



Universidad de Valladolid

**Departamento de Teoría de la
Señal y Comunicaciones e
Ingeniería Telemática**



Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS TIEMPO-FRECUENCIA DE LA ACTIVIDAD
MAGNETOENCEFALOGRÁFICA ESPONTÁNEA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**DOCTORANDO: JESÚS POZA CRESPO
DIRECTOR: ROBERTO HORNERO SÁNCHEZ**

2008



Universidad de Valladolid

**Departamento de Teoría de la
Señal y Comunicaciones e
Ingeniería Telemática**



Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS TIEMPO-FRECUENCIA DE LA ACTIVIDAD
MAGNETOENCEFALOGRÁFICA ESPONTÁNEA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

DOCTORANDO: JESÚS POZA CRESPO
DIRECTOR: ROBERTO HORNERO SÁNCHEZ

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D. MIGUEL LÓPEZ CORONADO

VOCALES: DR. D. JOSÉ JOAQUÍN RIETA IBÁÑEZ

DR. D. PERE CAMINAL MAGRANS

DR. D. ALBERTO FERNÁNDEZ LUCAS

SECRETARIO: DR. D. DANIEL-EMILIO ABÁSULO BAZ

SUPLENTE: DR. D. ALONSO ALONSO ALONSO

DR. D. PEDRO AMO LÓPEZ

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

A mis abuelos

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mi director de Tesis, Roberto Hornero, su inestimable ayuda a la hora de realizar este trabajo. Sin su orientación y sus consejos no habría podido llevar a cabo esta Tesis Doctoral.

También quiero mostrar mi gratitud tanto a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer (AFAL) de Madrid por la ayuda prestada para reclutar a los enfermos de Alzheimer, como a los sujetos de control que participaron voluntariamente en el estudio. Asimismo, no puedo olvidarme del Doctor Alberto Fernández, ya que sin su colaboración al proporcionarnos los registros magnetoencefalográficos esta Tesis no hubiera sido posible.

Gracias a todos los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por el apoyo prestado a lo largo de todo este tiempo.

También quiero agradecer a mi familia su inestimable ayuda y los ánimos que me ha transmitido durante todos estos años.

Finalmente, me gustaría mostrar mi gratitud a Susana por su cariño y su apoyo incondicional.

Resumen

Las condiciones de vida en los países desarrollados han mejorado notablemente en las últimas décadas, lo cual ha supuesto un aumento en la esperanza de vida. Como consecuencia, se ha incrementado la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento. Tal es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es el tipo de demencia más común en los países occidentales. En la actualidad su diagnóstico se realiza por exclusión de otros tipos de demencia. Un diagnóstico definitivo sólo se consigue tras realizar un estudio histológico de muestras cerebrales. En la práctica clínica diaria se alcanza una precisión en el diagnóstico relativamente baja, no obstante, es conveniente realizar una detección precisa y precoz para optimizar las terapias y desarrollar estrategias que permitan reducir el impacto de la enfermedad. La EA es una demencia que afecta a la corteza cerebral y que causa ciertas alteraciones en la actividad electromagnética allí generada. Por lo tanto, es razonable plantear que el análisis de las señales electroencefalográficas (EEG) y magnetoencefalográficas (MEG) puede revelar las carencias funcionales y estructurales asociadas con la EA.

Tanto los registros EEG como los MEG son generados por las oscilaciones sincronizadas de las neuronas piramidales, sin embargo, reflejan características ligeramente distintas. Este hecho se debe en parte a que el EEG se ve mucho más afectado por las conductividades del cráneo y de los tejidos extracerebrales que los registros MEG. Por lo tanto, es razonable suponer que las señales MEG podrían proporcionar una visión más real de las funciones de la actividad cortical que las señales EEG. En el caso de la EA, la actividad base EEG ha sido analizada en numerosos

estudios. Los resultados han sugerido una lentificación de los ritmos cerebrales, junto con una reducción en la complejidad de las señales y una pérdida en la conectividad funcional del cerebro. A pesar de estas alteraciones el valor diagnóstico de esta prueba es limitado. Por otro lado, sólo unos pocos estudios han estudiado los patrones patológicos de la actividad MEG asociados a la EA.

Motivados por las ideas anteriores, se ha analizado la actividad MEG espontánea de pacientes con un diagnóstico de EA probable y de sujetos de control mediante diversos parámetros espectrales. Como los registros de la actividad electromagnética cerebral no son estacionarios, han sido utilizadas varias representaciones en tiempo-frecuencia capaces de reflejar la variación en el tiempo de las propiedades espectrales de las señales. Inicialmente se ha usado la transformada de Fourier para poder comparar con un método clásico de análisis espectral. Los resultados obtenidos se han extendido con la transformada corta de Fourier, pues es un método estándar de análisis en tiempo-frecuencia. Finalmente, se ha utilizado la transformada *wavelet*, ya que resuelve el problema de la resolución fija en el plano tiempo-frecuencia que presenta la transformada corta de Fourier. Mediante los espectros de potencia que proporcionaban las anteriores transformadas, han sido calculados diversos parámetros destinados a caracterizar de manera exhaustiva las características espectrales de las señales MEG. Por una parte, se han utilizado la potencia relativa en las bandas clásicas de EEG, varios ratios de potencia, la frecuencia mediana, la frecuencia alfa dominante, la frecuencia de transición y la frecuencia límite, para estudiar la lentificación de los ritmos MEG en la EA. Por otro lado, el ancho de banda espectral, el factor de cresta, la turbulencia espectral y las entropías de Shannon, Tsallis y Rényi han sido empleados para analizar la dispersión del espectro de potencia, como una manera indirecta de cuantificar la irregularidad de las señales.

Los resultados obtenidos permiten concluir que la EA provoca alteraciones significativas de la actividad MEG espontánea, que se resumen en una lentificación global de la actividad oscilatoria cerebral y una reducción general en su irregularidad. Además, los esquemas de análisis en tiempo-frecuencia han mejorado la precisión obtenida al clasificar ambas poblaciones, en relación a los resultados que proporcionaban las técnicas clásicas de análisis espectral.

Recapitulando, con el objetivo de describir las alteraciones de la actividad MEG

espontánea que se producen en la EA, en esta Tesis Doctoral se han adaptado y estudiado diversos parámetros espectrales basados en varios esquemas de análisis en tiempo-frecuencia. Los resultados observados, en términos de diferencias estadísticas, correlaciones con los tests neuropsicológicos y capacidad de discriminación entre poblaciones, sugieren la utilidad potencial de los parámetros empleados para describir las alteraciones cognitivas y funcionales en los distintos estados de la demencia. Asimismo, los índices propuestos pueden proporcionar información útil para la ayuda en el diagnóstico clínico y para entender los procesos neurofisiológicos asociados a la EA.

Abstract

Life conditions in western countries have notably improved during the last decades, which involves an increase in life expectancy. Therefore, the prevalence of neurodegenerative diseases associated with ageing, such as Alzheimer's Disease (AD), has also risen.

AD is the most frequent form of dementia in western countries. Nowadays, clinical detection of AD is based on a differential diagnosis from other forms of dementia. A definite confirmation of AD can be only made by examination of brain tissue. Despite the relatively low diagnostic accuracy in clinical practice, an early and accurate identification should be attempted both to optimise the treatment and to develop strategies to reduce the impact of the disease. AD is a cortical degenerative dementia affecting the cerebral cortex. It is likely that AD also modifies the electromagnetic brain activity that is generated in that brain region. Hence, it is reasonable to think that the analysis of electroencephalographic (EEG) and magnetoencephalographic (MEG) recordings could reflect functional and structural deficits associated with AD.

EEG and MEG recordings are generated by synchronous oscillations of pyramidal neurons. However, they detect slightly different features of the electromagnetic brain activity. This is partially due to the fact that scalp EEG is much more affected by the conductivities of the skull and the scalp than MEG. Thus, it is reasonable to think that MEG might provide a more accurate vision of the cortical activity function than scalp EEG. It is noteworthy that EEG background activity in AD has been extensively analysed. Results of many studies suggest that AD patients show a

slowing of brain rhythms, together with a decrease in complexity and in functional connectivity of the brain networks. However, the clinical diagnostic value of this signal is limited. On the other hand, only a few studies have focused on the MEG disease patterns.

For these reasons, the spontaneous MEG activity from patients with a diagnosis of probable AD and controls was analysed by means of several spectral parameters. It should be noted that electromagnetic brain recordings are non-stationary signals. Therefore, we selected several time-frequency distributions to accurately describe their spectral time-varying properties. Firstly, the Fourier transform was used in order to compare with classical spectral analysis. Secondly, the signals were analysed by using the short-time Fourier transform, as it is a standard method to study time-varying signals. Finally, the wavelet transform was calculated since it provides a variable time-frequency resolution, unlike the short-time Fourier transform. Several parameters were calculated from the power spectrum of the previous transforms, in order to obtain a comprehensive spectral description of the spontaneous MEG activity. In this sense, the relative power calculated in conventional EEG frequency bands, several power ratios, the median frequency, the individual alpha frequency, the transition frequency and the spectral edge frequency were calculated to analyse MEG slowing in AD. In addition, the spectral bandwidth, the spectral crest factor, the spectral turbulence and the Shannon, Tsallis and Rényi entropies were estimated to study the flatness of the power spectrum, as an indirect measure of the irregularity in the signal.

The results suggested that AD is associated with significant abnormalities in the spontaneous MEG activity. They can be summarised as a global slowing and an overall loss of irregularity in the magnetic brain rhythms. Furthermore, the classification accuracy obtained by the classical spectral methods increased when the time-frequency representations were applied.

In summary, we have adapted and studied different spectral parameters based on several time-frequency representations. The main objective of this Thesis Dissertation was to characterise the spectral abnormalities in the spontaneous MEG activity associated with AD. The results, in terms of statistical differences, correlations with neuropsychological tests and ability to discriminate between groups, suggest the potential utility of the previous parameters to describe the cognitive and functional

abnormalities in the different degrees of dementia. Furthermore, they can yield complementary information useful in clinical diagnosis and provide further insights on neurophysiological processes associated with AD.

Índice general

RESUMEN	I
ABSTRACT	V
ÍNDICE GENERAL	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
ÍNDICE DE TABLAS	XIX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. INTRODUCCIÓN AL PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	4
1.3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	6
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	8
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	9
1.6. DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA	14
2. REVISIÓN DEL ESTADO ACTUAL DEL TEMA	17
2.1. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS ESPECTRAL	18
2.2. ANÁLISIS ESPECTRAL DE MAGNETOENCEFALOGRAMAS	22
2.3. ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD MAGNETOENCEFALOGRÁFICA ESPONTÁNEA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	25
3. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	29
3.1. INTRODUCCIÓN	30
3.2. SÍNTOMAS Y TRASTORNOS ASOCIADOS	31
3.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	31
3.2.2. CAMBIOS ESTRUCTURALES	32
3.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	33
3.3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	33
3.3.2. POSIBLES BIOMARCADORES	35
3.4. TRATAMIENTO	37
3.4.1. TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS	37
3.4.2. TERAPIAS “MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD”	40
3.4.3. POSIBLES TRATAMIENTOS BASADOS EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	43
4. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	47
4.1. INTRODUCCIÓN	48
4.2. GENERACIÓN DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS EN EL CEREBRO	49
4.2.1. EL SISTEMA NERVIOSO	49
4.2.2. EL ENCÉFALO Y LA CORTEZA CEREBRAL	50
4.2.3. DESCRIPCIÓN DE LA NEURONA	51
4.2.4. TRANSMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO	53
4.2.5. FUNCIONAMIENTO CONJUNTO DE LAS NEURONAS	57
4.2.6. BIOMAGNETISMO	59
4.3. MÉTODO DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL	62
4.3.1. ELIMINACIÓN DEL RUIDO MAGNÉTICO	63
4.3.2. SISTEMAS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MEG	68
4.4. APLICACIONES DEL BIOMAGNETISMO	70

4.4.1. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	71
4.4.2. MAGNETOCARDIOGRAFÍA	75
4.4.3. SUSCEPTOMETRÍA MAGNÉTICA	77
4.4.4. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE CAMPO PEQUEÑO	78
4.4.5. COMPARACIÓN CON LAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL	79
4.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES ANALIZADAS	82
4.5.1. DIAGNÓSTICO DE LOS SUJETOS ANALIZADOS Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	82
4.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS REGISTROS MEG Y PREPROCESADO	84
4.5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	86
4.5.4. ANÁLISIS DE LA ESTACIONARIEDAD DE LAS SEÑALES	88
5. MÉTODOS APLICADOS	91
5.1. INTRODUCCIÓN	92
5.2. TRANSFORMADAS APLICADAS	93
5.2.1. TRANSFORMADA DE FOURIER	93
5.2.2. TRANSFORMADA CORTA DE FOURIER	96
5.2.3. TRANSFORMADA WAVELET	99
5.3. PARÁMETROS	105
5.3.1. POTENCIA RELATIVA	106
5.3.2. RATIOS DE POTENCIA	108
5.3.3. FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS	110
5.3.4. PARÁMETROS ESPECTRALES	116
5.3.5. ENTROPÍAS	120
5.4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	125
6. RESULTADOS	129
6.1. INTRODUCCIÓN	130
6.2. TRANSFORMADA DE FOURIER	130
6.2.1. POTENCIA RELATIVA	131
6.2.2. RATIOS DE POTENCIA	135
6.2.3. FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS	142
6.2.4. PARÁMETROS ESPECTRALES	147
6.2.5. ENTROPÍAS ESPECTRALES	149
6.3. TRANSFORMADA CORTA DE FOURIER	155
6.3.1. POTENCIA RELATIVA	157
6.3.2. RATIOS DE POTENCIA	163
6.3.3. FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS	171
6.3.4. PARÁMETROS ESPECTRALES	176
6.3.5. ENTROPÍAS ESPECTRALES	180
6.4. TRANSFORMADA WAVELET	190
6.4.1. POTENCIA RELATIVA	191
6.4.2. RATIOS DE POTENCIA	197
6.4.3. PARÁMETROS ESPECTRALES	204
6.4.4. ENTROPÍAS WAVELET	206
7. DISCUSIÓN	215
7.1. INTRODUCCIÓN	216
7.2. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE CADA PARÁMETRO	216
7.2.1. POTENCIA RELATIVA	216
7.2.2. RATIOS DE POTENCIA	219
7.2.3. FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS	222
7.2.4. PARÁMETROS ESPECTRALES	225
7.2.5. ENTROPÍAS	227
7.3. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSFORMADAS	231
7.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	237

8. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	239
8.1. INTRODUCCIÓN	240
8.2. CONTRIBUCIONES ORIGINALES	242
8.3. CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS DE LAS SEÑALES MEG EN LA EA	249
8.4. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	253
APÉNDICE A: PUBLICACIONES A LAS QUE HA DADO LUGAR LA REALIZACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL	257
A.1. REVISTAS INTERNACIONALES INDEXADAS EN EL <i>JOURNAL CITATION REPORT</i>	258
A.2. CONGRESOS INTERNACIONALES	259
A.3. CONGRESOS NACIONALES	260
A.4. CAPÍTULOS DE LIBRO	261
APÉNDICE B: GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	263
BIBLIOGRAFÍA	269

Índice de figuras

FIGURA 1. METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL TRANSCURSO DE LA INVESTIGACIÓN LLEVADA A CABO EN ESTA TESIS DOCTORAL.	10
FIGURA 2. PLACAS SENILES Y OVILOS NEUROFIBRILARES EN LA CORTEZA CEREBRAL DE UN ENFERMO DE ALZHEIMER (BLENNOW <i>ET AL.</i> 2006).	34
FIGURA 3. REDUCCIONES METABÓLICAS LONGITUDINALES EN UNA SECUENCIA FDG-PET, A LO LARGO DE 9 AÑOS, EN UNA MUJER DE 71 AÑOS SIN TRASTORNOS COGNITIVOS EN EL MOMENTO INICIAL DE LA SECUENCIA (1989). DURANTE EL PERÍODO DE OBSERVACIÓN LA PACIENTE DESARROLLÓ UN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y FINALMENTE FUE DIAGNOSTICADA POR AUTOPSIA CON LA EA. CADA IMAGEN REPRESENTA UN ESCÁNER PET CORONAL A NIVEL DE LA CORTEZA ENTORRINAL Y EL HIPOCAMPO ANTERIOR. LAS FLECHAS APUNTA A LA SUPERFICIE INFERIOR DE LA CORTEZA ENTORRINAL, DE MANERA QUE LOS COLORES CADA VEZ MÁS OSCUROS INDICAN UNA REDUCCIÓN PROGRESIVA DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA (BLENNOW <i>ET AL.</i> 2006).	36
FIGURA 4. CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LA EA EN UNA SECUENCIA MRI, A LO LARGO DE 10 AÑOS, DE UN ANCIANO DE 75 AÑOS SIN TRASTORNOS COGNITIVOS EN EL MOMENTO INICIAL DE LA SECUENCIA (1993). DURANTE EL PERÍODO DE OBSERVACIÓN EL PACIENTE DESARROLLÓ UN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y FINALMENTE FUE DIAGNOSTICADO CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. EN CADA IMAGEN CORONAL POTENCIADA EN T1 DE ALTA RESOLUCIÓN APARECEN MARCADAS TRES REGIONES: EL HIPOCAMPO (EN ROJO), LA CORTEZA ENTORRINAL (EN AMARILLO) Y EL VENTRÍCULO QUE CONTIENE EL CSF (EN VERDE). LAS IMÁGENES MUESTRAN QUE EL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA ENTORRINAL ENCOGEN PAULATINAMENTE, MIENTRAS QUE EL VENTRÍCULO AUMENTA DE TAMAÑO SEGÚN PROGRESA LA ENFERMEDAD (BLENNOW <i>ET AL.</i> 2006).	36
FIGURA 5. VISTA LATERAL IZQUIERDA DEL ENCÉFALO Y DEL TRONCO ENCEFÁLICO.	51
FIGURA 6. ESQUEMA DE UNA NEURONA (NOBACK <i>ET AL.</i> 1993).	52
FIGURA 7. DISTINTOS TIPOS DE NEURONAS TEÑIDAS CON LOS MÉTODOS DE NISSI Y GOLGI. (A) NEURONA DEL TROCOENCÉFALO. (B) NEURONA DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL. (C) NEURONA PIRAMIDAL DE LA CORTEZA CEREBRAL (NOBACK <i>ET AL.</i> 1993).	53
FIGURA 8. POTENCIALES DE MEMBRANA DE UNA NEURONA.	55
FIGURA 9: SECCIÓN DE LA CORTEZA PARIETAL CON LAS SEIS CAPAS HISTOLÓGICAS. RESULTADOS OBTENIDOS CON DISTINTOS TIPOS DE TINTES. (A) DE GOLGI. (B) DE NISSI. (C) DE LA CAPA DE MIELINA (MARTÍ 1988).	55
FIGURA 10. CORTE DE LA CORTEZA CEREBELOSA QUE ILUSTRAR LOS DISTINTOS TIPOS CELULARES (HECK & SULTAN 2002).	56
FIGURA 11. DISTINTOS TIPOS DE AGRUPACIÓN DE NEURONAS, JUNTO CON LAS LÍNEAS DE CAMPO ELÉCTRICO QUE GENERA. (A) NÚCLEO OCULOMOTOR REPRESENTADO EQUIVALENTEMENTE POR UNA NEURONA, CUYO RESULTADO ES UN CAMPO CERRADO. (B) NÚCLEO OLIVAR SUPERIOR REPRESENTADO CON NEURONAS CON UNA DENDRITA ORIENTADA HACIA DENTRO, QUE DA LUGAR A UN CAMPO CERRADO. (C) NÚCLEO OLIVAR ACCESORIO REPRESENTADO POR UNA NEURONA CON UNA DENDRITA MUY LARGA, QUE GENERA UN CAMPO ABIERTO. (D) COMBINACIÓN QUE DA LUGAR A UN CAMPO ABIERTO Y OTRO CERRADO (PARRA & LOPES DA SILVA 2001).	59
FIGURA 12. RELACIÓN ENTRE EL CAMPO ELÉCTRICO Y MAGNÉTICO DE LAS SEÑALES EEG Y MEG (VRBA & ROBINSON 2001).	61
FIGURA 13. ORIGEN DE LA SEÑAL MEG. (A) SECCIÓN CORONAL DEL CEREBRO HUMANO. LA CORTEZA SE CORRESPONDE CON LAS ZONAS SOMBRÉADAS DEL DIBUJO. LAS CORRIENTES PRIMARIAS FLUYEN APROXIMADAMENTE EN DIRECCIÓN PERPENDICULAR A LA CORTEZA. (B) LA CORTEZA TIENE NUMEROSAS CISURAS Y CIRCUNVOLUCIONES QUE DAN LUGAR A FLUJOS DE CORRIENTE QUE PUEDEN ORIENTARSE TANGENCIALMENTE O PERPENDICULARMENTE, RESPECTO A LA SUPERFICIE DE LA CABEZA. (C) LAS CORRIENTES TANGENCIALES PRODUCEN CAMPOS MAGNÉTICOS OBSERVABLES FUERA DE LA CABEZA. (D) LAS CORRIENTES RADIALES NO GENERAN CAMPOS MAGNÉTICOS MEDIBLES FUERA DE LA CABEZA. (E) LOS CAMPOS MAGNÉTICOS DEBIDO A LAS FUENTES CORTICALES SALEN Y ENTRAN EN EL CRÁNEO (VRBA & ROBINSON 2001).	62
FIGURA 14. ESCALA CON LAS DISTINTAS INTENSIDADES DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS DE ORIGEN AMBIENTAL Y BIOLÓGICO.	64
FIGURA 15. VARIOS TIPOS DE TRANSFORMADORES DE FLUJO. (A) MAGNETÓMETRO. (B) GRADIÓMETRO PLANAR EN SERIE. (C) GRADIÓMETRO PLANAR EN PARALELO. (D) GRADIÓMETRO AXIAL SIMÉTRICO EN SERIE. (E) GRADIÓMETRO AXIAL ASIMÉTRICO EN SERIE. (F) GRADIÓMETRO AXIAL SIMÉTRICO EN PARALELO. (G) GRADIÓMETRO AXIAL DE SEGUNDO ORDEN EN SERIE. (HÄMÄLÄINEN <i>ET AL.</i> 1993)	66
FIGURA 16. REDUCCIÓN DEL RUIDO AMBIENTAL CON UNA SALA AISLADA MAGNÉTICAMENTE, GRADIÓMETROS <i>HARDWARE</i> Y SINTÉTICOS. COMO REFERENCIA SE USA EL NIVEL DE RUIDO QUE PRESENTA UN MAGNETÓMETRO SIN AISLAR (STERNICKEL & BRAGINSKI 2006).	68
FIGURA 17. ESQUEMA GENERAL DE LA GENERACIÓN, ADQUISICIÓN Y PROCESADO DE LAS SEÑALES MEG (VRBA & ROBINSON 2001).	69
FIGURA 18. DIAGRAMA DE BLOQUES DE UN SISTEMA MEG TÍPICO (STERNICKEL & BRAGINSKI 2006).	70
FIGURA 19. ESQUEMA CON LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE UN SUSCEPTÓMETRO HEPÁTICO (STERNICKEL & BRAGINSKI 2006).	78
FIGURA 20. GRÁFICO COMPARATIVO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS FUNCIONAL DEL CEREBRO SEGÚN SU RESOLUCIÓN ESPACIO-TEMPORAL Y SU GRADO DE INVASIVIDAD (MAESTÚ <i>ET AL.</i> 1999).	80

