

## Dinámica cerebral durante el sueño

M. Guadalupe Camacho-Herrera<sup>1</sup>, V. Svetlhana Gutiérrez-López<sup>2,3</sup>, J. Daniel Arzate-Mena<sup>2,3</sup>

1. Facultad de Medicina (UAEM)
2. Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)
3. Centro de Investigación en Ciencias (CInC)

### Introducción

El insomnio primario consiste en la dificultad para iniciar y mantener el sueño, o la sensación de no haber dormido un sueño reparador.<sup>15</sup> En México tiene una frecuencia alta (62.3%) y presenta consecuencias diurnas en 72.8% de los casos. El subtipo más frecuente, sueño no reparador, está asociado fuertemente con la percepción de alteración de concentración o memoria o la presencia de tensión e irritabilidad.<sup>8</sup> Además, el insomnio se ha vinculado con riesgos graves para la salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, abuso de sustancias, ansiedad, depresión, etc. También se ha observado que aumenta el riesgo de padecer enfermedades como Alzheimer e hiperlipidemia.<sup>19</sup>

Existen pocos estudios electroencefalográficos de la dinámica funcional que indican la existencia de un mayor nivel de excitación cortical en los pacientes con insomnio primario.<sup>3,12</sup> Esto se relaciona fuertemente con la teoría de hiperexcitación del insomnio, la cual se expresa en términos de activación somática, cognitiva y cortical. La excitación cortical promueve niveles anormales de procesamiento sensorial y de información, y de formación de memoria a largo plazo, por lo que se cree que el procesamiento sensorial aumentado alrededor del inicio del sueño y durante el sueño hace que el individuo insomne sea especialmente vulnerable a la perturbación por estímulos externos (o internos) que pueden interferir directamente con el inicio y/o el mantenimiento del sueño.<sup>14</sup>

El intercambio global de información entre áreas cerebrales caracteriza al estado consciente en individuos despiertos.<sup>10</sup> Sin embargo, en pacientes en estados no comunicativos como el estado vegetativo y de mínima conciencia, así como en individuos dormidos, este fenómeno sigue siendo objeto de investigación activa.<sup>6,9</sup> Aunque estudios han revelado diferencias en el nivel de conciencia entre diferentes fases del sueño,<sup>5,18</sup> aún no se ha explorado exhaustivamente cómo difiere el nivel de conciencia durante el sueño entre pacientes con insomnio y sujetos sanos.

Un aspecto bien estudiado en el insomnio primario es la conectividad funcional, donde se ha revelado una mayor actividad en la red frontoparietal,<sup>4,20</sup> por lo que se espera encontrar una mayor importancia entre los electrodos frontoparietales respecto al resto de electrodos.

Nuestra hipótesis sugiere que los individuos con insomnio exhibirán mayor magnitud en el índice de conciencia en comparación con los sanos, lo cual fortalecería la teoría de la hiperexcitación en el insomnio y permitiría orientar adecuadamente a la línea de investigación terapéutica de dicha patología para de esta forma, mejorar la calidad de vida de quienes la sufren. Este aspecto subraya la relevancia de nuestra investigación.

## **Métodos**

### *Descripción de los datos*

Se seleccionaron 19 electroencefalogramas (EEG) de pacientes sanos y de pacientes con insomnio primario sin otras comorbilidades, uso de medicamentos o drogas. De estos registros, 10 pertenecían a 10 sujetos sanos, y los 9 restantes correspondían a sujetos con insomnio primario.

### *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando dos estimadores para la red funcional: Correlación de Pearson y la medida denominada "información mutua simbólica ponderada" (wSMI)<sup>6</sup> para estimar la cantidad de información compartida por dos señales de EEG, la cual aumenta en función del estado de conciencia. A diferencia de varias medidas de sincronía tradicionales, wSMI minimiza los artefactos de fuente común y mejora la discriminabilidad de los estados de conciencia. Esto fue demostrado en un estudio donde permitió distinguir a pacientes en estado vegetativo (VS) de pacientes en estado de mínima conciencia (MCS).

Posteriormente, se calcularon matrices de correlación e información mutua simbólica ponderada entre los canales en la banda sigma para cada segmento de 30 segundos del EEG dado el hipnograma, el cual divide el EEG en segmentos y clasifica la fase del sueño en que se encuentra.

