J.	426
Sakaltras, N.	73	Uso Talamantes, R.	214
Salgueria Lazo, M.	31	Uson, J.	3/3
Sampedro-Puente, D. A.	344	V	
Sanchez Avila, C.	97	Valencia M	57 025 210
Sanchez Garcia, J.	//	Valenzuela Lánaz L	57, 255, 510
Sanchez-Gonzalez, P. 210,	231, 277, 380, 451	Valleie Illememondi	97
Sanchez Lara, S.	194	Vallejo-martamendi, A.	25 252 240
Sanchez Margallo, F. M.	44, 129, 149, 575	Vaquerizo Villar, F.	<i>232</i> , 340
Sanchez Margano, J. A.	219 455	Váquero, J. J.	01, 01, 203, 201, 401
Sanchez-Morillo, D.	218, 455	Vasquez Lopez, J.	502
Sanchez-Trancon, A.	149	Vaz Palo, I. Vaza Baltrán I	09
Sandberg, F.	101	Vega Bellran, J.	03
Santamaria-Bustamante, L.	300	Verdu Monedero, K.	348
Santanaria vazquez, E.	54U 172	vesga-Castro, C.	23
Santos Cabrera, S.	1/3	VIIK, J. Viladaa E	0
Santos Paz, J. A.	109	Villageig Calar 1	472
Seiffert, A. P.	277,451	villarejo-Galende, A.	451
Seijo, L. M.	181	virtuoso, A.	36

Vraka, A.	105, 430	Zabaleta Rekondo, H.	201
W		Zarzoso-Muñoz, M.	298
Wang, H. E.	352	Zeinoun, M.	19
Z		Zubia Aranburu, J.	173
Zabala Eguren, A.	173	Zubia Garea, G.	418



Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