FIGURA 21. DIAGRAMA CON LOS SENSORES MEG AGRUPADOS EN 5 ZONAS: ANTERIOR, CENTRAL, LATERAL DERECHA, LATERAL IZQUIERDA Y POSTERIOR.	85
FIGURA 22. CARACTERÍSTICAS DEL FILTRO PASO BANDA EMPLEADO CON LAS SEÑALES MEG. (A) RESPUESTA EN AMPLITUD DEL FILTRO. (B) RESPUESTA EN FASE DEL FILTRO.	86
FIGURA 23. SEÑAL DEL CANAL A001 DEL SUJETO ALZ-20. (A) SEÑAL REGISTRADA DIRECTAMENTE SIN PREPROCESAR. (B) SEÑAL CON LAS DIVISIONES DE CADA SEGMENTO DE 1696 MUESTRAS Y LOS UMBRALES PARA RECHAZAR ARTEFACTOS EN COLOR VERDE.	87
FIGURA 24. ESPECTROS DE VARIOS SEGMENTOS DE LA SEÑAL DEL CANAL A001 DEL SUJETO ALZ-20. (A) SEGMENTO 17. (B) SEGMENTO 15. (C) SEGMENTO 1.	88
FIGURA 25. (A) DIVISIÓN DEL EJE TEMPORAL. (B) DIVISIÓN DEL EJE DE LA FRECUENCIA PARA LA FT.	96
FIGURA 26. (A) PROCESO DE ENVENTANADO DE LA STFT. (B) DIVISIÓN DEL PLANO TIEMPO-FRECUENCIA PARA LA STFT.	98
FIGURA 27. (A) BANCO DE FILTROS DE LA STFT. (B) BANCO DE FILTROS DE LA WT.	100
FIGURA 28. DIVISIÓN DEL PLANO TIEMPO-FRECUENCIA PARA LA WT.	104
FIGURA 29. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS VALORES DE RP EN CADA BANDA DE FRECUENCIA. (A) BANDA DELTA, $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.214 ± 0.070 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.399 ± 0.161 , MEDIA \pm SD). (B) BANDA ZETA, $\langle RP_{\theta}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.140 ± 0.044 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.195 ± 0.098). (C) BANDA ALFA, $\langle RP_{\alpha}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.199 ± 0.078 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.159 ± 0.076). (D) BANDA BETA 1, $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.171 ± 0.042 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.099 ± 0.054). (E) BANDA BETA 2, $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.186 ± 0.073 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.090 ± 0.050). (F) BANDA GAMMA, $\langle RP_{\gamma}^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.090 ± 0.040 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.058 ± 0.029).	133
FIGURA 30. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS RATIOS DE POTENCIA. (A) $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 1.619 ± 0.776 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 1.050 ± 0.777 , MEDIA \pm SD). (B) $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 1.943 ± 0.814 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.827 ± 0.766). (C) $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 2.274 ± 1.090 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.824 ± 0.900). (D) $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 1.113 ± 0.655 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.443 ± 0.556).	138
FIGURA 31. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LAS FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS. (A) FRECUENCIA MEDIANA, $\langle MF^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 11.959 ± 2.804 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 6.347 ± 3.069 Hz, MEDIA \pm SD). (B) FRECUENCIA ALFA DOMINANTE, $\langle IAF^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 9.402 ± 0.687 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 7.966 ± 1.145). (C) FRECUENCIA DE TRANSICIÓN, $\langle TF^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 4.193 ± 1.326 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 2.911 ± 1.476 Hz). (D) FRECUENCIA LÍMITE, $\langle SEF95^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 36.909 ± 6.989 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 30.621 ± 8.685 Hz).	143
FIGURA 32. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS PARÁMETROS ESPECTRALES. (A) ANCHO DE BANDA ESPECTRAL, $\langle SB^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 141.219 ± 43.90 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 118.100 ± 46.404 , MEDIA \pm SD). (B) FACTOR DE CRESTA, $\langle SCF^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.954 ± 0.379 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 2.100 ± 1.412).	148
FIGURA 33. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle TE^{(F)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTOLES.	150
FIGURA 34. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle RE^{(F)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTOLES.	151
FIGURA 35. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LAS TRES ENTROPÍAS. (A) ENTROPÍA DE SHANNON, $\langle SE^{(F)} \rangle$ (CONTOLES: 0.879 ± 0.029 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.799 ± 0.074 , MEDIA \pm SD). (B) ENTROPÍA DE TSALLIS, $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ (CONTOLES: 0.942 ± 0.016 ;	

- ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.892 ± 0.050). (C) ENTROPIA DE RÉNYI, $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ (CONTROLES: 0.828 ± 0.038 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.718 ± 0.093). _____ 152
- FIGURA 36. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS VALORES DE RP EN CADA BANDA DE FRECUENCIA. (A) BANDA DELTA, $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.175 ± 0.057 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.330 ± 0.134 , MEDIA \pm SD). (B) BANDA ZETA, $\langle RP_{\theta}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.148 ± 0.039 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.208 ± 0.084). (C) BANDA ALFA, $\langle RP_{\alpha}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.204 ± 0.075 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.184 ± 0.070). (D) BANDA BETA 1, $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.179 ± 0.041 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.110 ± 0.053). (E) BANDA BETA 2, $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.195 ± 0.071 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.101 ± 0.051). (F) BANDA GAMMA, $\langle RP_{\gamma}^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.098 ± 0.041 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.067 ± 0.030). _____ 159
- FIGURA 37. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 163
- FIGURA 38. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS RATIOS DE POTENCIA. (A) $\langle PR_1^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 1.547 ± 0.670 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 1.080 ± 0.715 , MEDIA \pm SD). (B) $\langle PR_2^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 2.222 ± 0.863 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 1.037 ± 0.866). (C) $\langle PR_3^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 2.997 ± 1.384 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 1.157 ± 1.203). (D) $\langle PR_4^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 1.456 ± 0.824 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.616 ± 0.731). _____ 165
- FIGURA 39. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $PR_1^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 170
- FIGURA 40. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $PR_2^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 170
- FIGURA 41. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $PR_3^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 171
- FIGURA 42. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LAS FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS. (A) FRECUENCIA MEDIANA, $\langle MF^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 11.512 ± 2.795 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 6.233 ± 2.793 Hz, MEDIA \pm S.D.). (B) FRECUENCIA ALFA DOMINANTE, $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 8.079 ± 0.689 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 6.786 ± 1.059 Hz.). (C) FRECUENCIA DE TRANSICIÓN, $\langle TF^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 3.083 ± 1.028 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 2.154 ± 1.028 Hz). (D) FRECUENCIA LÍMITE, $\langle SEF95^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 37.318 ± 6.554 Hz; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 31.950 ± 8.249 Hz). _____ 173
- FIGURA 43. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $IAF^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 177
- FIGURA 44. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LOS PARÁMETROS ESPECTRALES. (A) ANCHO DE BANDA ESPECTRAL, $\langle SB^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 145.691 ± 40.909 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 127.005 ± 44.279 , MEDIA \pm SD). (B) FACTOR DE CRESTA, $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 6.724 ± 1.634 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 12.381 ± 5.766). (C) TURBULENCIA ESPECTRAL, $\langle ST^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: $.0941 \pm 0.022$; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.957 ± 0.030). _____ 178
- FIGURA 45. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $SCF^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 181

- FIGURA 46. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle TE^{(STF)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTROLES. _____ 182
- FIGURA 47. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle RE^{(STF)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTROLES. _____ 183
- FIGURA 48. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LAS TRES ENTROPIAS. (A) ENTROPIA DE SHANNON, $\langle SE^{(STF)} \rangle$ (CONTROLES: 0.824 ± 0.041 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.727 ± 0.080 , MEDIA \pm SD). (B) ENTROPIA DE TSALLIS, $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ (CONTROLES: 0.948 ± 0.016 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.891 ± 0.056). (C) ENTROPIA DE RÉNYI, $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ (CONTROLES: 0.730 ± 0.050 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.588 ± 0.102). _____ 184
- FIGURA 49. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $SE^{(STF)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 188
- FIGURA 50. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $TE^{(STF)}[1.75]$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 189
- FIGURA 51. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $RE^{(STF)}[2.5]$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 189
- FIGURA 52. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES: PARA LOS VALORES DE RP EN CADA ESCALA. (A) $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.249 ± 0.043 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.371 ± 0.124 , MEDIA \pm SD). (B) $\langle RP_5^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.174 ± 0.026 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.206 ± 0.071). (C) $\langle RP_4^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.150 ± 0.039 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.157 ± 0.047). (D) $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.215 ± 0.032 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.143 ± 0.057). (E) $\langle RP_2^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.169 ± 0.056 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.094 ± 0.046). (F) $\langle RP_1^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.043 ± 0.019 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.030 ± 0.014). _____ 193
- FIGURA 53. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $RP_6^{(w)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 197
- FIGURA 54. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES: PARA CADA RATIO DE POTENCIA. (A) $\langle PR_1^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 3.197 ± 0.950 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 2.610 ± 1.018 , MEDIA \pm S.D.). (B) $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 2.414 ± 0.580 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 1.281 ± 0.701). (C) $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 4.902 ± 1.730 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 2.092 ± 1.498). (D) $\langle PR_4^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 2.107 ± 0.932 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.797 ± 0.576). _____ 199
- FIGURA 55. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $PR_3^{(w)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 203
- FIGURA 56. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $PR_4^{(w)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P). _____ 203
- FIGURA 57. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LA TURBULENCIA ESPECTRAL, $\langle ST^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.457 ± 0.040 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.569 ± 0.108 , MEDIA \pm S.D.). _____ 205
- FIGURA 58. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle TE^{(w)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTROLES. _____ 207

FIGURA 59. EVOLUCIÓN DE LA SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE ENTRÓPICO Q , TRAS COMPARAR LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA $\langle RE^{(w)}[q] \rangle$ ENTRE ENFERMOS DE ALZHEIMER Y CONTROLES.	208
FIGURA 60. DIAGRAMAS DE CAJAS CON LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PROMEDIADOS EN TODOS LOS CANALES PARA LAS TRES ENTROPÍAS. (A) ENTROPÍA DE SHANNON, $\langle SE^{(w)} \rangle$ (CONTROLES: 0.819 ± 0.033 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.734 ± 0.091 , MEDIA \pm S.D.). (B) ENTROPÍA DE TSALLIS, $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ (CONTROLES: 0.975 ± 0.015 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.925 ± 0.070). (C) ENTROPÍA DE RÉNYI, $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ (CONTROLES: 0.630 ± 0.041 ; ENFERMOS DE ALZHEIMER: 0.523 ± 0.099).	210
FIGURA 61. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $SE^{(w)}$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P).	213
FIGURA 62. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $TE^{(w)}[5]$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P).	214
FIGURA 63. PROMEDIO DE LA EVOLUCIÓN DEL PARÁMETRO $RE^{(w)}[4.5]$ DURANTE 10 S PARA LOS ENFERMOS DE ALZHEIMER Y LOS CONTROLES EN CADA REGIÓN CEREBRAL: ANTERIOR (A), CENTRAL (C), LATERAL DERECHA (D) LATERAL IZQUIERDA (I) Y POSTERIOR (P).	214
FIGURA 64. VALORES MEDIOS DE $\langle RP_{\beta_i}^{(STF)} \rangle$ EN CADA CANAL PARA LOS DOS GRUPOS: CONTROLES Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.	219
FIGURA 65. VALORES MEDIOS DE $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ EN CADA CANAL PARA LOS DOS GRUPOS: CONTROLES Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.	222
FIGURA 66. VALORES MEDIOS DE $\langle MF^{(STF)} \rangle$ EN CADA CANAL PARA LOS DOS GRUPOS: CONTROLES Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.	226
FIGURA 67. VALORES MEDIOS DE $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ EN CADA CANAL PARA LOS DOS GRUPOS: CONTROLES Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.	228
FIGURA 68. VALORES MEDIOS DE $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ EN CADA CANAL PARA LOS DOS GRUPOS: CONTROLES Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.	231
FIGURA 69. P -VALORES OBTENIDOS PARA EL EFECTO PRINCIPAL EN LA VARIABLE GRUPO POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS CON LAS TRES TRANSFORMADAS.	233
FIGURA 70. VALORES DE PRECISIÓN OBTENIDOS POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS EN LA REGIÓN ANTERIOR PARA LAS TRES TRANSFORMADAS.	234
FIGURA 71. VALORES DE PRECISIÓN OBTENIDOS POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS EN LA REGIÓN CENTRAL PARA LAS TRES TRANSFORMADAS.	234
FIGURA 72. VALORES DE PRECISIÓN OBTENIDOS POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS EN LA REGIÓN LATERAL DERECHA PARA LAS TRES TRANSFORMADAS.	234
FIGURA 73. VALORES DE PRECISIÓN OBTENIDOS POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS EN LA REGIÓN LATERAL IZQUIERDA PARA LAS TRES TRANSFORMADAS.	235
FIGURA 74. VALORES DE PRECISIÓN OBTENIDOS POR LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS EN LA REGIÓN POSTERIOR DERECHA PARA LAS TRES TRANSFORMADAS.	235

Índice de tablas

TABLA 1. MÉTODOS BIOMAGNÉTICOS NO-INVASIVOS QUE UTILIZAN SQUID (STERNICKEL & BRAGINSKI 2006).	72
TABLA 2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS SUJETOS ANALIZADOS.	83
TABLA 3. REPRESENTACIONES DE LA TRANSFORMADA DE FOURIER, EN FUNCIÓN DEL CARÁCTER CONTINUO O DISCRETO DEL TIEMPO Y LA FRECUENCIA (ADAPTADO DE (HAYKIN & VAN VEEN 2003)).	95
TABLA 4. VARIANTES DE LA TRANSFORMADA <i>WAVELET</i> .	101
TABLA 5. LÍMITES DE FRECUENCIA ($F_{\text{MÍN}}$ Y $F_{\text{MÁX}}$) Y RESOLUCIÓN TEMPORAL (ΔT) ASOCIADOS A CADA NIVEL <i>WAVELET</i> DE RESOLUCIÓN J , CON UNA FRECUENCIA DE MUESTREO DE 169.5 HZ.	107
TABLA 6. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA BANDA DELTA ($\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$) PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	135
TABLA 7. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA BANDA BETA 1 ($\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$) PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	135
TABLA 8. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA BANDA BETA 2 ($\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$) PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	135
TABLA 9. VALORES DE $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	136
TABLA 10. VALORES DE $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	136
TABLA 11. VALORES DE $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	136
TABLA 12. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	140
TABLA 13. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	140
TABLA 14. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	140
TABLA 15. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	140
TABLA 16. VALORES DE $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	141
TABLA 17. VALORES DE $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	141
TABLA 18. VALORES DE $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	141
TABLA 19. VALORES DE $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	141
TABLA 20. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle MF^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	145
TABLA 21. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle LAF^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	145
TABLA 22. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle TF^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST.	145
TABLA 23. VALORES DE $\langle MF^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA.	146

TABLA 24. VALORES DE $\langle LAF^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	146
TABLA 25. VALORES DE $\langle TF^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	146
TABLA 26. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle SCF^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	149
TABLA 27. VALORES DE $\langle SCF^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	149
TABLA 28. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle SE^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	154
TABLA 29. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	154
TABLA 30. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	154
TABLA 31. VALORES DE $\langle SE^{(F)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	155
TABLA 32. VALORES DE $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	155
TABLA 33. VALORES DE $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	155
TABLA 34. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN, ENTRE LOS VALORES DE $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	160
TABLA 35. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	160
TABLA 36. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	161
TABLA 37. VALORES DE $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	162
TABLA 38. VALORES DE $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	162
TABLA 39. VALORES DE $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	162
TABLA 40. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_1^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	166
TABLA 41. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_2^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	166
TABLA 42. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_3^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	167
TABLA 43. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_4^{(STF)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	167
TABLA 44. VALORES DE $\langle PR_1^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	168
TABLA 45. VALORES DE $\langle PR_2^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	168

TABLA 46. VALORES DE $\langle PR_3^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	169
TABLA 47. VALORES DE $\langle PR_4^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	169
TABLA 48. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle MF^{(STF)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	174
TABLA 49. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	174
TABLA 50. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle TF^{(STF)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	174
TABLA 51. VALORES DE $\langle MF^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	176
TABLA 52. VALORES DE $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	176
TABLA 53. VALORES DE $\langle TF^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	176
TABLA 54. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle SCF^{(F)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	180
TABLA 55. VALORES DE $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	180
TABLA 56. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle SE^{(STF)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	186
TABLA 57. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle TE^{(STF)} [1.75] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	186
TABLA 58. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RE^{(STF)} [2.5] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	186
TABLA 59. VALORES DE $\langle SE^{(STF)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA CORRESPONDIENTES. _____	187
TABLA 60. VALORES DE $\langle TE^{(STF)} [1.75] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA CORRESPONDIENTES. _____	187
TABLA 61. VALORES DE $\langle RE^{(STF)} [2.5] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA CORRESPONDIENTES. _____	187
TABLA 62. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RP_6^{(W)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	195
TABLA 63. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RP_3^{(W)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	195
TABLA 64. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RP_2^{(W)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	195
TABLA 65. VALORES DE $\langle RP_6^{(W)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	196
TABLA 66. VALORES DE $\langle RP_3^{(W)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	196
TABLA 67. VALORES DE $\langle RP_2^{(W)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	196

TABLA 68. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_2^{(w)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	200
TABLA 69. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_3^{(w)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	200
TABLA 70. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $PR_4^{(w)}$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	200
TABLA 71. VALORES DE $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	202
TABLA 72. VALORES DE $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	202
TABLA 73. VALORES DE $\langle PR_4^{(w)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	202
TABLA 74. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle ST^{(w)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	206
TABLA 75. VALORES DE $\langle ST^{(w)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	206
TABLA 76. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle SE^{(w)} \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	211
TABLA 77. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	211
TABLA 78. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R) Y NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ENTRE LOS VALORES DE $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN Y LAS PUNTUACIONES DE LOS TESTS MMSE Y FAST. _____	211
TABLA 79. VALORES DE $\langle SE^{(w)} \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	212
TABLA 80. VALORES DE $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	212
TABLA 81. VALORES DE $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ PARA CADA GRUPO PROMEDIADOS EN CADA REGIÓN, JUNTO CON LOS P -VALORES Y LOS ESTADÍSTICOS DE CLASIFICACIÓN OBTENIDOS CON VALIDACIÓN CRUZADA. _____	212
TABLA 82. RESUMEN DE LOS VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y PRECISIÓN PARA LOS PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS QUE CONSIGUIERON UNA PRECISIÓN SUPERIOR AL 87.0%. _____	253

Introducción

1.1. INTRODUCCIÓN AL PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	4
1.3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	6
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	8
1.6. DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA	9

1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas

Una señal se define como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud que se utiliza para transmitir información. En el caso de ser generada en un sistema biológico y utilizarse con fines diagnósticos pasa a denominarse señal biomédica (Cohen 2000). En función del tipo de variación que represente se habla de señales de origen eléctrico (p. ej. electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma, electrooculograma, electroenterograma, electrogastrograma y electroretinograma), magnético (p. ej. magnetoencefalograma y magnetocardiograma), químico (p. ej. proteínas y enzimas), hidráulico (p. ej. presión y flujo sanguíneos y pletismograma), mecánico (p. ej. mecanomiograma y presión de flujo aéreo), acústico (p. ej. fonocardiograma y ecografía), óptico (p. ej. saturación de oxígeno en sangre), etc. Para poder utilizarlas con fines diagnósticos es necesario registrarlas en algún tipo de soporte mediante los transductores adecuados, de manera que se recoja de la forma más precisa posible el parámetro que se desea medir (p. ej. la evolución del campo magnético en función del tiempo) (Cohen 2000).