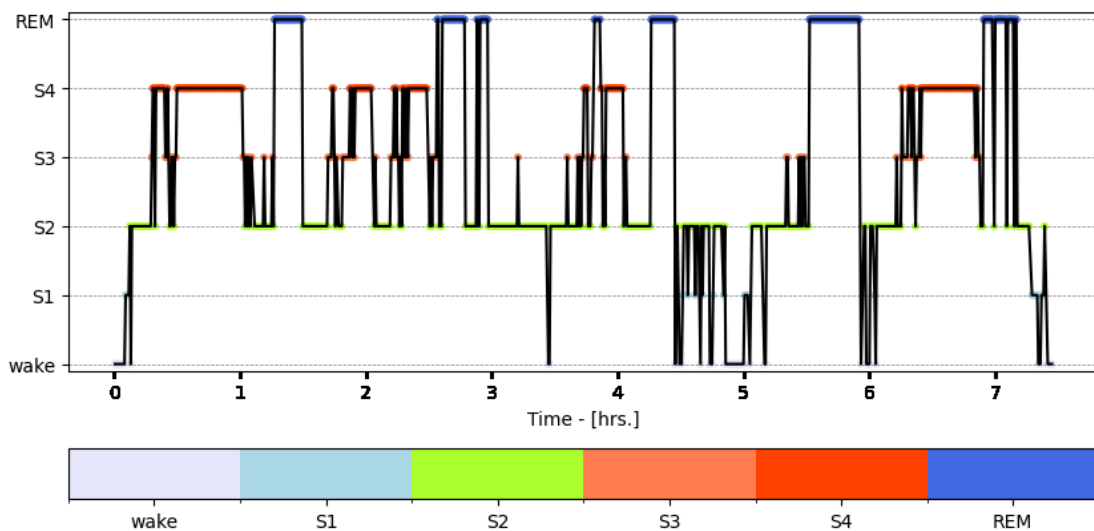


Fig. 1: Hipnograma registrado durante la noche en un sujeto del grupo control. Terminología: wake: fase del sueño de vigilia. S1: fase 1 del sueño. S2: fase 2 del sueño. S3: fase 3 del sueño. S4: fase 4 del sueño. REM: Rapid Eye Movement o Movimientos Oculares Rápidos del sueño.

Se consideraron solo segmentos en fases vigilia, etapa 1, 2, sueño profundo y MOR (movimiento ocular rápido). Los elementos obtenidos de la matriz para cada segmento fueron etiquetados

según el grupo al que pertenecían (control o insomnes) y la fase a la que correspondía ese segmento respecto al hipnograma correspondiente a cada EEG. Estos elementos se utilizaron para crear una base de datos que posteriormente se utilizó para entrenar un modelo de bosque aleatorio (*random forest*): modelo de *aprendizaje automático* que clasifica entre el grupo control (sanos) y el grupo de pacientes con insomnio. Aunque no existen estudios que aborden la clasificación de insomnio en comparación con personas sanas utilizando este enfoque, nuestros resultados preliminares son prometedores. El modelo ha demostrado ser eficaz para clasificar diferentes fases del sueño con registros de EEG <sup>1,16</sup> lo que respalda su potencial al identificar patrones asociados con el insomnio.

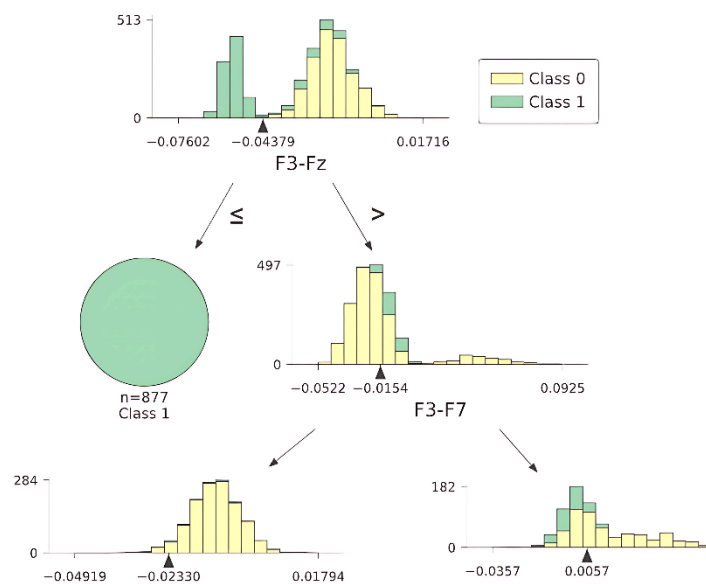


Fig. 2: Árbol de decisión extraído del modelo de Random Forest. Muestra la división más significativa utilizada para clasificar entre el grupo control y el grupo con insomnio.