Habitualmente, los médicos han analizado las señales biomédicas mediante una inspección visual. De esta forma, se intentaba descubrir características anormales en su amplitud, forma, simetría, frecuencia, posición temporal de determinados eventos, etc. No obstante, este tipo de aproximaciones adolecían de la precisión necesaria, resultaban muy complejas y ofrecían resultados que dependían en gran parte del especialista (Martí 1988). Por ello, surgieron diversas iniciativas dirigidas a automatizar el análisis de las señales biomédicas. Básicamente, se basaban en la creación de sistemas expertos que intentaban recoger la experiencia de los médicos. Sin embargo, estos esquemas no funcionaron bien, ya que al igual que ocurría en el análisis visual el diagnóstico final dependía en gran medida de la objetividad de los especialistas. Para obtener medidas objetivas y uniformes de las alteraciones que producía una enfermedad, se empezaron a aplicar diversas técnicas de procesado de señal que permitieran extraer ciertas características de las señales analizadas (Martí 1988). En base a estos avances se fue consolidando el procesado de señales biomédicas como una rama de la ingeniería biomédica. Ésta consiste en la aplicación de los principios y las técnicas de la ingeniería para entender, modificar o controlar sistemas biológicos, así como para diseñar y

fabricar sistemas capaces de monitorizar las funciones fisiológicas y ayudar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes (Bronzino 2006).

De forma general, el procesado de señales biomédicas se divide en tres etapas, que a su vez se subdividen en varias:

i. Obtención y registro de las señales

- a. Detección, muestreo, cuantificación y digitalización de la señal biomédica.
- b. Preprocesado de la señal para eliminar espurios e interferencias de otros elementos internos y externos del mismo sistema biológico
- c. Almacenamiento y/o transmisión de la señal preprocesada

ii. Procesado

- a. Segmentación de la señal
- b. Filtrados y/o transformación de la señal
- c. Determinación de los patrones que se quieren detectar

iii. Clasificación

- a. Extracción de características
- b. Clasificación de la señal

La señal biomédica que vamos a estudiar en esta Tesis Doctoral consiste en el registro de la actividad magnética espontánea producida por el cerebro, denominada magnetoencefalograma (MEG). La actividad MEG refleja el flujo de corriente de las partes del cerebro en funcionamiento y es sensible, fundamentalmente, a las corrientes intracelulares generadas en las neuronas (Hari 2005). En este sentido, se ha observado que el procesamiento de la información a nivel neuronal se ve alterado en las enfermedades neurológicas que afectan al sistema nervioso central (Cummings 2004b). Por lo tanto, es posible suponer que este tipo de trastornos tengan cierto impacto en la actividad electromagnética espontánea del cerebro. Dado que los registros

electromagnéticos cerebrales son señales no estacionarias (Blanco *et ál.* 1995), y por lo tanto sus propiedades varían con el tiempo, en esta Tesis Doctoral emplearemos métodos de análisis tiempo-frecuencia para estudiar los registros MEG de sujetos de control y pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) probable.

1.2. Enfermedad de Alzheimer

La EA es una demencia neurodegenerativa primaria considerada como el tipo más frecuente en el mundo occidental, donde representa entre el 50% y el 60% de todos los casos diagnosticados (Blennow *et ál.* 2006). Aunque se han identificado diversos factores de riesgo, la edad es el más importante. Este hecho es especialmente significativo en los países occidentales, donde se espera un incremento en la esperanza de vida y, por lo tanto, también una elevada prevalencia (Blennow *et ál.* 2006).

Los primeros síntomas de la EA son la pérdida de memoria y los problemas de concentración. Según progresa la demencia los enfermos manifiestan afasia, apraxia y agnosia, acompañadas con alteraciones cognitivas generales, tales como confusión, cambios de comportamiento y de personalidad, juicio disminuido y desorientación (Bird 2001). Los cambios estructurales en la EA están relacionados con la acumulación de placas seniles, formadas por depósitos filamentosos insolubles de la proteína beta-amiloide (A β), y con la aparición de ovillos neurofibrilares, constituidos por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada (Blennow *et ál.* 2006; Katzman 1996). Típicamente, la aparición de estas lesiones se produce en dos regiones específicas del cerebro: el hipocampo y la corteza cerebral (Cummings 2004a). Su aparición provoca la muerte neuronal progresiva, un desajuste neuroquímico y un colapso general de los tejidos cerebrales, que finalmente acaba desembocando en los síntomas clínicos de la EA (Katzman 1996). A pesar de que ambas alteraciones están consideradas como dos marcadores fehacientes de la EA, todavía se desconoce si su aparición es el desencadenante de la demencia o si son el resultado de otro proceso subyacente.

A las ideas anteriores hay que sumar las dificultades que se encuentran a la hora de emitir un diagnóstico (Bird 2001; Jeong 2004). Normalmente, se realiza en base a los criterios especificados por la *Nacional Institute of Neurological and Communicative*

Disorders and Stroke – AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et ál.* 1984). Brevemente, se recomienda llevar a cabo un estudio de la historia clínica, junto con exámenes físicos, psiquiátricos y neurológicos, que además se suelen complementar con el uso de técnicas de neuroimagen para detectar alteraciones funcionales y estructurales en el cerebro (Knopman *et ál.* 2001). A pesar de ello, la precisión en el diagnóstico clínico es baja, con aproximadamente un 81% de sensibilidad y un 70% de especificidad (Knopman *et ál.* 2001). En la actualidad una confirmación definitiva de la existencia de la EA sólo se puede obtener mediante el estudio histológico del tejido cerebral tras la muerte del paciente (Blennow *et ál.* 2006). Dada la carencia actual de un marcador biológico que permita detectar de forma definitiva la EA y la baja precisión alcanzada en el diagnóstico clínico de la misma, es previsible que su impacto sea importante (Knopman *et ál.* 2001; Blennow *et ál.* 2006; Rossor 2001). Para paliar estos inconvenientes se están llevando a cabo numerosos estudios dirigidos a determinar biomarcadores útiles en su detección (Blennow 2004; de Leon & Klunk 2006; Vellas *et ál.* 2007).

A pesar de la relativamente baja precisión diagnóstica, conviene conseguir una identificación precisa y precoz de la demencia. Los tratamientos utilizados en la actualidad, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), proporcionan una efectividad limitada para combatir la EA. No obstante, algunos ensayos clínicos han demostrado un efecto significativo de este tipo de medicamentos frente al placebo. El efecto más evidente de los inhibidores de AChE es un retraso del proceso de deterioro, fundamentalmente en el primer año de terapia. De manera general, existe consenso en el hecho de que los inhibidores de AChE proporcionan un efecto más beneficioso cuando el déficit colinérgico no es muy acusado, ya que estos medicamentos básicamente potencian los niveles existentes de las moléculas de AChE (Blennow 2004). Conforme progresa la demencia se produce una reducción de los niveles de AChE, una detección precoz es crítica para optimizar el tratamiento (Cummings 2004a). Además, un diagnóstico temprano será todavía más importante cuando aparezca la nueva generación de medicamentos “modificadores de la enfermedad” basados en el estudio de la neuropatología de la EA, tales como los inhibidores de la β y γ -secretasa, la inmunoterapia anti beta-amiloide o los inhibidores de la toxicidad de las fibrillas de amiloide (Blennow 2004). Asimismo, un diagnóstico precoz es también importante en el caso de intervenciones no farmacológicas, ya que permiten desarrollar estrategias

para paliar los efectos de la enfermedad. En este sentido, las modificaciones ambientales, las intervenciones psicosociales y el correcto adiestramiento del cuidador pueden jugar un papel muy importante para desplegar eficientemente un sistema de apoyo al paciente, así como para buscar medios de financiación y ayuda médica (Aupperle 2006).

Como conclusión, se puede decir que son necesarias nuevas técnicas que ayuden a mejorar el diagnóstico de la EA. En este sentido, esta demencia implica un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal, debido a las alteraciones que produce a nivel funcional y estructural en el cerebro (Cummings 2004b). Por lo tanto, es razonable pensar que los déficits anatómicos y funcionales de la corteza cerebral dañada por la demencia lleven asociada una alteración de la actividad electromagnética cerebral (Jeong 2004; Stam 2005). Sería entonces interesante estudiar los registros electroencefalográficos (EEG) y MEG para entender la neuropatología de la EA (Jeong 2004).

1.3. Magnetoencefalografía

Los campos eléctricos y magnéticos generados por la materia viva normalmente tienen un origen fisiológico común. Las ecuaciones de Maxwell indican que un campo eléctrico que varía con el tiempo lleva asociado un campo magnético, y viceversa, lo cual también es aplicable a los campos bioelectromagnéticos. Si bien los campos eléctricos y magnéticos de las fuentes fisiológicas no son completamente ortogonales en el espacio, tampoco son idénticos (Rampp & Stefan 2007). Además, en muchos casos pueden ser medidos simultáneamente para obtener información complementaria (Sternickel & Braginski 2006; Rampp & Stefan 2007). En este sentido, el bioelectromagnetismo implica la medida, análisis e interpretación de estos campos (Sternickel & Braginski 2006).

Como se ha indicado en la sección anterior, la EA lleva asociado un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal (Cummings 2004b). Este hecho implica que los campos electromagnéticos que se generan en el cerebro también se verán afectados en el transcurso de esta demencia. Por lo tanto, el estudio de la actividad electromagnética espontánea generada en la corteza cerebral puede aportar

información útil para complementar el diagnóstico clínico. En este sentido, se distingue entre la medida de los campos eléctricos, a través de los ritmos EEG, y de los campos magnéticos, mediante las señales MEG. Ambos registros se suelen adquirir en la superficie de la cabeza, pero mientras que los primeros son sensibles a las corrientes de volumen generadas en el encéfalo, los segundos reflejan fundamentalmente el flujo de las corrientes intracelulares (Maestú *et ál.* 1999; Vrba & Robinson 2001). Asimismo, los registros MEG muestran una mayor sensibilidad al captar las señales cerebrales que los EEG, ya que los campos magnéticos prácticamente no se ven afectados por las diferencias de conductividad de los tejidos y de las estructuras craneales (Hari 2005).

Numerosos estudios han analizado las anormalidades que presenta el EEG en esta demencia (Jeong 2004; Stam 2005), sin embargo, su valor diagnóstico es limitado (Tolosa & Alom 1990). Por otro lado, sólo unos pocos trabajos se han centrado en el análisis de los patrones MEG de la EA (Stam 2005). Aunque los registros EEG y MEG son generados por las oscilaciones sincronizadas de las neuronas piramidales, reflejan características ligeramente distintas (Rampp & Stefan 2007). A pesar de que el EEG de superficie es una herramienta útil para analizar la dinámica cerebral asociada a la EA, se ve afectado por las conductividades del cráneo y de los tejidos de la extracerebrales mucho más que los registros eléctricos corticales (ECoG) o que la actividad MEG. Algunas investigaciones apuntan a que el EEG es el resultado de un filtrado espacial del ECoG por las estructuras de la cabeza (Nunez *et ál.* 2001). Por lo tanto, las diferencias entre los patrones en tiempo y frecuencia entre los registros de la actividad eléctrica cortical y de superficie son plausiblemente explicadas como productos de un filtrado espacial por el cráneo y otros tejidos en ciertos estados cerebrales, donde la dinámica de los generadores corticales tiende a asociar las frecuencias temporales y espaciales. En este sentido, el efecto de la función de transferencia, que modela el volumen conductor formado por la cabeza, consiste en eliminar las frecuencias espaciales elevadas entre la corteza cerebral y el cuero cabelludo, asociadas por los procesos dinámicos del neocórtex a las frecuencias temporales elevadas (Nunez *et ál.* 2001). De esta manera, es razonable suponer que los registros de actividad MEG podrían proporcionar una visión más real de las funciones de la actividad cortical que el EEG de superficie, especialmente cuando se analiza una señal que tiene un elevado contenido de alta frecuencia.

Es posible concluir que dadas las ventajas ofrecidas por los registros MEG frente a los EEG, la naturaleza complementaria de ambas señales (Rampp & Stefan 2007) y la escasez de estudios MEG sobre la EA (Stam 2005), es necesario profundizar en el conocimiento de los patrones magnéticos cerebrales en esta demencia. Además, debido a la naturaleza no estacionaria de los registros electromagnéticos cerebrales (Blanco *et al.* 1995), su análisis requerirá de la aplicación de técnicas de procesado que reflejen la variación en el tiempo de sus propiedades.

1.4. Objetivos de la investigación

El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral es la aplicación de métodos de procesado tiempo-frecuencia, para estudiar las propiedades espectrales de la actividad MEG espontánea de pacientes diagnosticados con EA probable y sujetos de control. La idea básica consiste en extraer una serie de características que nos permitan definir patrones de normalidad y patológicos, útiles para entender la dinámica cerebral de la EA.

Para la consecución del objetivo general de la Tesis Doctoral, hemos planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Elaboración de un banco de datos de señales MEG de pacientes con la EA y sujetos de control.
2. Búsqueda bibliográfica de métodos de análisis tiempo-frecuencia, aplicables a señales biomédicas en general y al MEG en particular.
3. Deducción de patrones de normalidad y patrones asociados a la EA a partir de los registros MEG de los sujetos analizados.
4. Análisis crítico de los resultados obtenidos y comparación con otros trabajos relevantes realizados por investigadores de la comunidad científica internacional.
5. Publicación de los resultados más importantes en congresos nacionales e internacionales, en capítulos de libro y en revistas internacionales de revisión

por pares con alto índice de impacto, incluidas en el *Journal Citation Report*.

En resumen, esta Tesis Doctoral se ha centrado en el estudio de la actividad MEG espontánea mediante técnicas de análisis tiempo-frecuencia para caracterizar exhaustivamente las propiedades espectrales de pacientes con EA probable y sujetos de control. En este sentido se han estudiado los patrones MEG espectrales de la EA mediante la transformada de Fourier (FT, *Fourier Transform*), la transformada corta de Fourier (STFT, *Short-Time Fourier Transform*) y la transformada *wavelet* (WT, *Wavelet Transform*). Los resultados obtenidos han servido para evaluar la capacidad de las nuevas técnicas de procesamiento de señal frente a los métodos espectrales clásicos, así como para identificar esquemas útiles para discriminar entre enfermos con EA probable y sujetos de control.

1.5. Metodología empleada

Para alcanzar los objetivos de esta Tesis Doctoral se han seguido una serie de pasos a lo largo de la investigación llevada a cabo. Estos se ilustran en el diagrama de bloque de la Figura 1, donde aparecen las diferentes etapas que hemos seguido.

En primer lugar se elaboró una base de datos de señales MEG de pacientes con EA probable y sujetos de control de edad similar, suficientemente grande como para poder probar el rendimiento de los distintos métodos de análisis seleccionados. Los enfermos provenían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer (AFAL) de Madrid, mientras que los sujetos de control fueron reclutados voluntariamente para participar en el estudio entre sujetos de edad avanzada de la Unidad de Geriátrica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. En relación al registro de las señales MEG, se utilizó el magnetómetro de 148 canales MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging, situado en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. De manera simultánea a la adquisición de los registros MEG, se llevó a cabo una investigación sobre métodos de análisis tiempo-frecuencia, que pudieran ser empleados con señales biomédicas no estacionarias y de duración finita, como el MEG.

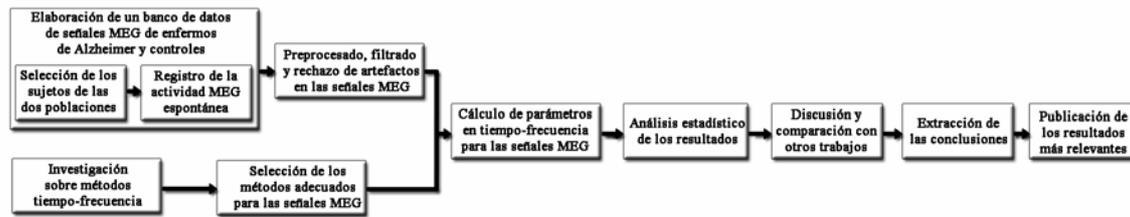


Figura 1. Metodología seguida en el transcurso de la investigación llevada a cabo en esta Tesis Doctoral.

Las señales disponibles recogen la actividad MEG espontánea, por lo que no hay ningún evento temporal a detectar. De esta manera, como una primera aproximación al problema se analizó su espectro para estudiar las componentes en frecuencia que lo forman y que, en principio, no van a variar con el tiempo, mediante la FT (Haykin & van Veen 2003). Sin embargo, la FT no es capaz de proporcionar simultáneamente información en tiempo y en frecuencia de las características de la señal. Por ello, el análisis anterior se extendió mediante la STFT, ya que proporciona una evolución temporal del espectro de la señal, al analizar los segmentos en ventanas temporales en las que asume la existencia de estacionariedad (Rioul & Vetterli 1991). Aunque la STFT es capaz de reflejar la dependencia temporal de las propiedades espectrales, proporciona una resolución fija en el plano tiempo-frecuencia. Sin embargo, las señales biomédicas, en general, suelen presentar simultáneamente oscilaciones rápidas en intervalos cortos de tiempo y variaciones lentas en intervalos largos. Debido a ello, se consideró adecuado emplear una transformación que proporcionara una resolución variable en el plano tiempo-frecuencia, como ocurre con la WT. De esta manera, es posible conseguir buena resolución temporal para frecuencias altas y buena resolución en frecuencia para frecuencias bajas (Akay 1998; Figliola & Serrano, 1997; Rioul & Vetterli 1991).

Con el objetivo de realizar un análisis exhaustivo de las características espectrales de los registros MEG de pacientes diagnosticados de EA probable y sujetos de control, se calcularon los siguientes parámetros mediante las técnicas previamente descritas (FT, STFT y WT), siempre que la definición de los mismos lo permitiera. Los algoritmos correspondientes se programaron en Matlab[®] (versión 7.0; Mathworks, Natick, EE.UU.).

- **Potencia relativa.** Este parámetro cuantifica el área bajo la densidad espectral de potencia para ciertas bandas de frecuencias. Permite deducir la aportación de las

componentes espectrales en ciertos rangos de frecuencia a la actividad oscilatoria global. Además, su sencillez de cálculo ha implicado su uso de manera extensiva. En el caso particular de las alteraciones de las enfermedades demenciales en la actividad EEG, su utilización ha sido recomendada por varios estudios (Leuchter *et ál.* 1993; Rodríguez *et ál.* 1999).

- **Ratios de potencia.** Para resumir en un índice las alteraciones del espectro MEG en la EA, se definieron una serie de ratios que agrupaban la potencia de las zonas que conseguían las diferencias más significativas. La definición de éstos índices se basó en los resultados que se obtuvieron con la potencia relativa y en las conclusiones alcanzadas en estudios EEG previos con enfermos de Alzheimer y controles (Bennys *et ál.* 2001; Jelic *et ál.* 1998; Leuchter *et ál.* 1993; Matousek *et ál.* 2001; Sneddon *et ál.* 2005; Soininen *et ál.* 1989).
- Frecuencias características. Otra forma de resumir la información del espectro de potencia consiste en calcular ciertas frecuencias que describan cuáles son las componentes espectrales predominantes, así como en realizar una estimación del ancho de banda efectivo de la señal. Para ello, se definieron los siguientes parámetros.
 - **Frecuencia mediana.** Este índice se usa para resumir de una forma global el contenido de la densidad espectral de potencia. Se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área de esta función.
 - **Frecuencia alfa dominante.** La frecuencia alfa es la componente espectral predominante en los registros EEG de los humanos adultos, con la excepción de la actividad irregular en el rango delta y por debajo. Los registros EEG y MEG están relacionados (Rampp & Stefan 2007), por lo tanto es razonable pensar que también aparezca una componente dominante en la banda alfa de los últimos. En nuestro caso, dadas las características de las señales disponibles, se amplió el rango alfa entre 4 y 15 Hz. Además, se utilizó una definición basada en el cálculo de una frecuencia mediana (Moretti *et ál.* 2004) para solucionar los problemas que surgen cuando aparecen varios picos en el rango alfa extendido.

- **Frecuencia de transición.** La banda alfa y la banda zeta actúan y responden de maneras opuestas en la actividad EEG. Por lo tanto, es posible definir para cada sujeto una frecuencia que marque el paso desde la sincronización de la banda zeta a la desincronización de la banda alfa (Klimesch 1999). El cálculo original del parámetro consiste en obtener la frecuencia de intersección entre los espectros de potencia tras realizar una tarea y en el estado de reposo (Klimesch 1999). En nuestro caso, se calculó como el mínimo del espectro de potencia en la banda zeta extendida, desde 1 Hz hasta la frecuencia alfa dominante, ya que los registros se han realizado en reposo (Moretti *et ál.* 2004). De esta manera, se obtuvo una estimación del mínimo en las bandas delta y zeta que no se ve afectado por mínimos locales y tiene en cuenta la contribución de la primera.
- **Frecuencia límite.** Este parámetro se utiliza como un indicador del límite superior del contenido del espectro de potencia. Se puede calcular de varias formas en función del porcentaje de potencia que se quiera acumular. No obstante, algunos autores apuntan que la definición basada en retener el 95% de la potencia ofrece la estimación más estable (Hudson *et ál.* 1983).
- **Parámetros espectrales.** Para complementar la descripción que proporcionó las frecuencias características, se calcularon cuatro parámetros dirigidos a conseguir una caracterización exhaustiva de la forma del espectro de potencia, así como de los cambios en el tiempo en el contenido espectral de las señales MEG en la EA.
 - **Turbulencia espectral.** Este parámetro permite estudiar tanto los eventos frecuentes como los cambios abruptos que ocurren en el espectro de una señal (Barbosa *et ál.* 2006). Su estimación se basa en obtener las representaciones en el plano tiempo-frecuencia de la señal (TFR, *Time-Frequency signal Representations*) y a continuación comparar los espectros de potencia adyacentes mediante el cálculo de los coeficientes de correlación. Por último, de la serie temporal obtenida con éstos se extraen la media y la desviación estándar que sirven como indicadores de los cambios espectrales (Kelen *et ál.* 1991).

- **Ancho de banda espectral.** El ancho de banda espectral se define como el promedio ponderado de las distancias entre las componentes espectrales y el centroide del espectro de potencia (Ramalingam & Krishnan 2006). Es una medida de la dispersión del espectro de una señal (Ramalingam & Krishnan 2006).
- **Factor de cresta.** Este parámetro se define como el máximo del espectro de potencia dividido por la potencia media en la banda de análisis. Es una medida de la tonalidad de la señal, que permite cuantificar la irregularidad de la misma en términos de la concentración del espectro en torno a ciertos rangos de frecuencia (Allamanche *et ál.* 2003).
- Entropías. La entropía es una magnitud termodinámica, cuyo significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Berezianos *et ál.* 2003). Resulta útil para estimar la irregularidad de los sistemas, por lo que se han calculado tres entropías derivadas de la formulación tradicional de Boltzmann-Gibbs, así como de los nuevos formalismos matemáticos de la mecánica estadística.
 - **Entropía de Shannon.** La entropía de Shannon es un cuantificador del desorden de la señal (Berezianos *et ál.* 2003). Proporciona una estimación de la irregularidad de la señal en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado (Powell & Percival 1979; Sleight *et ál.* 2004). De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme obtendría una entropía elevada, mientras que un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales tendría una entropía baja (Inouye *et ál.* 1991).
 - **Entropía de Tsallis.** La entropía de Tsallis es una medida de información generalizada que extiende la definición de la entropía de Shannon (Tsallis 1988). Es una medida no-extensiva que permite caracterizar un sistema donde aparecen interacciones a gran escala (Berezianos *et ál.* 2003). El grado de no-extensividad viene determinado por el índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$ (Di Sisto *et ál.* 1999), de manera que con valores pequeños de q la entropía de Tsallis se centra en las interacciones

a gran escala y con valores elevados la entropía de Tsallis presta atención a los cambios abruptos (Tsallis 1998). En el límite $q \rightarrow 1$, la entropía de Tsallis recupera la definición de la entropía de Boltzmann-Gibbs (Tsallis 1988).

- **Entropía de Rényi.** La entropía de Rényi es una medida de información generalizada, que también extiende la definición de la entropía de Shannon (Rényi 1970). Es una entropía aditiva que puede ser considerada como una forma alternativa de estimar la irregularidad en distribuciones tiempo-frecuencia (Baraniuk *et ál.* 2001). Al igual que la entropía de Tsallis, está controlada por un índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$ de manera que se reduce a la entropía de Boltzmann-Gibbs en el límite $q \rightarrow 1$ (Rényi 1970).

Los resultados obtenidos se estudiaron mediante un análisis estadístico que verificase la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones, así como con un análisis de clasificación que probara la eficacia de los diferentes métodos al discriminar entre los registros de ambos grupos. Para estas tareas se empleó el paquete *software* SPSS[®] (versión 14.0; SPSS Inc, Chicago, EE.UU.).

Una vez analizados los resultados se dedujeron los patrones de normalidad en la actividad MEG de sujetos de control y los patrones asociados a la patología en los registros MEG de los pacientes con un diagnóstico de EA probable. Los resultados obtenidos se discutieron y se compararon con los publicados por otros investigadores acerca de las alteraciones de la actividad electromagnética cerebral en la EA. Finalmente, se extrajeron las conclusiones más relevantes y se publicaron los resultados de nuestro trabajo en congresos nacionales e internacionales, en capítulos de libros y en revistas internacionales indexadas en el *Journal Citation Report*.

1.6. Descripción de la memoria

Finalmente, en lo que se refiere a la organización de esta memoria, ésta se va a estructurar en ocho capítulos y dos apéndices. Su contenido, aparte del incluido en el

presente capítulo de introducción, se detalla a continuación:

- Capítulo 2: "Revisión de la situación actual".

Este capítulo está dedicado a revisar la situación actual en el campo del análisis espectral de señales MEG. Se presta especial atención a las investigaciones llevadas a cabo con estas técnicas y que se hayan orientado al estudio de la EA. El objetivo perseguido consiste en situar esta Tesis Doctoral en el contexto que le corresponde.

- Capítulo 3: "La enfermedad de Alzheimer".

Este capítulo empieza con la justificación de la relevancia actual de la EA. Los siguientes apartados se dedican a explicar la sintomatología y evolución de esta demencia, haciendo especial hincapié en las técnicas actuales de diagnóstico, así como en los posibles marcadores que pueden aparecer en el futuro. El capítulo concluye enumerando las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad.

- Capítulo 4: "Magnetoencefalografía".

El cuarto capítulo comienza con la exposición de los principios fisiológicos fundamentales de generación de los campos magnéticos cerebrales. Dadas las peculiares características de las señales MEG, a continuación se analizan los métodos de registro de las mismas. Además, se recogen las aplicaciones actuales basadas en el registro de los campos biomagnéticos, poniendo especial énfasis en la comparación de las distintas técnicas de análisis funcional de la actividad cerebral. Para finalizar el capítulo, se describe la base de datos de señales MEG que se han analizado, detallando los procesos de registro, preprocesado y rechazo de artefactos aplicados.

- Capítulo 5: "Métodos aplicados".

Este capítulo se inicia con una descripción de las características fundamentales de las tres transformadas que sirven como base para calcular los distintos parámetros analizados. A continuación, se explica en detalle los parámetros espectrales que se van a emplear para estudiar las señales MEG de enfermos con EA probable y controles. El capítulo concluye con una descripción de las técnicas estadísticas que se van a utilizar para analizar cada método.

- Capítulo 6: “Resultados”.

El capítulo sexto recoge los resultados más significativos obtenidos para cada una de las tres transformadas, tras calcular cada parámetro.

- Capítulo 7: “Discusión”.

En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, en el capítulo séptimo se discuten los principales hallazgos y se comparan con estudios previos de la actividad electromagnética en la EA.

- Capítulo 8: “Conclusiones y líneas futuras”.

En este capítulo final se extraen las conclusiones más relevantes de la investigación llevada a cabo. Asimismo, se detallan las principales aportaciones de esta Tesis Doctoral y se comentan las futuras líneas de investigación.

- Apéndice A: “Publicaciones a las que ha dado lugar la realización de la Tesis Doctoral”.

En este apéndice se enumeran las publicaciones más relevantes a las que ha dado lugar la Tesis Doctoral, agrupadas en revistas internacionales, congresos internacionales, congresos nacionales y capítulos de libros.

- Apéndice B: “Glosario de abreviaturas y acrónimos”.

Finalmente, en este último apéndice se enumeran las siglas y acrónimos que aparecen en la memoria.

Revisión del estado actual del tema

2.1. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS ESPECTRAL	18
2.2. ANÁLISIS ESPECTRAL DE MAGNETOENCEFALOGRAMAS	22
2.3. ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD MAGNETOENCEFALOGRÁFICA ESPONTÁNEA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	25

2.1. Introducción al análisis espectral

Este capítulo comienza con una revisión de algunas de las TFR que se utilizan de manera habitual en el análisis de señales biomédicas. La elección de este tipo de esquemas ha estado motivada por la naturaleza de los registros utilizados, ya que las señales electromagnéticas cerebrales son no estacionarias (Blanco *et ál.* 1995). Por lo tanto, un análisis preciso de sus características requiere de la aplicación de técnicas de procesado que reflejen la variación en el tiempo de sus propiedades. Los métodos basados en analizar las características temporales de las señales no son capaces de detectar propiedades fundamentales de las mismas, mientras que el análisis espectral clásico basado en la FT no refleja la información del dominio temporal. El análisis simultáneo de la información en el dominio del tiempo y de la frecuencia puede ser entonces adecuado para interpretar de manera efectiva las propiedades de las señales.

Los primeros trabajos dirigidos a conseguir transformaciones bilineales no-paramétricas fueron realizados por E.P. Wigner (1932), J. Ville (1948) y J.E. Moyal (1949) en el ámbito de la mecánica cuántica. Paralelamente, los estudios de D. Gabor establecieron las bases de la mayoría de las distribuciones en tiempo-frecuencia, en la forma que hoy se conocen (Gabor 1946). En las siguientes décadas, aparecieron relevantes investigaciones en el contexto de las TFR, llevadas a cabo por M. Born y P. Jordan (1925), C.H. Page (1952), H. Margenau y R.N. Hill (1961), W. Rihaczek (1968), H.I. Choi y W.J. Williams (1989), y J. Jeong y W.J. Williams (1992), entre otros. No obstante, fue L. Cohen quién utilizó el concepto de función *kernel* y la teoría de operadores para derivar una clase general de TFR. De esta manera, mostró que con la distribución genérica que proponía era posible obtener muchas de las representaciones bilineales desarrolladas hasta la fecha y desarrollar nuevos esquemas descritos en términos de esta forma general, que se denominó clase de Cohen (Cohen 1966). A continuación, se describen con un poco más de detalle algunas de las TFR que se utilizan habitualmente.

Uno de los esquemas de análisis en tiempo-frecuencia más antiguos es la distribución de Wigner-Ville (WVD, *Wigner-Ville Distribution*), a partir de la cual es posible construir el resto de distribuciones (Cohen 1966; Ville 1948; Wigner 1932). Fue propuesta por E.P. Wigner en el ámbito de la mecánica cuántica, como una distribución

estadística bidimensional, que relacionaba los espectros de Fourier de los pares de posición y momento de una partícula (Wigner 1932). Es de notar que proporciona una alta resolución para modulaciones con *chirp* de frecuencia, sinusoides e impulsos. Los inconvenientes de la WVD consisten en que puede ser negativa, requiere que la señal sea conocida en todo instante de tiempo y que es una TFR cuadrática sin un suavizado explícito para eliminar los numerosos términos cruzados que se generan (Auger *et ál.* 1996).

Muchas TFR están relacionadas con la WVD a través de un proceso de suavizado o enventanado. Por ejemplo, la distribución pseudo-WVD (PWVD, *Pseudo-Wigner-Ville Distribution*) y la distribución pseudo-WVD suavizada (SPWVD, *Smoothed Pseudo-Wigner-Ville Distribution*) utilizan ventanas paso bajo de suavizado para reducir los términos cruzados que se generan en la WVD. La PWVD realiza el suavizado en frecuencia y atenúa notablemente las interferencias que aparecían con la WVD. Sin embargo, esta mejora se consigue a costa de reducir el número de propiedades que cumple la PWVD y de introducir cierta distorsión en los términos propios (Claasen & Mecklenbrauker 1980a,b,c). En el caso de la PWVD, el enventanado se lleva a cabo con una función de suavizado separable (Flandrin & Escudié 1984). Así, es posible controlar independientemente el suavizado en el eje temporal y en el dominio de la frecuencia, dando lugar a una resolución diferente en cada uno. Tanto para la PWVD como para la SPWVD si se utilizan ventanas de suavizado pequeñas, se reducen notablemente los límites de integración en sus formulaciones y, por lo tanto, también el tiempo de cálculo necesario en relación a la WVD.

La distribución de Rihaczek (RD, *Rihaczek Distribution*) se basa en construir una representación compleja de la densidad de energía en el plano tiempo-frecuencia (Rihaczek 1968). Dado que es una función compleja, la parte real de la distribución también constituye una TFR denominada distribución de Margenau-Hill (MHD, *Margenau-Hill Distribution*) (Margenau & Hill 1961). A diferencia de la WVD el patrón de términos cruzados generado puede hacer que, en el caso de señales con múltiples componentes, los términos de interferencia se superpongan a los términos propios. Este hecho implicaría que las componentes de la señal se acentuaran y, por lo tanto, su detección fuera más sencilla.

Una de las TFR más utilizadas para señales de variación lenta o cuasi-estacionarias es el espectrograma (Rabiner & Schafer 1978). Se define como la magnitud al cuadrado de la STFT. Esta última se calcula a partir de la FT de los segmentos de la señal seleccionados por una ventana que se traslada a lo largo de la misma. El espectrograma es un esquema que proporciona una interpretación intuitiva del contenido en frecuencia de una señal y que además es fácil de calcular, por ejemplo empleando varias FFT (*Fast Fourier Transform*) o mediante un banco de filtros paralelos. Al ser una función cuadrática, el espectrograma suaviza todavía más los términos cruzados, de manera que sólo aparecen en las regiones donde los espectrogramas de cada señal se superponen (Hlawatsch 1991). Si las frecuencias contenidas en una señal son significativamente diferentes, los términos cruzados son prácticamente nulos. Además, hay que tener en cuenta que el suavizado distorsiona los términos propios. Por lo tanto, no funciona muy bien cuando las características espectrales de la señal cambian muy rápido o cuando dos componentes están muy cercanas en frecuencia. Esto se debe a que es necesario llegar a un compromiso entre una buena resolución temporal, que requiere una ventana de análisis pequeña, y una buena resolución en frecuencia, que requiere una ventana de análisis grande.

La distribución de Choi-Williams (CWD, *Choi-Williams Distribution*) y la distribución de interferencias reducidas (RID, *Reduced Interferences Distribution*) son utilizadas comúnmente para alcanzar un compromiso entre las prestaciones de la WD y del espectrograma (Choi & Williams 1989; Jeong & Williams 1992; Williams & Jeong 1991). Para ello, utilizan unas funciones *kernel* unidimensionales, evaluadas con el producto de sus variables tiempo y frecuencia (Hlawatsch & Boudreaux-Bartels 1992). La CWD suaviza los términos cruzados mediante una función *kernel* gaussiana que minimiza su contribución, mientras que la RID típicamente emplea una de las ventanas clásicas de duración temporal limitada y normalizada para satisfacer automáticamente muchas de las propiedades deseadas para una TFR (Jeong & Williams 1992). La CWD tiene un factor de escalado que permite seleccionar una buena reducción de los términos cruzados o una buena preservación de los términos propios, pero desafortunadamente no las dos a la vez.

Otra de las TFR es la distribución de Born-Jordan (BJD, *Born-Jordan Distribution*) desarrollada por L. Cohen (1966) en base a los estudios realizados por M.

Born y P. Jordan en 1925 en el campo de la mecánica cuántica (Born & Jordan 1925). Ahora, la elección de la función *kernel*, que es una *sinc*, asegura que se cumplan varias propiedades deseables para las TFR. Si a esta representación se le añade una ventana que realice un suavizado en el dominio de la frecuencia, se obtiene la representación de Zhao-Atlas-Marks, denominada distribución *Cone-Shaped Kernel* (CSKD, *Cone-Shaped Kernel Distribution*) (Zhao *et ál.* 1990).

También es posible encontrar otras TFR como la distribución de Page, que se basa en calcular la derivada de la densidad espectral de energía de la señal (Page 1952). Asimismo, al igual que en otras representaciones también se puede aplicar una ventana para suavizar los términos cruzados, dando lugar a la distribución pseudo-Page.

Finalmente, el escalograma se define como la magnitud al cuadrado de la WT (Daubechies 1992; Mallat 1999). A diferencia del espectrograma proporciona una distribución tiempo-escala, gracias a una ventana de análisis especial denominada función *wavelet* madre. Ésta permite analizar la información espectral local de la señal en múltiples escalas. Para ello, se utilizan versiones dilatadas y comprimidas de la función *wavelet* madre, dando lugar a una representación multiresolución. A diferencia de la STFT que proporcionaba una resolución fija en el plano tiempo-frecuencia, la WT ofrece una resolución variable. Para frecuencias elevadas se obtiene una buena resolución temporal, mientras que para las frecuencias bajas se consigue una buena resolución en frecuencia. Uno de los inconvenientes del escalograma es su pobre resolución temporal para las frecuencias bajas, así como la pobre resolución en frecuencia para frecuencias altas. Además, muchas de las ventanas clásicas no satisfacen las condiciones necesarias para ser una función *wavelet* madre. En cuanto a los términos cruzados que se generan, de manera similar al espectrograma, éstos aparecen cuando se superponen los escalogramas independientes de las componentes de una señal. Por tanto, si están suficientemente alejadas no existirán términos cruzados.

La importancia las TFR queda patente por su creciente aplicación al estudio de numerosos tipos de señales fisiológicas no estacionarias (Boudreaux-Bartels & Murray 2006). Por ejemplo, se ha aplicado la WT para detectar el complejo QRS en el electrocardiograma (ECG) (Kadambe *et ál.*1992; Li & Zheng 1993). En otros trabajos se han comparado diferentes TFR, como el espectrograma, la PSWVD y la WT, para discriminar ECGs de pacientes susceptibles de padecer arritmias y controles (Jones *et*

ál. 1992). La STFT y la WT también han sido evaluadas para analizar su capacidad de caracterizar fonocardiogramas anormales (Bulgrin *et ál.* 1993). Por otro lado, la CWD ha sido empleada para estudiar los ritmos anormales en el electrogastrograma (Lin & Chen 1994). Asimismo, se han aplicado la WT, la WVD y la RD para estudiar la respuesta de las neuronas auditivas tras una estimulación con ruido de banda ancha (Eggermont & Smith 1990). En el caso del estudio de los registros de la actividad cerebral, Zaveri *et ál.* (1992) utilizaron el espectrograma, la WVD y la CWD para caracterizar el comportamiento no estacionario del ECoG de pacientes epilépticos. La WT ha sido también usada para identificar el inicio de ataques epilépticos en el EEG (Schiff & Milton 1993), caracterizar cambios en los potenciales evocados (EP, *Evoked Potential*) somatosensoriales debido a daños cerebrales causados por privación de oxígeno (Thakor *et ál.* 1993) y para clasificar EEGs y EPs de enfermos con demencia (Petrosian *et ál.* 2001; Polikar *et ál.* 2007).

Motivados por las ideas anteriores, en la investigación desarrollada se han calculado varios parámetros espectrales basadas en varias TFR, con el objetivo de caracterizar la actividad MEG espontánea de enfermos con un diagnóstico de EA probable y sujetos de control. Como punto de partida se ha utilizado la FT, ya que es el método clásico de análisis espectral. A continuación, los resultados obtenidos se han extendido con la STFT, pues es un método estándar de análisis en tiempo-frecuencia. Finalmente, se ha hecho uso de la WT como alternativa a la STFT, ya que resuelve el problema de la resolución fija en el plano tiempo-frecuencia. Para situar el trabajo que hemos realizado en el ámbito correcto, el resto del capítulo se divide en dos apartados fundamentales. El primero está enfocado a comentar los estudios llevados a cabo sobre análisis espectral con señales MEG. El segundo se dirige específicamente a analizar los principales resultados observados en estudios previos con señales MEG en la EA, relacionándolos con los principales hallazgos obtenidos con registros EEG.

2.2. Análisis espectral de magnetoencefalogramas

Como se ha comentado anteriormente las TFR son esquemas útiles cuando los registros que hay que analizar son no estacionarios. Eso es exactamente lo que ocurre

con la actividad electromagnética del cerebro (Blanco *et ál.* 1995) y, por lo tanto, también con las señales MEG.

Dado que el registro de la señal magnética del cerebro es una técnica relativamente nueva, no hay muchos trabajos que utilicen TFR para caracterizar estas señales. Típicamente, se ha calculado la potencia en determinadas bandas de frecuencia o alguna frecuencia característica a partir de la FT o de la STFT. En este sentido, los primeros estudios que utilizaron parámetros espectrales basados en la FT tenían como fin caracterizar la actividad MEG en adultos (Reite *et ál.* 1976). Recientemente, también se han analizado los patrones espectrales de la actividad MEG en neonatos (Haddad *et ál.* 2006). Otros trabajos han empleado características espectrales basadas en la FT y en la STFT para describir las alteraciones de la actividad MEG en ciertas patologías como la enfermedad de Parkinson (Bosboom *et ál.* 2006; Derguzov & Makhortykh 2006) y la epilepsia (Rudrauf *et ál.* 2006), o tras sufrir un infarto cerebral (Tecchio *et ál.* 2005). En el caso de estados fisiológicos como el sueño, se ha analizado la actividad MEG para detectar los patrones que aparecen en sus distintas fases (Simon *et ál.* 2000).