## Resultados

Se entrenó el modelo de Random Forest con dos datasets diferentes: uno basado en la correlación de Pearson entre canales de EEG debido a que este parámetro ha evidenciado buenos resultados

para cuantificar dinámica cerebral<sup>11</sup> y otro utilizando el índice de consciencia wSMI. Los resultados fueron destacables, el modelo alcanzó una exactitud del 99% con correlación de Pearson y 98% utilizando wSMI. Además, se identificó que las conexiones más relevantes entre canales para la clasificación fueron los frontales y parietales. La figura 3 (izquierda y derecha) muestra dos redes con las 10 conexiones más relevantes en la clasificación para el modelo de bosques aleatorios en el estado de SOL (sueño de ondas lentas) y sueño MOR (movimientos oculares rápidos) respectivamente.

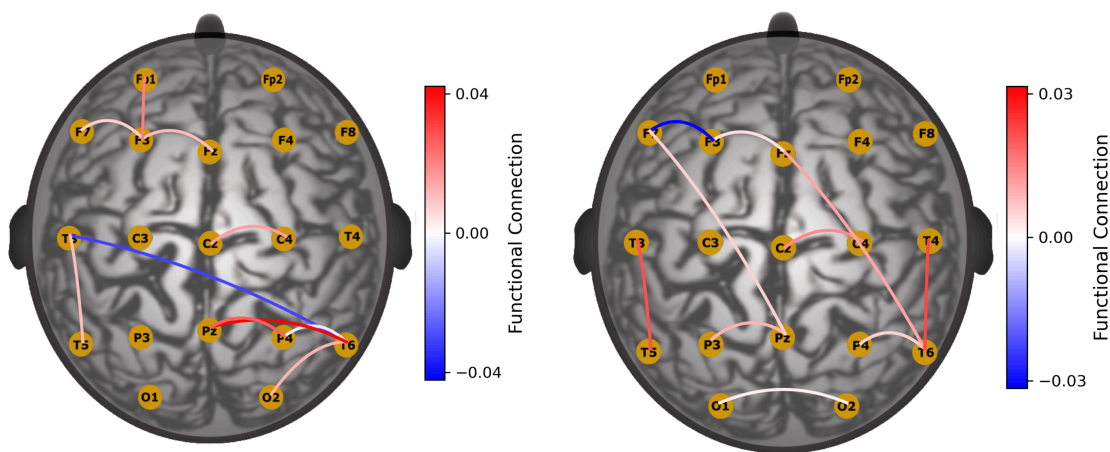


Fig. 3: Diferencia de Conectividad Funcional. La figura muestra la diferencia entre la red funcional del grupo de insomnio menos la red funcional promedio del grupo control. A la izquierda para SOL y a la derecha para sueño MOR.

## Discusión

Los resultados mostraron que el modelo de bosque aleatorio logró una clasificación significativamente superior utilizando correlación de Pearson en la banda sigma, especialmente durante la fase de SOL. Las métricas de rendimiento indican una alta exactitud del modelo en la discriminación entre sujetos sanos y pacientes con insomnio. Sin embargo, la fase 1 y vigilia

obtuvo los peores resultados independientemente de la banda de frecuencia, lo cual es esperado debido a la mala estadística de dichas fases.

La correlación en la banda sigma demostró ser sobresaliente para distinguir entre sujetos sanos y pacientes con insomnio, especialmente en las fases 2, SOL y MOR del sueño. Aunque no existen estudios que evalúen la correlación por bandas de frecuencia en materia de insomnio primario, en varios artículos se mencionan altos valores espectrales de potencia en las bandas sigma y beta.<sup>2,17</sup> Se ha observado que las personas con insomnio primario tienen una mayor actividad en la banda sigma (12-16 Hz) durante el sueño no MOR, pero la densidad y amplitud de los husos del sueño pueden estar reducidas, lo que afecta la consolidación del sueño.<sup>12</sup> Por eso, consideramos que el resultado obtenido con la correlación es consistente con la literatura.

## **Conclusión**

Se corroboró nuestra hipótesis, se demostró que la correlación de Pearson y wSMI entre canales de EEG son un método destacado para la clasificación de estados de insomnio, lo que propicia una base sólida para futuras investigaciones en dinámica cerebral durante el sueño. A su vez, también se demostró gracias a las importancias que las correlaciones entre electrodos que se repetían más veces eran algunos en la región frontal y parietal, lo que abona a la hipótesis relacionada a la teoría de hiperexcitación del insomnio.