A pesar de lo comentado anteriormente, el mayor campo de aplicación de las TFR al estudio de la actividad MEG, hasta el momento, se refiere al análisis de los campos magnéticos cerebrales registrados tras aplicar algún tipo de estímulo. En este sentido, la FT y la STFT se han usado para investigar los patrones espectrales de la actividad MEG que aparecen tras aplicar estímulos auditivos a sujetos sanos (Karino *et ál.* 2004; Shahin *et ál.* 2007), que han ingerido previamente alcohol (Nikulin *et ál.* 2005) o que sufren algún tipo de enfermedad cerebral (Mäkelä *et ál.* 1998a,b). También se han analizado las respuestas corticales de los registros MEG, captados tras instar a los sujetos a realizar alguna tarea motora (Tecchio *et ál.* 2006a), visuo-motora (Kaiser *et ál.* 2000; Omlor *et ál.* 2007) o cognitiva (Tesche *et ál.* 1995). El análisis espectral de la actividad MEG después de someter a los sujetos a diversos estímulos ha mostrado su utilidad para estudiar los procesos cognitivos implicados en la percepción del lenguaje (Eulitz *et ál.* 1996; McNab *et ál.* 2007; Pulvermüller *et ál.* 1996), en la memoria (Leiberg *et ál.* 2006) o la visión (Hadjipapas *et ál.* 2007). Asimismo, trabajos sobre la plasticidad neuronal han hecho uso de características espectrales basadas en la FT y en la STFT para analizar la dinámica cerebral mediante registros MEG (Tecchio *et ál.* 2006b). Finalmente, el análisis espectral de la señal MEG con la FT y la STFT también

se ha utilizado como parte de esquemas más elaborados para la detección de componentes espectrales individuales (Fingelkurts *et ál.* 2007) y estados cognitivos (Besserve *et ál.* 2007), así como para eliminar artefactos y ruido de los registros (Barbati *et ál.* 2004; Rong & Contreras-Vidal 2006).

Algunos trabajos también han empleado la WT para describir las características de las señales MEG. Así, se ha usado la WT para identificar ciertas componentes de la actividad MEG con una envolvente diferente del ruido (Mäkinen *et ál.* 2005). Se ha empleado para estudiar los procesos dinámicos que aparecen en la corteza cerebral en relación con la atención (Yamagishi *et ál.* 2003) y la memoria (Düzel *et ál.* 2003). Dadas las ventajas que ofrece la WT sobre la STFT, también se ha aplicado con éxito para caracterizar la actividad MEG registrada tras aplicar un estímulo auditivo a fetos (Norton *et ál.* 2004). Para terminar, Ho *et ál.* (2008) han aplicado recientemente una TFR similar a la WT, denominada SLEX (*Smooth Localized complex EXponentials*), para clasificar señales MEG de esquizofrénicos y controles.

Al margen de la FT, STFT y WT, se han utilizado algunas otras TFR para investigar los patrones MEG en el autismo (Wilson *et ál.* 2007) y en la epilepsia (Angelidou *et ál.* 1992), el acoplamiento entre los sistemas visual y sensorio-motor (Vanni *et ál.* 1999), o tras realizar una tarea motora (Nagamine *et ál.* 1996; Toma *et ál.* 1997). No obstante, este tipo de estudios son escasos.

En otro orden de aplicación, las TFR también han demostrado su utilidad para localizar las fuentes de la actividad MEG espontánea tras aplicar un estímulo. En este sentido, es posible encontrar trabajos basados en la FT y la STFT (Boonstra *et ál.* 2007; Ciulla *et ál.* 1999; Grasman *et ál.* 2004; Mitra & Maniar 2006; Salmelin & Hari 1994a; Zappasodi *et ál.* 2007), la WT (Lin *et ál.* 2004; Xiang *et ál.* 2007) y alguna otra TFR (Sakuma *et ál.* 1999; Salmelin & Hari 1994b), que reconstruyen los generadores de la actividad MEG detectada.

En base a los trabajos presentados en esta sección, es posible concluir que las TFR son herramientas adecuadas para caracterizar los registros MEG que a priori son señales no estacionarias.

2.3. Análisis de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer

La búsqueda de marcadores biológicos que permitan realizar una detección temprana y más precisa de la EA ha motivado el estudio de la actividad electromagnética espontánea generada en la corteza cerebral. Como la EA es una demencia cortical es razonable suponer que las anomalías observadas en dicha actividad reflejen de forma directa déficits anatómicos y funcionales de esta parte del cerebro (King-Stephens & Gil-Nagel 2001). En este sentido, muchos estudios han llevado a cabo un análisis exhaustivo acerca de los patrones de la actividad base EEG en la EA (Jeong 2004; Stam 2005). Una de las anomalías más ampliamente observadas en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer, consiste en una lentificación de los ritmos observados. Ésta se caracteriza por un incremento en las oscilaciones de las bandas delta y zeta, junto con un decremento de la actividad en las bandas alfa y beta (Jeong 2004). Los análisis de coherencia han mostrado también una reducción de la misma en las bandas alfa y beta, lo cual permite una evaluación no-invasiva de la disfunción sináptica (Jeong 2004). La plasticidad sináptica es crítica en las funciones cerebrales, en particular en el aprendizaje y en la memoria. Un gran número de estudios sugieren que las anomalías en las conexiones sinápticas pueden esconder numerosas alteraciones neurológicas y psiquiátricas como la EA, la epilepsia o la enfermedad de Parkinson (Jeong 2004). De forma similar, la reducción de la conectividad funcional y su correlación con la severidad de la demencia sugieren que los estudios de coherencia de la actividad EEG pueden ayudar a entender la asociación entre la plasticidad sináptica y el rendimiento cognitivo (Stam 2005). También es interesante, desde el punto de vista físico, investigar la dinámica no lineal del EEG en la EA para entender su importancia en las funciones cerebrales. En este sentido, el análisis de los ritmos EEG ha revelado una disminución de la complejidad y de la conectividad funcional en la EA, debido a una reducción en la dinámica no lineal de la actividad neuronal y/o en las conexiones corticales (Jeong 2004; Stam 2005).

Debido a las limitaciones tecnológicas, los primeros registros de la actividad magnética cerebral se realizaron en fechas bastante posteriores a aquellos que recogían la actividad eléctrica. Al comparar ambas medidas, el MEG ofrece una mejor resolución espacial y temporal que el EEG (Hari 2005). Además, posee una mayor sensibilidad

para captar la señal, ya que los campos magnéticos no se ven distorsionados al pasar a través de los tejidos, puesto que su permeabilidad magnética es igual a la del aire (Hari 2005). Asimismo, la magnetoencefalografía presenta una mayor facilidad de uso que la electroencefalografía. Esto se debe a que el sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre la cabeza (Hämäläinen *et ál.* 1993).

Motivados tanto por las ideas anteriores como por las ventajas que presentan los registros MEG frente a los EEG, y dada la naturaleza complementaria de los campos eléctricos y magnéticos cerebrales (Rampp & Stefan 2007), unos pocos estudios han analizado recientemente los patrones de la actividad MEG espontánea en la EA. Sus resultados apuntan a que esta demencia viene acompañada por una lentificación de la actividad MEG (Berendse *et ál.* 2000; Osipova *et ál.* 2005), un descenso en la irregularidad (Gómez *et ál.* 2007) y una reducción de la complejidad a escala global (Gómez *et ál.* 2006) o sólo en las bandas de frecuencias elevadas (van Cappellen van Walsum *et ál.* 2003). De manera análoga a los análisis EEG, se ha investigado cómo afecta la EA a las conexiones funcionales en los registros MEG. En este sentido, se ha indicado una reducción global de la coherencia de la actividad MEG espontánea (Berendse *et ál.* 2000), que sólo se ha observado en la actividad alfa cuando se ha realizado un análisis detallado en frecuencia (Franciotti *et ál.* 2006). Mediante otro tipo de técnicas, también se ha podido comprobar la existencia de interacciones no lineales en los registros MEG de enfermos de Alzheimer (Stam *et ál.* 2002). Asimismo, se ha descrito una reducción en la sincronización de la actividad MEG en las bandas alfa, beta y gamma, lo cual apoya la hipótesis de que la EA es un síndrome de desconexión (Stam *et ál.* 2002). Este resultado sugiere una pérdida de conectividad funcional que, en la EA, viene caracterizada por cambios específicos de las interacciones a corta y larga distancia en varias bandas de frecuencia (Stam *et ál.* 2006). La reducción en los niveles de conectividad funcional parece indicar que la EA está asociada con un funcionamiento anormal a gran escala de las redes neuronales, si bien esta hipótesis tiene todavía que ser confirmada en futuros estudios.

Los análisis de fuentes con señales MEG también han revelado ciertas alteraciones al analizar los patrones activación de las fuentes generadoras de la actividad oscilatoria en la EA. Osipova *et ál.* observaron que los enfermos de Alzheimer

mostraban una mayor activación en las fuentes de la banda zeta superior en la región temporal derecha (Osipova *et ál.* 2006b), junto con un déficit parieto-occipital (Osipova *et ál.* 2005). Sus resultados sugerían que la lentificación de la actividad MEG en la EA podría no ser debida a la lentificación de las fuentes existentes, sino a un incremento en la activación de los generadores de frecuencias bajas (Osipova *et ál.* 2005). El línea con estos resultados, Fernández *et ál.* (2002, 2006c) observaron un aumento de la densidad de dipolos en las bandas delta y zeta sobre la corteza parietal y la temporal, al analizar la actividad MEG base en la EA. La hipótesis según la cual el déficit colinérgico puede ser responsable en parte de la lentificación de la actividad MEG en la EA parece plausible a la vista de los resultados obtenidos por Osipova *et ál.* (2003). Estos investigadores analizaron los cambios inducidos en la actividad MEG espontánea tras la administración de escopolamina. Este medicamento es un antagonista de los receptores muscarínicos que bloquea la estimulación de los receptores post-sinápticos y produce alteraciones en la actividad EEG similares a las observadas en la EA. Los resultados de Osipova *et ál.* (2003) indicaban que el sistema colinérgico modulaba la actividad cortical espontánea en las bandas zeta y alfa, así como el acoplamiento funcional en la banda zeta. No obstante, también es posible plantearse que el déficit colinérgico no sea suficiente para explicar las distintas alteraciones observadas en las oscilaciones MEG espontáneas, debido a la heterogeneidad de la demencia.

Finalmente, los estudios de la actividad MEG tras aplicar determinados estímulos también han observado ciertas anormalidades asociadas a la EA. Los resultados obtenidos indican una disminución de la memoria de los enfermos de Alzheimer tras aplicarles estímulos visuales (Higuchi & Hatsusaka 2004), así como una alteración de los patrones de activación asociados (Maestú *et ál.* 2001). Asimismo, se ha observado una pérdida en la habilidad para reconocer la información verbal (Walla *et ál.* 2005) y una disminución en la capacidad de reacción, junto con una activación cortical anormal (Babiloni *et ál.* 2004, 2005). Los estudios con estímulos auditivos también han evaluado las alteraciones en el procesamiento, con resultados que sugieren que la respuesta auditiva N100m podría resultar útil para evaluar la severidad y la progresión de la demencia (Pekkonen *et ál.* 1999).

Debido a las ventajas que ofrecen los registros MEG frente a los EEG, la naturaleza complementaria de ambas señales y la escasez de estudios MEG sobre la EA,

podemos concluir que es necesario profundizar en el conocimiento de los patrones magnéticos cerebrales en esta demencia. Para ello, hay que tener en cuenta que las señales MEG provienen de un sistema complejo, en el que aparecen simultáneamente interacciones a pequeña y gran escala (Stam *et ál.* 2006). A esta idea hay que añadir el hecho de que los registros electromagnéticos de la actividad cerebral son no estacionarios (Blanco *et ál.* 1995). Por lo tanto, el análisis de este tipo de señales requiere la aplicación de técnicas de procesado que permitan reflejar la variación en el tiempo de sus propiedades.

El objetivo de esta Tesis Doctoral es aplicar técnicas de procesado tiempo-frecuencia para estudiar en profundidad las propiedades espectrales de la actividad MEG espontánea en pacientes con la EA y sujetos de control. La idea fundamental consiste en extraer una serie de características que nos permitan definir patrones de normalidad o patológicos, útiles para entender la dinámica subyacente en la EA. Inicialmente, se caracterizarán de forma global los patrones MEG espectrales de la EA. Los resultados obtenidos servirán como punto de referencia para extender los métodos al plano tiempo-frecuencia. Finalmente, se estudiarán varios parámetros basados en el análisis *wavelet*, para evaluar la capacidad de estas nuevas técnicas de procesado de señal frente a los métodos espectrales clásicos.

La enfermedad de Alzheimer

3.1. INTRODUCCIÓN	30
3.2. SÍNTOMAS Y TRASTORNOS ASOCIADOS	31
3.2.1. <i>Características clínicas</i>	31
3.2.2. <i>Cambios estructurales</i>	32
3.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	33
3.3.1. <i>Diagnóstico clínico</i>	33
3.3.2. <i>Posibles biomarcadores</i>	35
3.4. TRATAMIENTO	37
3.4.1. <i>Tratamientos sintomáticos</i>	37
3.4.2. <i>Terapias “modificadoras de la enfermedad”</i>	40
3.4.3. <i>Posibles tratamientos basados en estudios epidemiológicos</i>	43

3.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Cummings 2004b). Fue descrita por primera vez en 1906 por el neuropatólogo alemán A. Alzheimer en la XXXVII Conferencia de Psiquiatras del Sudoeste Alemán en Tübingen (Möller & Graeber 1998). Es la demencia más común en el mundo occidental, ya que representa entre el 50 y el 60% de todas las formas que se diagnostican (Blennow *et ál.* 2006). Su prevalencia está por debajo del 1% en individuos entre 60 y 64 años, pero muestra un crecimiento exponencial con la edad. De esta manera, en los países industrializados su prevalencia en ancianos de más de 85 años oscila entre el 24 y el 33% (Ferri *et ál.* 2005). La EA es muy común y, por lo tanto, es un problema grave de salud pública. Así, en el 2001 más de 24 millones de personas sufrían de demencia, un número que se espera se doble cada 20 años hasta llegar a los 81 millones en el 2040, debido al aumento de la esperanza de vida (Ferri *et ál.* 2005).

Entre sus factores de riesgo se cuentan una historia de traumatismo craneoencefálico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, la arteriosclerosis, las enfermedades coronarias, el tabaco, la obesidad, la diabetes, un nivel educacional bajo o poseer el alelo de la apolipoproteína e4 (ApoE-4) (Cummings 2004b; Mayeux 2003). No obstante, el factor de riesgo más importante es la edad, lo cual es especialmente importante en los países occidentales donde se espera un incremento en la esperanza de vida (Blennow *et ál.* 2006). Los primeros síntomas de la EA son la pérdida de memoria y los problemas de concentración. Conforme progresa la demencia, los enfermos manifiestan afasia, apraxia y agnosia, acompañadas con alteraciones cognitivas generales, tales como confusión, cambios de comportamiento y de personalidad, juicio disminuido y desorientación (Bird 2001).

La estructura de este capítulo se divide en tres grandes apartados. En el primero se describe la sintomatología de la EA, junto con los trastornos asociados. En el siguiente se explica cómo se realiza el diagnóstico clínico y se analizan las posibles técnicas y biomarcadores que están en fase de estudio en la actualidad. El capítulo concluye con la recopilación de las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad.

3.2. Síntomas y trastornos asociados

En esta sección se recogen las principales alteraciones que produce la EA tanto a nivel cognitivo, conductual y funcional, como a nivel microscópico y neuroquímico. Para ello, se ha dividido en dos apartados que recogen precisamente las características clínicas y las alteraciones estructurales de la demencia.

3.2.1. Características clínicas

La duración media de la EA, desde su desencadenamiento hasta la muerte del paciente, es de unos 8 años (Barclay *et ál.* 1985). No obstante, se estima que la neurodegeneración empieza a manifestarse unos 20 o 30 años antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Una vez que se manifiesta esta fase, el progreso es tal que se pierden de 3 a 4 puntos por año según el criterio de examen del estado mini-mental (MMSE¹, *Mini-Mental State Examination*) (Kukowski 2001; Tolosa & Alom 1990).

Durante la fase preclínica la acumulación de placas seniles y anillos neurofibrilares va aumentando, hasta que llega a cierto umbral y se desencadenan las primeras alteraciones típicas de la EA. De esta manera, se ven afectadas las neuronas del lóbulo temporal y del hipocampo, es decir, de las áreas del cerebro responsables de almacenar y proporcionar nueva información. Este estadio clínico se suele denominar como deterioro cognitivo leve y viene caracterizado por la aparición de una serie de déficits cognitivos distinguibles del envejecimiento normal, pero que no cumplen por completo los criterios de EA (Blennow *et ál.* 2006). Aunque algunos autores postulan que el deterioro cognitivo leve es por sí solo una patología clínica independiente, el número de alteraciones neuropatológicas y funcionales que comparte con la EA, así como la elevada tasa de conversión a esta última, implican que sea considerado intuitivamente como un estado previo a la misma (Petersen *et ál.* 1999).

En la siguiente fase, la enfermedad ataca las zonas de la corteza cerebral

¹ Este examen es una de las pruebas más antiguas y utilizadas, ya que se realiza de manera rápida y sencilla. Da una media tosca de la gravedad del déficit cognitivo, siendo muy criticada por sus frecuentes resultados positivos, baja sensibilidad e inespecificidad en relación a la demencia. Asigna una puntuación entre 0 y 30, siendo síntoma de demencia un valor igual o menor de 26 (Kukowski 2001).

encargadas del lenguaje y el razonamiento. La motricidad del sujeto no se ve afectada. Son típicos los trastornos de la memoria episódica, así como una alta tasa de olvidos (amnesia anterógrada). Estos trastornos vienen acompañados de una pérdida y alteración de la organización de la memoria semántica (amnesia retrógrada). También aparecen alteraciones en el lenguaje a la hora de nombrar los objetos, en la fluencia verbal, así como en una reducción del uso de frases gramaticales complejas (apraxia). Asimismo, se manifiestan trastornos de la comunicación, ausencia de iniciativa para hablar, se rompe la conversación, disminuye el sentido del humor, así como de la comprensión del lenguaje. Surgen alteraciones visuoespaciales de forma precoz y se manifiestan síntomas de depresión frecuentemente (hasta en un 50%). También pueden aparecer cambios de personalidad en forma de apatía, pocas ganas de probar cosas nuevas e indiferencia (Tolosa & Alom 1990).

Finalmente, se produce una atrofia global del cerebro, de manera que el enfermo puede ser incapaz de mantener una conversación, deambular, mostrarse poco cooperativo y receptivo, aparecer incapaz e indefenso, padecer de incontinencia y, en casos extremos, padecer una incapacidad completa (Cummings 2004b). Aparece un empeoramiento de la memoria, con trastornos en el lenguaje y visuoespaciales. Se manifiesta una alteración de la capacidad de planificación y ejecución. Disminuye el tiempo de reacción en el sujeto. Se tienen dificultades para realizar movimientos intencionados, gestos y acciones (apraxia). No reconoce los objetos cotidianos, aunque conserva la agudeza visual (agnosia) y se distrae fácilmente. En cuanto a los síntomas sensitivo-motores, aparecen alteraciones piramidales y extrapiramidales, con reacción pupilar a la luz lenta, parálisis vertical de la mirada y pérdidas del campo visual, alteraciones del olfato y del gusto, aparición de reflejos primitivos, así como trastornos vesicales y rectales (Tolosa & Alom 1990).

3.2.2. Cambios estructurales

A nivel microscópico, la EA se caracteriza principalmente por la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares en las estructuras del lóbulo temporal medio y en las áreas corticales, junto con una degeneración de las células nerviosas y de las sinapsis (Blennow *et al.* 2006; Katzman 1996). Las placas seniles están formadas por depósitos

filamentosos insolubles de la proteína beta-amiloide, que se acumulan en los pequeños huecos entre las células nerviosas y producen una degeneración de las sinapsis. En cuanto a los ovillos neurofibrilares, constan de filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada, que interrumpen el transporte intracelular normal y provocan la muerte celular (Cumming 2004b). La importancia exacta de estas lesiones está todavía siendo investigada, si bien se ha observado cierta correlación entre la severidad de la demencia y la aparición de estas alteraciones en el cerebro (Blennow *et ál.* 2006). La Figura 2 ilustra las lesiones anteriores en una muestra histológica del cerebro de un enfermo de Alzheimer.

A nivel neuroquímico, la EA conlleva una reducción cortical de la enzima AChE, una disminución constante de las tasas cerebrales de colinacetyltransferasa, una reducción de las tasas de dopamina betahidroxilasa, una disminución de la actividad serotoninérgica en los núcleos del rafe dorsal, en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo, y una disminución de somatostatina en el líquido cefalorraquídeo, corteza temporal, hipocampo, amígdala y núcleos acumbens (Tolosa & Alom 1990).

3.3. Técnicas de diagnóstico

La detección de la EA se basa fundamentalmente en un diagnóstico diferencial, lo cual implica cierta complejidad. La presente sección se ha dividido en tres partes para reflejar por un lado las características del diagnóstico clínico, por otra los potenciales biomarcadores que están todavía en fase de estudio, así como nuevas técnicas de diagnóstico basadas en el análisis funcional y estructural de la actividad cerebral.

3.3.1. Diagnóstico clínico

En la actualidad, el diagnóstico clínico de la EA se basa en un estudio completo de la historia clínica del paciente, junto con pruebas físicas, psiquiátricas y neurológicas, que son complementadas con una serie de tests neuropsicológicos (Knopman *et ál.* 2001; Rossor 2001). También se recomienda realizar estudios de

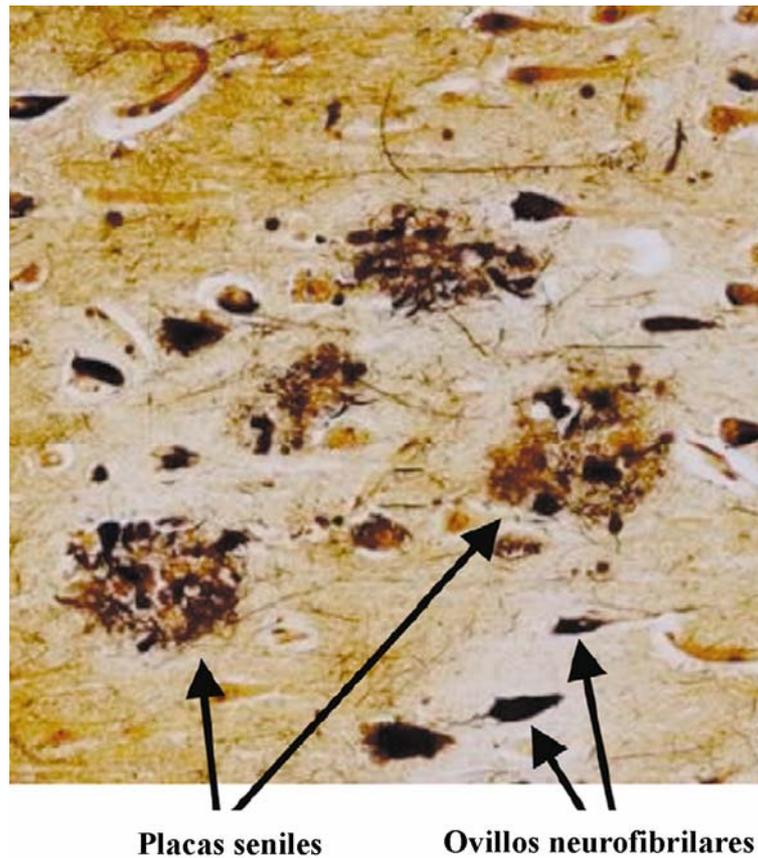


Figura 2. Placas seniles y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral de un enfermo de Alzheimer (Blennow *et ál.* 2006).

laboratorio, tales como pruebas de detección de desequilibrios de la tiroides y de evaluación del déficit de vitamina B12, para identificar otras formas de demencia y enfermedades asociadas con el envejecimiento (Knopman *et ál.* 2001). El uso de técnicas de neuroimagen, como la tomografía computerizada (CT, *Computerized Tomography*) sin contraste o el escáner por resonancia magnética (MR, *Magnetic Resonance*), es apropiado para excluir otras causas de demencia, ya que permiten detectar anomalías estructurales (Knopman *et ál.* 2001).

A pesar de la batería de pruebas disponibles, la precisión alcanzada en el diagnóstico de la EA es de aproximadamente un 81%, mientras que la especificidad está en torno al 70% (Knopman *et ál.* 2001). Además, es presumible que estos valores se vean reducidos sustancialmente en los centros de atención primaria, así como en pacientes con una incipiente EA (Blennow *et ál.* 2006). La confirmación de la EA sólo es posible mediante un estudio histológico de muestras cerebrales, que permita detectar las lesiones estructurales previamente comentadas (Blennow *et ál.* 2006; Rossor 2001). Debido a la poca precisión alcanzada en el diagnóstico de la EA, los criterios del

NINCDS-ADRDA (McKhann *et ál.* 1984) establecen una serie de categorías a la hora de emitir un juicio diagnóstico. Se habla entonces de (Cummings 2004b):

- EA definitiva. La patología ha sido demostrada por biopsia o autopsia y se cumplían los criterios clínicos de EA probable.
- EA probable. Se manifestaba el cuadro clínico típico de la enfermedad.
- EA posible. El cuadro clínico coincide con el de la enfermedad, si bien existen algunas características atípicas.

3.3.2. Posibles biomarcadores

Con el objetivo de aumentar la precisión y conseguir una detección precoz de la enfermedad, se han llevado a cabo numerosos estudios en búsqueda de potenciales biomarcadores. Entre estos, los niveles del péptido beta-amiloide 1-42 ($A\beta_{1-42}$) y de las isoformas de la proteína tau en el fluido cerebrospinal (CSF, *CerebroSpinal Fluid*) están siendo ampliamente estudiados (Blennow *et ál.* 2006). De forma similar, han sido analizados muchos otros biomarcadores en el CSF, tales como los isoprostanos o los marcadores de inflamación y estrés oxidativo (Vellas *et ál.* 2007). También se han investigado marcadores en plasma sanguíneo, entre los que se incluyen el péptido beta amiloide y moléculas similares a las investigadas en el CSF (Vellas *et ál.* 2007).

Las imágenes estructurales obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) y por resonancia magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) ofrecen ventajas complementarias a los marcadores biológicos. De esta manera, las imágenes del metabolismo cerebral de la glucosa registradas con PET y de la volumetría del lóbulo temporal medio obtenidas por MRI han conseguido resultados prometedores en ensayos clínicos, al evaluar pacientes con sospecha de padecer EA (de Leon & Klunk 2006). Las Figura 3 y 4 ilustran las alteraciones que produce la EA en una secuencia FDG-PET y MRI, respectivamente. El escáner PET muestra claramente como se produce una reducción progresiva del metabolismo de la glucosa, mientras que la secuencia MRI revela una reducción progresiva del hipocampo y de la corteza entorrinal, junto con un aumento del ventrículo.

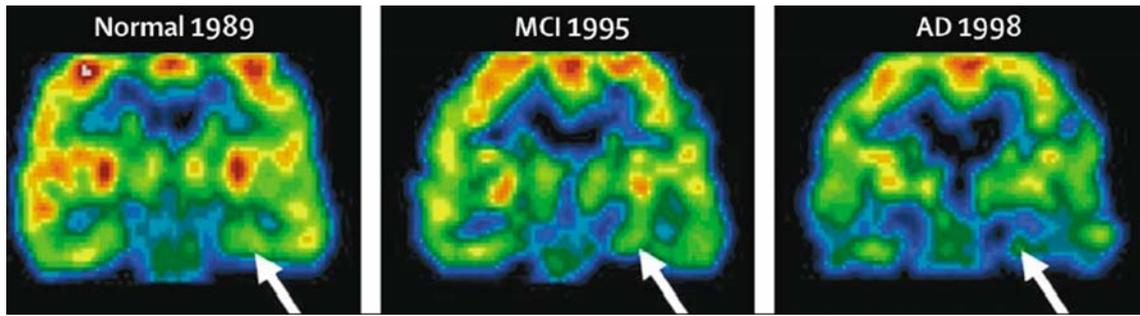


Figura 3. Reducciones metabólicas longitudinales en una secuencia FDG-PET, a lo largo de 9 años, en una mujer de 71 años sin trastornos cognitivos en el momento inicial de la secuencia (1989). Durante el período de observación la paciente desarrolló un deterioro cognitivo leve y finalmente fue diagnosticada por autopsia con la EA. Cada imagen representa un escáner PET coronal a nivel de la corteza entorrinal y el hipocampo anterior. Las flechas apuntan a la superficie inferior de la corteza entorrinal, de manera que los colores cada vez más oscuros indican una reducción progresiva del metabolismo de la glucosa (Blennow *et ál.* 2006).

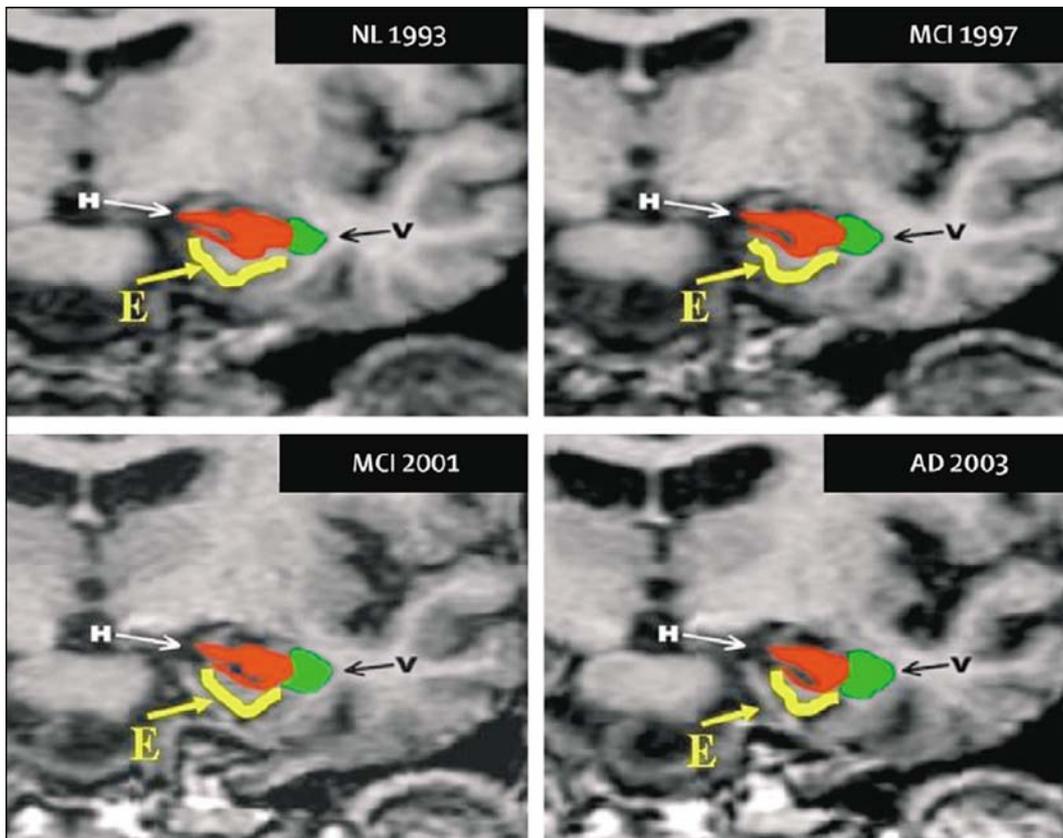


Figura 4. Cambios estructurales de la EA en una secuencia MRI, a lo largo de 10 años, de un anciano de 75 años sin trastornos cognitivos en el momento inicial de la secuencia (1993). Durante el período de observación el paciente desarrolló un deterioro cognitivo leve y finalmente fue diagnosticado con la enfermedad de Alzheimer. En cada imagen coronal potenciada en T1 de alta resolución aparecen marcadas tres regiones: el hipocampo (en rojo), la corteza entorrinal (en amarillo) y el ventrículo que contiene el CSF (en verde). Las imágenes muestran que el hipocampo y la corteza entorrinal encogen paulatinamente, mientras que el ventrículo aumenta de tamaño según progresa la enfermedad (Blennow *et ál.* 2006).

El uso del EEG como herramienta de detección no está muy extendido en la práctica clínica diaria. Esto se debe a que el valor diagnóstico de esta prueba es limitado, ya que la lentificación de la actividad de fondo se observa también en personas sanas de la misma edad. Además, la actividad EEG en el estadio inicial de la EA es normal habitualmente. Por ello, su análisis ha servido básicamente para ayudar a descartar otros procedimientos tóxicos, metabólicos o infecciosos, con un análisis precoz. Cuando la enfermedad presenta un cuadro clínico intermedio, con trastornos depresivos o conductuales, el EEG puede ayudar a descartar un proceso puramente psiquiátrico (Tolosa & Alom 1990).

A pesar de las ventajas que presenta la aplicación de las técnicas anteriores, por el momento su uso habitual en la práctica clínica diaria no está recomendado en ningún manual de diagnóstico hasta que se hayan realizado estudios clínicos más exhaustivos (Blennow *et ál.* 2006).

3.4. Tratamiento

En la actualidad, para que las terapias que combaten la EA sean efectivas se requiere un diagnóstico preciso y que fundamentalmente se base en entender la patofisiología de la enfermedad. En este sentido, se suelen contemplar básicamente tres estrategias para luchar contra la EA: tratamientos basados en los síntomas, terapias “modificadoras de la enfermedad” y tratamientos basados en estudios epidemiológicos (Blennow *et ál.* 2006). Cada una de ellas será analizada en los siguientes apartados.

3.4.1. Tratamientos sintomáticos

El avance en el conocimiento de las alteraciones de los neurotransmisores en la EA ha llevado al desarrollo de medicamentos con efectos sintomáticos, aprobados en numerosos países. En este sentido, las terapias actuales para combatir la EA pueden disminuir los síntomas asociados proporcionando una mejora temporal, así como reducir la tasa de deterioro cognitivo (Cummings 2004a). En este apartado se describen

algunos de éstos tratamientos.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

La hipótesis colinérgica propone que el déficit cognitivo de la EA está relacionado con la disminución de la actividad acetilcolinérgica central y que el aumento de acetilcolina intrasináptica mejorará la función cognitiva, disminuirá los trastornos conductuales y, por lo tanto, la carga del cuidador. Una aproximación terapéutica para mejorar la neurotransmisión en los receptores nicotínicos y/o muscarínicos es el incremento de la disponibilidad de la acetilcolina mediante la inhibición de la acetil-colinesterasa, que es la enzima que degrada la acetilcolina disponible en la hendidura sináptica (Blennow *et ál.* 2006; Cummings 2004b). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa disponibles son: tacrina, donepezilo, galantamina y rivastagmina. Dada la hepatotoxicidad asociada a la tacrina y la aparentemente similar eficacia de los otros agentes, ésta suele usarse escasamente.

La eficacia de estos medicamentos ha sido ampliamente estudiada en numerosos ensayos clínicos, que han realizado un seguimiento de los enfermos entre 3 y 6 meses. Los resultados obtenidos son similares para todos los inhibidores de la acetilcolinesterasa y apuntan a que su efecto terapéutico equivale al retraso de la evolución de los síntomas de la enfermedad de 1 a 2 años en promedio y a una disminución considerable de los síntomas psicológicos y conductuales con un efecto medio del tratamiento entre 1 y 4 puntos de mejora en el MMSE (Birks 2006). Suelen estar indicados en las fases leves y moderadas de la demencia (Blennow *et ál.* 2006).

De manera general, estos medicamentos son seguros y sus efectos secundarios se limitan normalmente a náuseas, vómitos, diarreas, pérdida de peso, insomnio, calambres musculares, bradicardia, síncope y fatiga (Cummings 2004a). Para reducirlos se puede iniciar el tratamiento con una dosis baja, que se aumenta de manera progresiva. Además, su administración simultánea con alimentos retrasa la absorción de la droga y puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales (Blennow *et ál.* 2006).

Memantina

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral. En condiciones normales, el glutamato y el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) tienen un papel importante en numerosas funciones de plasticidad neuronal como el aprendizaje y la memoria. En el caso de que se desarrolle la EA, se produce un aumento en la actividad glutamatergica que puede producir niveles bajos de activación de los receptores NMDA y, por lo tanto, afectar a las funciones neuronales (Cummings 2004a). La memantina es un antagonista no competitivo, con actividad moderada, de los receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato). Disminuye la excitotoxicidad inducida por el glutamato, ya que una actividad glutamatergica excesiva tiene efectos neurotóxicos, posiblemente mediados por un aumento de Calcio en el interior de la neuronas (Taboada 2006).

Es un fármaco indicado en las fases moderadas y moderadamente graves, durante las cuales se permite su uso conjunto con inhibidores de la acetilcolinesterasa (Taboada 2006). Se han observado efectos beneficiosos en síntomas cognitivos y conductuales, así como una mejora en la habilidad para realizar tareas de la vida diaria (Cummings 2004a). En general, la memantina es un fármaco bien tolerado, aunque presenta algunas reacciones adversas como agitación, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, vértigo, dolor de cabeza y alucinaciones (Blennow *et ál.* 2006).

Tratamiento de los síntomas conductuales

Los síntomas conductuales, tales como agresividad, agitación psicomotora y psicosis (alucinaciones y delirios), son muy comunes en la EA sobre todo en las últimas fases de la enfermedad. Los medicamentos antipsicóticos atípicos producen menos efectos secundarios extrapiramidales (p. ej. parkinsonismo y discinesia tardía) que los neurolepticos convencionales y, por lo tanto, suelen prescribirse para el tratamiento de la psicosis o de la agitación (Cummings 2004b). Varios ensayos clínicos han mostrado la eficacia de la risperidona y la olanzapina para reducir la agresividad, la agitación y la psicosis. Otros tratamientos alternativos incluyen anticonvulsivos (valproato disódico y carbamazepina) y benzodiazepinas (lorazepam y oxazepam). Adicionalmente, los

déficits colinérgicos pueden contribuir al desarrollo de trastornos del comportamiento, en cuyo caso se ha observado que el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede resultar útil (Blennow *et ál.* 2006).

3.4.2. Terapias “modificadoras de la enfermedad”

Se han realizado notables esfuerzos para trasladar los avances en la patogénesis molecular de la EA a estrategias terapéuticas. Las investigaciones llevadas a cabo se han dirigido fundamentalmente a inhibir la producción y agregación de la proteína A β , así como a incrementar la eliminación de los depósitos de la misma en el cerebro. Los resultados obtenidos están conduciendo al desarrollo de nuevos medicamentos “modificadores de la enfermedad”, algunos de los cuales se encuentran en la actualidad en la fase de ensayo clínico.

Moduladores de la secretasa

Las secretasas son un grupo variado de proteasas que cortan la proteína precursora del amiloide. La α -secretasa fomenta la vía no amiloidogénica del metabolismo de la proteína precursora amiloide, por lo que se debería intentar estimular su función (Taboada 2006). Por otro lado, los inhibidores de la β -secretasa han sido desarrollados para reducir las concentraciones de la proteína A β en ratones transgénicos con la EA (Blennow *et ál.* 2006; Cummings 2004a). Finalmente, la inhibición de la γ -secretasa sería la otra estrategia que evitaría la vía amiloidogénica con la disminución del péptido A β (Taboada 2006). La γ -secretasa es más fácil de modular que la β -secretasa. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos al inhibir esta proteasa (Blennow *et ál.* 2006) Por el momento, se han obtenido buenos resultados con la γ -secretasa en modelos pre-clínicos. El reto consiste en identificar un biomarcador que detecte el inicio de la toxicidad y la capacidad y sensibilidad de llegar a ese efecto.

Inmunoterapia

Frente a las terapias que se basan en un tratamiento sintomático de la EA, las nuevas líneas de investigación buscan alcanzar un tratamiento curativo. En este sentido, la inmunoterapia es una de las opciones más prometedoras. Se basa en provocar una respuesta inmune frente a los depósitos de péptidos patógenos causantes de la enfermedad. Básicamente pueden distinguirse tres modalidades de inmunización para la EA: la inmunización activa (administración del antígeno), la inmunización pasiva (administración de anticuerpos específicos) y la vacuna génica (transfección de genes que producen el antígeno en el propio organismo). Los resultados con la inmunoterapia anti-A β fueron la base para el desarrollo de la vacuna AN1792, que es un antígeno compuesto por el péptido A β_{1-42} humano completo. No obstante, los ensayos clínicos sobre inmunización activa con la vacuna fueron paralizados debido a que un grupo de pacientes desarrolló meningoencefalitis (Taboada 2006). En la actualidad, se está desarrollando una nueva generación de inmunoterapias activas y pasivas, de manera que alguno de los compuestos se encuentra en la fase II de los ensayos clínicos (Blennow *et ál.* 2006).

Inhibidores de la toxicidad de las fibrillas de amiloide

Pequeños péptidos, que interfieren con las interacciones entre las proteínas A β -A β o A β -ApoE, pueden prevenir el cambio conformacional del péptido A β a hojas beta y por tanto también la generación de las fibrillas amiloides presentes en las placas seniles neurotóxicas. Dos de estos péptidos han conseguido reducir el número de fibrillas amiloides *in vitro* y la carga de A β en ratones transgénicos con la EA sin inducir una respuesta inmune. Los glicosaminoglicanos se unen al péptido A β y pueden fomentar su agregación. En este sentido, la droga NC-531 es un glicosaminoglicano diseñado para interferir con la región de unión a los glicosaminoglicanos de la forma soluble del péptido A β , con el fin de prevenir su polimerización. Es de notar que se encuentra en fase III de investigación (Blennow *et ál.* 2006).