## Referencias

1. Aboalayon, K., Faezipour, M., Almuhammadi, W., & Moslehpour, S. (2016). Sleep Stage Classification Using EEG Signal Analysis: A Comprehensive Survey and New Investigation. *Entropy*, 18(9), 272. doi:10.3390/e18090272
2. Cervena, K., Espa, F., Perogamvros, L., Perrig, S., Merica, H., & Ibanez, V. (2014). Spectral analysis of the sleep onset period in primary insomnia. *Clinical Neurophysiology*, 125(5), 979–987. doi:10.1016/j.clinph.2013.10.010
3. Corsi-Cabrera, M., Figueredo-Rodríguez, P., Del Río-Portilla, Y., Sánchez-Romero, J., Galán, L., & Bosch-Bayard, J. (2012). Enhanced Frontoparietal Synchronized Activation During the Wake-Sleep Transition in Patients with Primary Insomnia. *Sleep*, 35(4), 501-511. <https://doi.org/10.5665/sleep.1734>
4. Dai, X., Liu, B., Ai, S., Nie, X., Xu, Q., Hu, J., Zhang, Q., Xu, Y., Zhang, Z., & Lu, G. (2019). Altered inter-hemispheric communication of default-mode and visual networks underlie etiology of primary insomnia. *Brain Imaging And Behavior*, 14(5), 1430-1444. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00064-0>
5. Imperatori, L. S., Betta, M., Cecchetti, L., Canales-Johnson, A., Ricciardi, E., Siclari, F., ... Bernardi, G. (2019). EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions. *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-45289-7
6. King, J.-R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., ... Dehaene, S. (2013). Information Sharing in the Brain Indexes Consciousness in Noncommunicative Patients. *Current Biology*, 23(19), 1914–1919. doi:10.1016/j.cub.2013.07.075
7. Maes, J., Verbraecken, J., Willems, M., De Volder, I., Van Gastel, A., Michiels, N., Verbeek, I., Vandekerckhove, M., Wuyts, J., Haex, B., Willems, T., Exadaktylos, V., Bulckaert, A., & Cluydts, R. (2014). Sleep misperception, EEG characteristics and Autonomic Nervous System activity in primary insomnia: A retrospective study on polysomnographic data. *International Journal Of Psychophysiology*, 91(3), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.012>
8. Marquez-Romero, J. M., & Chiquete, E. (2013). Frecuencia de insomnio y sus consecuencias diurnas en pacientes mexicanos: Subanálisis del estudio EQUINOX. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46303>
9. Massimini, M. (2005). Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep. *Science*, 309(5744), 2228–2232. doi:10.1126/science.1117256
10. Mateos, D. M., Wennberg, R., Guevara, R., & Perez Velazquez, J. L. (2017). Consciousness as a global property of brain dynamic activity. *Physical Review E*, 96(6). doi:10.1103/physreve.96.062410
11. Olguín-Rodríguez, P. V., Arzate-Mena, J. D., Corsi-Cabrera, M., Gast, H., Marín-Gacriá, A., Mathis, J., ... Müller, M. F. (2018). Characteristic Fluctuations around Stable Attractor Dynamics extracted from highly non-stationary Electroencephalographic Recordings. *Brain Connectivity*. doi:10.1089/brain.2018.0609
12. Perlis, M. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H., & Giles, D. E. (2001). Beta/Gamma EEG Activity in Patients with Primary and Secondary Insomnia and Good Sleeper Controls. *Sleep*, 24(1), 110–117. doi:10.1093/sleep/24.1.110
13. Perrier, J., Clochon, P., Bertran, F., Couque, C., Bulla, J., Denise, P., & Bocca, M. (2015). Specific EEG Sleep Pattern in the Prefrontal Cortex in Primary Insomnia. *PloS One*, 10(1), e0116864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116864>
14. Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 19–31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002
15. Sarraís, F., & de Castro Manglano, P. (2007). El insomnio. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(Supl. 1), 121-134.

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000200011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000200011&lng=es&tlng=es).

16. Şen, B., Peker, M., Çavuşoğlu, A., & Çelebi, F. V. (2014). A Comparative Study on Classification of Sleep Stage Based on EEG Signals Using Feature Selection and Classification Algorithms. *Journal of Medical Systems*, 38(3). doi:10.1007/s10916-014-0018-0
17. Spiegelhalder, K., Regen, W., Feige, B., Holz, J., Piosczyk, H., Baglioni, C., ... Nissen, C. (2012). Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biological Psychology*, 91(3), 329–333. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.08.009
18. Tononi, G. (2005). Consciousness, information integration, and the brain. *The Boundaries of Consciousness: Neurobiology and Neuropathology*, 109–126. doi:10.1016/s0079-6123(05)50009-8
19. Wu, T., Zou, Y., Xu, K., Jiang, X., Zhou, M., Zhang, S., & Song, C. (2023). Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Public Health*, 215, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.11.021>
20. Zheng, H., Zhou, Q., Yang, J., Lu, Q., Qiu, H., He, C., & Yan, H. (2023). Altered functional connectivity of the default mode and frontal control networks in patients with insomnia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29(8), 2318-2326. <https://doi.org/10.1111/cns.14183>