Parece ser que la proteína A β no se agrega espontáneamente, sino que depende

de un exceso de metales (Cobre, Hierro y Zinc) en el cerebro. Estas deposiciones aumentan con la edad, lo cual provoca la precipitación de la proteína enriquecida en los metales citados en forma de placas seniles. Para inhibir la peroxidación causada por la proteína A β y corregir su agregación, se han desarrollado una serie de compuestos que se unen a los metales anteriores. Tal es el caso del agente quelante de metales clioquinol, que disminuye la polimerización de la proteína A β y reduce la carga cerebral del péptido (Cummings 2004a; Taboada 2006). Aunque sus resultados en pacientes con EA leve o moderada apuntaban a una rápida mejora cognitiva, debido a su toxicidad en el nervio óptico fue retirado. En la actualidad se están investigando otros agentes quelantes alternativos como la PBT-2 (Blennow *et ál.* 2006).

Mecanismos para inhibir la hiperfosforilación de la proteína tau

Otra de las vías terapéuticas consiste en la búsqueda de compuestos que reduzcan la fosforilación de la proteína tau mediante la inhibición de las kinasas, como la CDK5 y la GSK-3 β . Algunos de estos compuestos están ya en la fase pre-clínica. Sin embargo, la fosforilación de la proteína tau está regulada por el balance entre múltiples kinasas y fosfatos, por lo que la inhibición de una única kinasa podría ser insuficiente para normalizar la fosforilación de la proteína tau (Blennow *et ál.* 2006).

Insulina y antidiabéticos

La gran mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA, presentan procesos de muerte celular programada de neuronas y/o células gliales. Varios miembros de la familia de la insulina, entre los que se encuentran la propia insulina, la proinsulina y los factores relacionados IGF-I e IGF-II, constituyen factores de crecimiento con un papel fisiológico fundamental en la regulación del balance entre la vida y la muerte de diversos tipos celulares. Varios estudios han demostrado que la proinsulina puede ejercer un efecto protector sobre la muerte celular programada y, por lo tanto, permite atenuar también el proceso neurodegenerativo. Por otro lado, se ha observado que la hiperinsulinemia periférica moderada (niveles altos de insulina)

provoca un aumento en los marcadores de inflamación del sistema nervioso central. Asimismo, los niveles altos de glucosa en sangre pueden incrementar los niveles de insulina y, a su vez, el de las enzimas que la degradan. En este sentido, se ha observado que este tipo de enzimas también degrada la proteína A β (Taboada 2006). Por lo tanto, algunos investigadores han sugerido que sustancias análogas a las enzimas que degradan la insulina podrían representar opciones terapéuticas para la EA (Cummings 2004a).

3.4.3. Posibles tratamientos basados en estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos también han servido como base teórica para varios tratamientos terapéuticos. Muchos estudios han observado un efecto protector de diferentes tipos de medicamentos o suplementos. Sin embargo, cuando estas hipótesis se han investigado en ensayos clínicos diseñados para evitar problemas metodológicos y errores de generalización inherentes a este tipo de estudios, se ha puesto de manifiesto que los hipotéticos efectos beneficiosos no se observaban de manera tan clara.

Agentes anti-inflamatorios

El cerebro de los pacientes con EA muestra evidencias microscópicas de inflamación, lo que condujo a la realización de una serie de ensayos clínicos con medicamentos anti-inflamatorios esteroideos y no-esteroideos (Cummings 2004a). La mayoría de estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de padecer EA se reduce en pacientes que han sido tratados con medicamentos anti-inflamatorios no-esteroideos. Sin embargo, ensayos clínicos con prednisona, diclofenaco, hidroxicloroquina, rofecoxib y naproxeno no mostraron ningún efecto cognitivo en la EA (Blennow *et ál.* 2006; Cummings 2004a). Una posible explicación consiste en que estas drogas pueden generar un efecto protector sólo si se administran en los estadios latentes de la enfermedad, ya que no son capaces de revertir este proceso en pacientes con una patología establecida (Blennow *et ál.* 2006).

Medicamentos para reducir el colesterol

La primera asociación entre el nivel de colesterol y la EA fue sugerida en un estudio donde se observó que ratones con una dieta muy alta en colesterol desarrollaban una acumulación de la proteína A β (Sparks *et ál.* 1994). Desde entonces, han recibido mucha atención numerosos trabajos que sugerían una reducción de la incidencia de la EA tras un tratamiento con estatinas. Análisis más recientes no han observado ninguna asociación entre el uso de estatinas y una reducción en el riesgo de padecer la EA (Blennow *et ál.* 2006). Asimismo, el colesterol también está presente en las membranas neuronales para formar las vainas de mielina y para mantener la estructura de los puntos de contacto sináptico. Por ello, hasta que no se demuestre con certeza el efecto preventivo de estas sustancias, su uso es sólo recomendable para el tratamiento de la hipercolesterolemia en edades medias de la vida (Taboada 2006).

Estrógenos

Los estrógenos pueden disminuir el daño neuronal mediante la estimulación de las neuronas colinérgicas gracias a mecanismos antioxidantes, a través de la inhibición en la producción del A β_{1-42} y debido a sus efectos cardiovasculares (Taboada 2006). Estudios epidemiológicos han indicado una asociación entre la reducción del riesgo de sufrir la EA y los suplementos de estrógenos posmenopáusicos. Sin embargo, ensayos clínicos de terapias sustitutivas de estrógenos en mujeres con estos síntomas no mostraron ningún beneficio claro tras la administración de estos agentes (Blennow *et ál.* 2006). Debido a ello, la terapia sustitutiva hormonal no se recomienda para el tratamiento o la prevención de la EA (Cummings 2004a).

Antioxidantes

Se ha observado que la administración de antioxidantes como la vitamina E

puede reducir el riesgo de padecer la EA, así como reducir la pérdida de actividades de la vida diaria y la progresión de la enfermedad (Cummings 2004b). Los únicos agentes de uso clínico extendido son los antioxidantes alfa-tocoferol (vitamina E) y la selegilina (inhibidor de la monooxidasa) (Cummings 2004a). En algunos estudios se sugiere que su administración conjunta puede inhibir la aparición de nuevos trastornos de la conducta y posiblemente reducir los ya existentes en pacientes con la EA, si bien otras investigaciones no han sido tan concluyentes (Taboada 2006).

Homocisteína, vitamina B y ácido fólico

La homocisteína es un aminoácido presente en el cuerpo. Su metabolismo está unido al de algunas vitaminas de grupo B, especialmente el ácido fólico, la vitamina B6 y la B12. Cuando hay deficiencia de alguna de éstas, los niveles de homocisteína en sangre aumentan, lo cual puede incrementar el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, un accidente cerebrovascular, tener hipertensión o niveles altos de colesterol. También se ha observado que la homocisteína puede ejercer un efecto neurotóxico al activar los receptores NMDA y un efecto excitotóxico al convertirse en ácido homocisteico. De esta manera, algunos estudios han indicado una fuerte asociación entre niveles elevados de homocisteína y el riesgo de padecer la EA. Para normalizar los niveles de esta sustancia se puede tomar suplementos de ácido fólico aislado o en combinación con vitaminas B6 y B12 (Taboada 2006).

Actividad intelectual y física

Estudios epidemiológicos demuestran un beneficio claro de la actividad intelectual desde edades tempranas. En este sentido, se suele recomendar una intensa y prolongada actividad intelectual desde la infancia hasta las edades más avanzadas, así como una participación en actividades sociales, de ocio y físicas. Así, se consigue simultáneamente mejorar la calidad de vida y prevenir en cierta medida la aparición de los síntomas de demencia (Taboada 2006).

Dieta

Aunque los resultados son dispares, existe cierta tendencia a indicar que existe cierto factor protector frente a la EA en las grasas procedentes del pescado, mientras que se manifiestan como factores de riesgo las grasas saturadas y el colesterol. Así, se ha asociado una mayor incidencia de la EA con ApoE-4 positivo tras la ingesta elevada de calorías y grasas. Una posible explicación se basa en que el estrés oxidativo aumenta conforme lo hace la ingesta calórica y a su vez produce un mayor contenido intracelular de la proteína A β (Taboada 2006). A pesar de que es necesario realizar estudios más exhaustivos, como orientación general para prevenir la EA se recomienda que la dieta sea baja en grasas saturadas, abundante en vegetales y frutas con contenido antioxidante, sin exceso de calorías y con contenido de ácidos grasos omega-3 al menos una vez a la semana (Taboada 2006).

Magnetoencefalografía

4.1. INTRODUCCIÓN	48
4.2. GENERACIÓN DE LOS CAMPOS MAGNÉTICOS EN EL CEREBRO	49
4.2.1. <i>El sistema nervioso</i>	49
4.2.2. <i>El encéfalo y la corteza cerebral</i>	50
4.2.3. <i>Descripción de la neurona</i>	51
4.2.4. <i>Transmisión del impulso nervioso</i>	53
4.2.5. <i>Funcionamiento conjunto de las neuronas</i>	57
4.2.6. <i>Biomagnetismo</i>	59
4.3. MÉTODO DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL	62
4.3.1. <i>Eliminación del ruido magnético</i>	63
4.3.2. <i>Sistemas de registro de la actividad MEG</i>	68
4.4. APLICACIONES DEL BIOMAGNETISMO	70
4.4.1. <i>Magnetoencefalografía</i>	71
4.4.2. <i>Magnetocardiografía</i>	75
4.4.3. <i>Susceptometría magnética</i>	77
4.4.4. <i>Imagen por resonancia magnética de campo pequeño</i>	78
4.4.5. <i>Comparación con las técnicas de análisis funcional de la actividad cerebral</i>	79
4.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES ANALIZADAS	82
4.5.1. <i>Diagnóstico de los sujetos analizados y datos sociodemográficos</i>	82
4.5.2. <i>Características de los registros MEG y preprocesado</i>	84
4.5.3. <i>Rechazo de artefactos</i>	86
4.5.4. <i>Análisis de la estacionariedad de las señales</i>	88

4.1. Introducción

Esta Tesis Doctoral se va a centrar en la magnetoencefalografía. Ésta es una técnica neurofisiológica no-invasiva que mide los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Es capaz de suministrar información estructural y funcional del mismo, para lo cual las distribuciones de los campos magnéticos analizados se superponen en imágenes anatómicas con el objetivo de localizar las fuentes de la actividad en el cerebro. A pesar de que la detección de la actividad electromagnética cerebral tiene una larga historia, la MEG es una técnica relativamente nueva. El primer registro EEG se realizó en 1929, mientras que su análogo magnético no se efectuó hasta 1968 mediante bobinas a temperatura ambiente. Los avances en la MEG han ido estrechamente ligados al desarrollo de la tecnología de detección de los campos magnéticos, que estuvo disponible en 1964 poco después del descubrimiento del efecto Josephson en 1962. Los primeros detectores magnéticos altamente sensibles se basaron en el fenómeno cuántico de la superconducción y fueron denominados SQUID (*Superconducting Quantum Interference Devices*). Se utilizaron por primera vez para efectuar un registro MEG en 1972. Después de este trabajo pionero, el campo de la MEG se desarrolló partiendo de los dispositivos de un solo canal de registro, pasando por los sistemas de 5 a 7 canales a mediados de los 80, por los dispositivos de 20 a 40 sensores de finales de los 80 y principios de los 90, hasta la aparición en 1992 de los primeros sistemas MEG que cubrían densamente toda la cabeza. Los sistemas MEG actuales utilizan cientos de sensores, que registran de forma simultánea toda la actividad magnética de la cabeza y son capaces de funcionar con los sujetos tumbados o sentados (Vrba & Robinson 2001).

La estructura del capítulo se va a dividir en cinco apartados fundamentales. En el primero se describirá la fisiología de la neurona, así como las funciones de la misma, poniendo especial énfasis en la neurofisiología de la generación de los campos biomagnéticos. En el apartado siguiente se exponen las aplicaciones médicas que hacen uso del fenómeno del biomagnetismo y se compara la MEG con otras técnicas de análisis funcional de la actividad cerebral. El capítulo concluye con las características de los registros MEG analizados.

4.2. Generación de los campos magnéticos en el cerebro

Las señales MEG se registran en la superficie de la cabeza y aunque reflejan el flujo de corriente de las áreas del cerebro en funcionamiento, la aportación principal proviene de la corteza cerebral. Ésta contiene células piramidales alineadas, constituidas por las dendritas, el cuerpo celular y el axón. La agrupación de un conjunto de axones da lugar a las fibras nerviosas que conectan las partes del cerebro. La información se transmite entonces desde las dendritas hasta el cuerpo celular mediante las sinapsis. Es de notar que hay aproximadamente entre 10^5 y 10^6 células en un área de unos 10 mm^2 de corteza. En todo en cerebro se estima que hay aproximadamente 10^{10} células nerviosas y unas 10^{14} conexiones sinápticas (Maestú *et ál.* 1999; Vrba & Robinson 2001).

En primer lugar se van a dar unas ligeras nociones sobre el funcionamiento del sistema nervioso, en el cual se van a generar una serie de señales electromagnéticas que dan lugar a los registros EEG y MEG. Para ello, inicialmente se estudia el encéfalo y a continuación se explica la unidad básica del sistema nervioso: la neurona. La sección termina con una explicación sobre la generación del campo magnético registrado.

4.2.1. El sistema nervioso

El sistema nervioso consiste en una compleja red de interconexión entre diversos tejidos nerviosos, involucrados en tareas de integración y control de las actividades corporales. De esta forma, es posible detectar cambios internos y externos del entorno (estímulos) e interpretar los impulsos nerviosos resultantes (Carr & Brown 2001). La división del mismo puede atender a criterios anatómicos y fisiológicos diferenciándose (Noback *et ál.* 1993):

- Sistema nervioso central (SNC). Se encuentra contenido en el cráneo y en la espina dorsal. En el cráneo se encuentra el encéfalo siendo la parte más voluminosa del SNC, que continúa en la médula espinal y en los nervios sensitivos y motores.
- Sistema nervioso periférico (SNP). Consiste en tejidos nerviosos que parten o llegan

del cráneo y de la espina dorsal. Actúa en las extremidades del cuerpo para controlar los músculos que permiten moverse. A su vez se subdivide en:

- Sistema somático. Formado por las fibras sensoriales y motoras de la piel y los músculos.
- Sistema nervioso autónomo (SNA). Controla los movimientos suaves, los músculos cardíacos y las glándulas viscerales. Formado por el sistema simpático (estimulador), que produce cambios corporales para ayudar al cuerpo a soportar el estrés y controla las funciones viscerales, y por el sistema parasimpático (inhibidor), que asegura un funcionamiento normal, conserva los recursos corporales y controla los sistemas vegetativos.

4.2.2. El encéfalo y la corteza cerebral

Como se ha comentado, la parte más voluminosa del SNC es el encéfalo. Éste continúa en la médula espinal y en los nervios sensitivos y motores, que le llevan información sensorial (aférentes) y sobre el control de la musculatura del esqueleto (eferentes). En la Figura 5 se aprecian las diversas partes del mismo que se divide en tres estructuras (Martí 1988):

- El tallo cerebral. Evolutivamente es la parte más antigua que conecta entre sí la corteza cerebral, la médula espinal y el cerebelo. Es el encargado de controlar los ritmos cardíaco y respiratorio, además de centralizar diversos reflejos motores.
- El cerebelo. Coordina los movimientos voluntarios y mantiene el equilibrio. También suaviza los movimientos musculares para que sean delicados (Heck & Sultan 2002).
- El cerebro. Es la parte más evolucionada del encéfalo donde se localizan las funciones conscientes del sistema nervioso. Se subdivide en dos hemisferios que están relacionados con el lado opuesto del cuerpo. La corteza cerebral se sitúa en la superficie externa de estos, recibiendo en ella la información sensorial descrita en

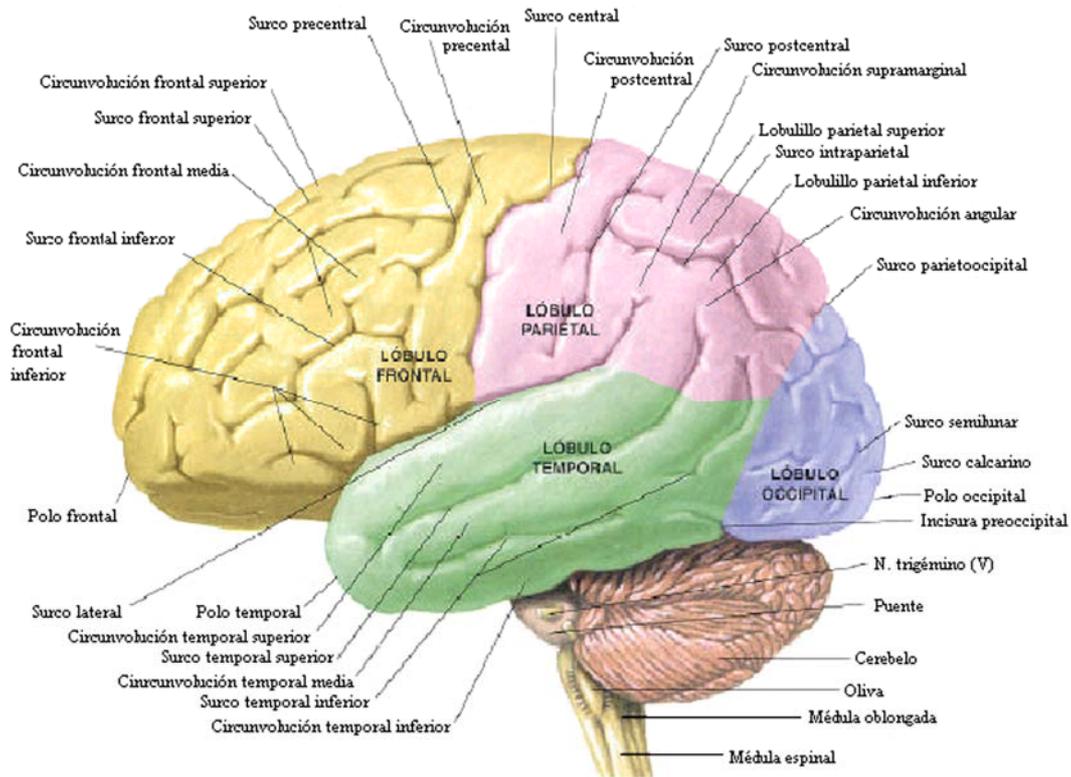


Figura 5. Vista lateral izquierda del encéfalo y del tronco encefálico.

los mapas motores. Las partes internas están conformadas por axones y núcleos de células.

La corteza cerebral está dividida por pliegues y fisuras, que le confieren más área superficial. Las fisuras más profundas se denominan surcos y permiten dividir la corteza en cuatro lóbulos principales: frontal, parietal, temporal y occipital. Estos se aprecian en la Figura 5.

Tras esta escueta explicación sobre el funcionamiento y las partes más importantes del SNC, se pasa a estudiar la unidad fundamental del mismo: la neurona.

4.2.3. Descripción de la neurona

Como se ha indicado, la neurona es la unidad básica del sistema nervioso y hay una gran variedad de ellas. Está compuesta, en general, por una única célula en la que se distinguen varias partes que se muestran en la Figura 6 (Carr & Brown 2001; Noback *et al.* 1993):

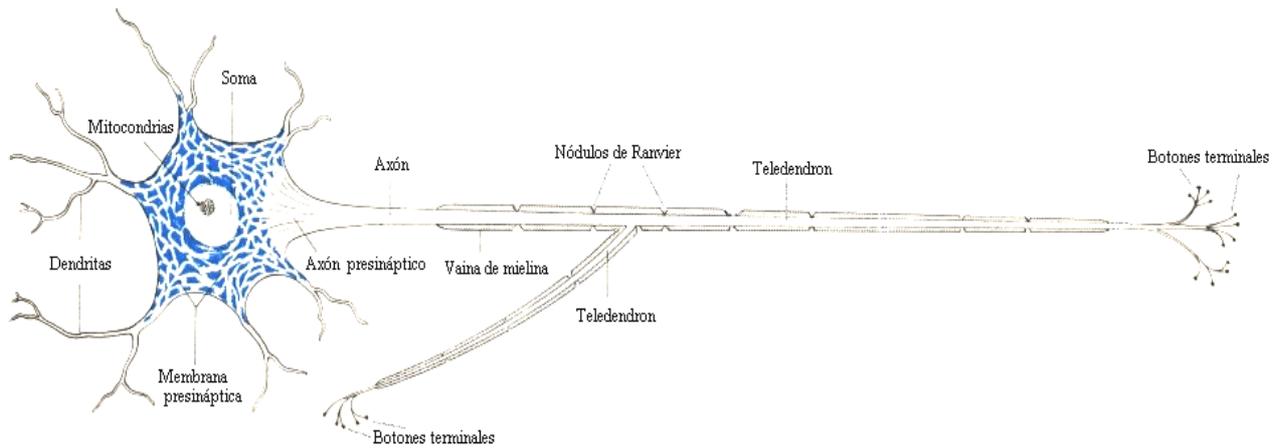


Figura 6. Esquema de una neurona (Noback *et ál.* 1993).

- Cuerpo celular o soma. En él se encuentran las mitocondrias, las vesículas gliales, así como los demás elementos que la permiten realizar sus funciones..
- Dendritas. Son ramificaciones cortas de la célula, a través de las cuales se reciben e integran los potenciales sinápticos de otras neuronas.
- Axón. Es un canal de propagación por el cual se va generando el impulso nervioso que se transmite a otras neuronas.
 - Axoplasma. Es el líquido que contiene el axón.
 - Telodendrones. Son filamentos en los que se divide el axón, por ellos se transmite el impulso eléctrico.
 - Botón terminal. Es un engrosamiento de un telodendrón en cuyo extremo se encuentran vesículas sinápticas que segregan acetilcolina. Éste es un neurotransmisor que estimula la neurona receptora para provocar la sinapsis.
 - Vaina de mielina. Puede aparecer o no, recubriendo el axón, en cuyo caso produce una propagación rápida por modulación en frecuencia a una velocidad menor de 130 m/s.
 - Nódulos de Ranvier. Aparecen en las fibras mielinizadas, permitiendo una conducción saltatoria.

En la Figura 7 se muestran tres tipos de neuronas, correspondientes a una neurona del troncoencefalo, otra del asta anterior de la médula espinal y una piramidal de la corteza cerebral, respectivamente. La ilustración de la izquierda de estas figuras, corresponde a la neurona teñida con el método de Nissi, mientras que la ilustración de la derecha muestra la neurona teñida con el método de Golgi.

4.2.4. Transmisión del impulso nervioso

Uno de los aspectos más interesantes es la transmisión del impulso nervioso, que es el resultado de un proceso bioquímico que viaja a través de la sinapsis. Ésta última es el punto de unión entre dos neuronas que además se encarga de bloquear la propagación de señales, transmitiendo un impulso como una serie de impulsos repetidos, para provocar un registro de todo o nada por modulación en frecuencia. A su vez integraría los impulsos en su parte receptora (Noback *et ál.* 1993).

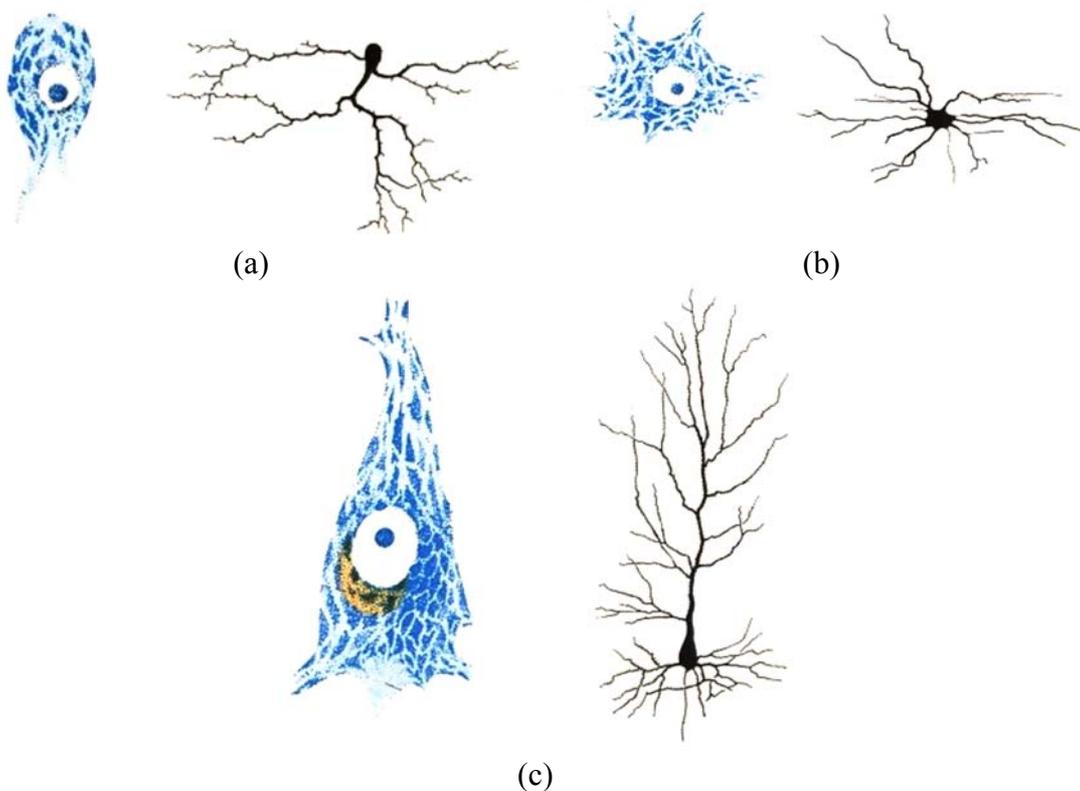


Figura 7. Distintos tipos de neuronas teñidas con los métodos de Nissi y Golgi. (a) Neurona del troncoencefalo. (b) Neurona del asta anterior de la médula espinal. (c) Neurona piramidal de la corteza cerebral (Noback *et ál.* 1993).

La transmisión se produce por el cambio de la permeabilidad en la membrana provocado por un estímulo. Este proceso se ilustra en la Figura 8. Los cambios de permeabilidad provocan la apertura o cierre de los canales iónicos de la membrana plasmática, que antes estaría en un estado de reposo con un potencial de unos -80 mV. Este estado se consigue por una distribución no uniforme de iones sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) en el líquido intersticial (exterior a la neurona), e iones potasio (K^+) y proteínas en el neuroplasma (interior a la neurona). Al abrirse los canales iónicos entraría rápidamente el Na^+ cargando positivamente el interior de la membrana. Así se invertiría la polaridad existente, provocando la apertura del canal de potasio. El K^+ saldría entonces para intentar igualar la concentración y poder volver a la situación de reposo. La propagación del pulso es en una dirección, desde las dendritas receptoras hacia las terminaciones axónicas en los botones terminales. Cuando llega a los botones terminales, se segregan una serie de neurotransmisores (acetilcolina) que provocan la apertura de los canales iónicos de la célula postsináptica. Así se crea un potencial de membrana que actuaría como nuevo estímulo para la siguiente neurona (Carr & Brown 2001; Noback *et ál.* 1993).

Como último apunte respecto a la transmisión del impulso nervioso, las neuronas pueden conectarse unas con otras de varias formas: una a una, una a muchas, y muchas a muchas (Carr & Brown 2001). La agrupación de neuronas constituye el tejido nervioso, que es capaz de generar potenciales eléctricos. Todo el sistema nervioso puede generar actividad eléctrica, si bien sólo se considerará la que influye en la formación del EEG y del MEG. Por ello, bastará con considerar la corteza cerebral y las regiones directamente relacionadas (Martí 1988). En la Figura 9 se aprecia la distribución histológica de las neuronas en la corteza cerebral en seis capas. Mientras, en la Figura 10 se observa como se distribuyen algunas de las neuronas a lo largo de un surco de la corteza cerebelosa.

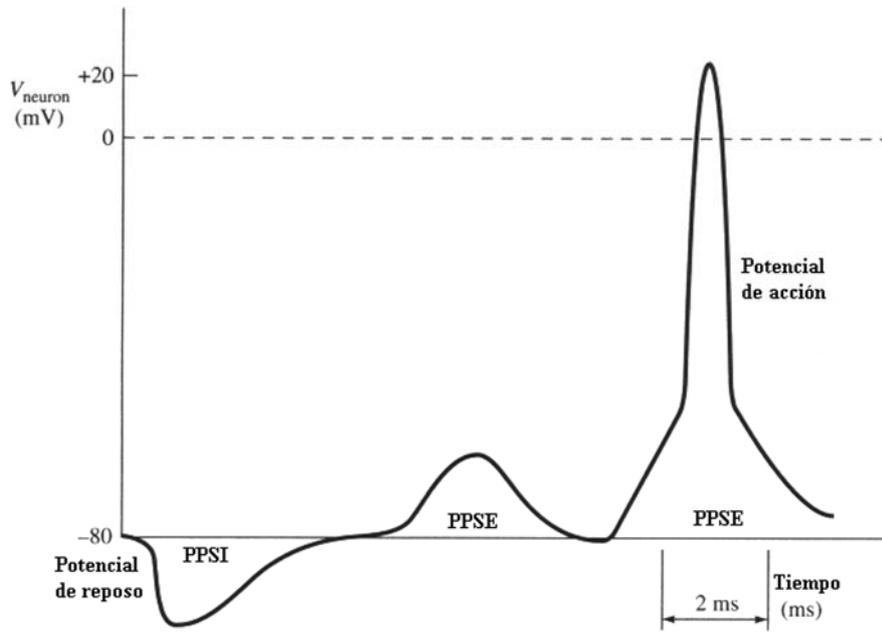


Figura 8. Potenciales de membrana de una neurona.

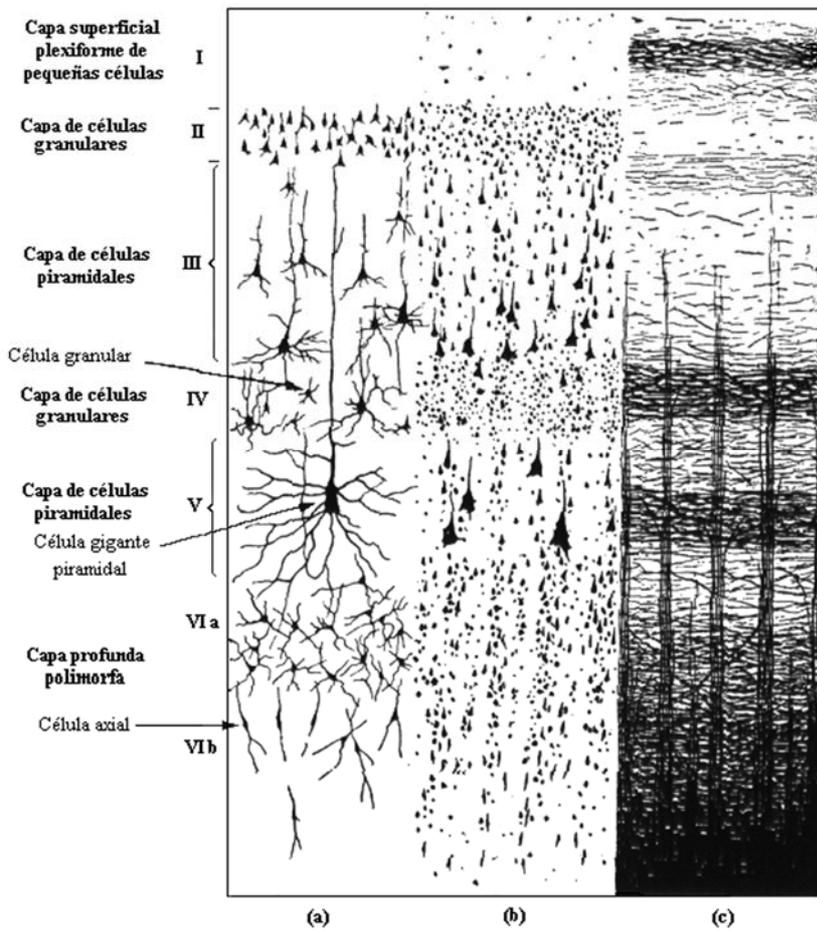


Figura 9: Sección de la corteza parietal con las seis capas histológicas. Resultados obtenidos con distintos tipos de tintes. (a) De Golgi. (b) De Nissi. (c) De la capa de mielina (Martí 1988).

Las células granulosas representan la puerta de entrada para las señales procedentes del exterior, ubicándose en la capa más profunda. Su densidad es de 2.7 millones por mm^3 , siendo las más abundantes del encéfalo. Las señales aferentes les llegan a través de las fibras musgosas, cuyo cuerpo celular se encuentra en el tronco del encéfalo. La manera en que las células granulosas transmiten su información es a través de las fibras paralelas, de las cuales surge una prolongación eferente que se bifurca en dos ramas en ángulo recto. Estas atraviesan las dendritas de las células de Purkinje, constituyendo el punto de salida de la corteza cerebelosa, que envían sus mensajes al cerebro. A través de las fibras paralelas reciben señales que aumentan su actividad, mientras que las células estrelladas y las células en cesta establecen contactos con las células de Purkinje inhibiendo su actividad. Las dendritas de estos dos tipos de células corren perpendiculares a las fibras paralelas, registrando sus estímulos.

Las fibras trepadoras controlan las células de Purkinje. Parten del tronco encefálico hasta llegar a la corteza cerebelosa. Su comportamiento es registrado por las células de Golgi que distribuyen sus dendritas en la capa externa en las tres dimensiones del espacio. Las prolongaciones de éstas se ramifican entre las células granulosas,

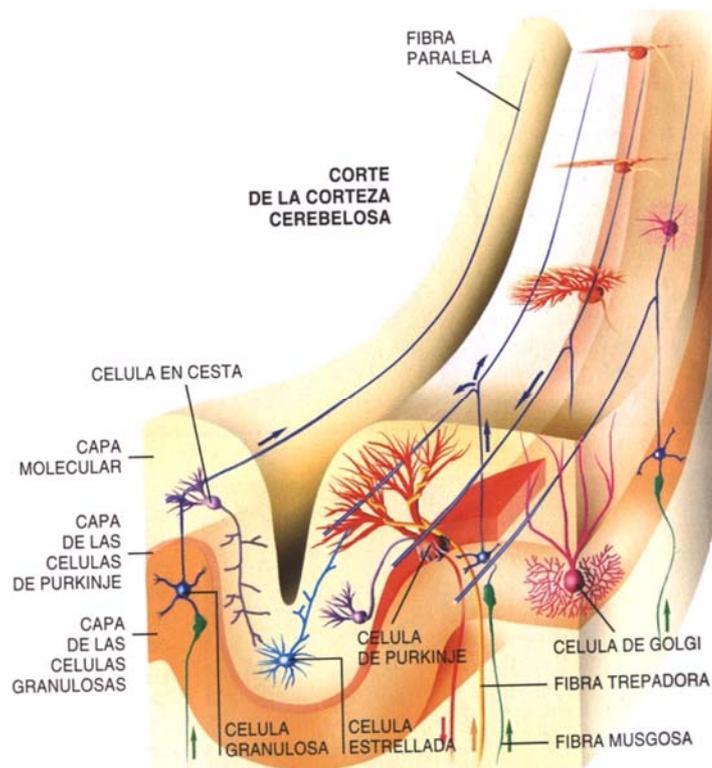


Figura 10. Corte de la corteza cerebelosa que ilustra los distintos tipos celulares (Heck & Sultan 2002).

transmitiéndolas una señal inhibitoria. Además, se les atribuye la misión de procurar que la actividad general de la capa externa de la corteza cerebelosa no sea excesiva (Heck & Sultan 2002).

Después de describir el comportamiento de las neuronas individuales, se va analizar su funcionamiento conjunto que da lugar a la generación de campos electromagnéticos.

4.2.5. Funcionamiento conjunto de las neuronas

El tejido cortical es capaz de producir espontáneamente actividad eléctrica, generando ondas lentas, con ritmos rápidos superpuestos. Para que se den estas señales debe existir actividad sináptica en al menos unos 6 cm² de corteza cerebral (Parra & Lopes da Silva 2001), denominándose estas áreas: generadores. En este sentido se han detectado tres zonas de generación cortical:

- Generador A. Ubicado a unos 500 µm de la superficie cortical, origina ondas negativas en superficie al despolarizarse las dendritas apicales de las células piramidales.
- Generador B. Es más interior que el anterior, situándose a 900 µm de la superficie cortical. Produce ondas positivas en superficie por despolarización del cuerpo celular de las células piramidales.
- Generador C. Al igual que el anterior está a 900 µm, dando lugar a ondas negativas al hiperpolarizarse las células piramidales.

La actividad electromagnética se produce principalmente por los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) e inhibidores (PPSI), de menor amplitud que los potenciales de acción, pero de mayor duración e influencia espacial (Parra & Lopes da Silva 2001). Para registrar una actividad eléctrica mínima, se precisa una sincronización entre las neuronas vecinas. De esta forma, cuanto mayor sea la sincronización mayores amplitudes y menores frecuencias se conseguirán. Esta señal registrada consistirá entonces en un promedio espacial y temporal de los potenciales generados por las

neuronas activadas (Parra & Lopes da Silva 2001).

Al observar la Figura 9, se ve que las neuronas piramidales están alineadas perpendicularmente a la superficie con las dendritas alineadas en paralelo, dando lugar a capas neuronales “en empalizada” (Parra & Lopes da Silva 2001; Simón 1983). Si se produce una activación neuronal de alguna o varias de estas capas neuronales coherentemente, se podrían producir campos eléctricos muy extensos. Observando además los grupos neuronales de la corteza cerebral, se ve que tienden a formar circuitos locales organizados en módulos con la geometría de las columnas corticales. Esto da lugar a cilindros verticales de unos 200 a 300 μm de sección, interconectados entre sí por axones de las neuronas piramidales, así como por ramificaciones de los axones terminales aferentes y colaterales de interneuronas. Estas conexiones son fundamentalmente inhibitorias. Dado que el intervalo de distancias de estas estructuras es de cientos de micrómetros, quedaría fijada la longitud característica de las interacciones corticales y, por tanto, de la generación de campos eléctricos por grupos neuronales (Parra & Lopes da Silva 2001). Este campo eléctrico sería además un campo abierto, en oposición al campo cerrado generado por neuronas con las dendritas dispuestas radialmente alrededor del cuerpo celular. En ambos casos el campo generado tendría componentes tangenciales y radiales, que serían registradas con el EEG, a diferencia del MEG que detectaría sólo las componentes tangenciales (Vrba & Robinson 2001). Un campo abierto tiende a cancelar las componentes tangenciales, sumándose las radiales, de manera que el potencial generado tendería a disminuir en proporción inversa a la distancia del generador. En cuanto al campo cerrado todas las componentes tenderían a cancelarse, por lo que a corta distancia el potencial sería nulo (Parra & Lopes da Silva 2001). En la Figura 11, se aprecia el campo eléctrico generado (parte derecha) al activarse los distintos grupos neuronales (parte izquierda). Las líneas equipotenciales se marcan con ‘0’, mientras que las flechas indican el sentido en el que fluyen las corrientes al abandonar el impulso la neurona.

Estos campos eléctricos que varían con el tiempo, tienen asociado un campo magnético. Será este último, el que da lugar a la señal MEG, cuyos fundamentos se describen en el siguiente apartado.

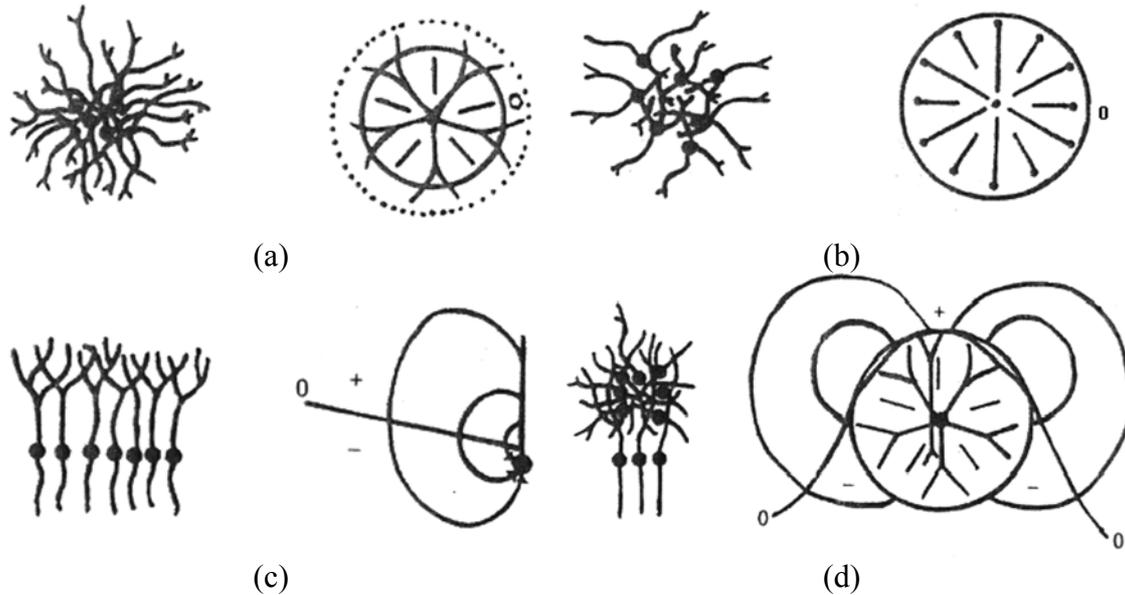


Figura 11. Distintos tipos de agrupación de neuronas, junto con las líneas de campo eléctrico que genera. (a) Núcleo oculomotor representado equivalentemente por una neurona, cuyo resultado es un campo cerrado. (b) Núcleo olivar superior representado con neuronas con una dendrita orientada hacia dentro, que da lugar a un campo cerrado. (c) Núcleo olivar accesorio representado por una neurona con una dendrita muy larga, que genera un campo abierto. (d) Combinación que da lugar a un campo abierto y otro cerrado (Parra & Lopes da Silva 2001).

4.2.6. Biomagnetismo

Debido a las limitaciones tecnológicas, los primeros registros de la actividad magnética cerebral se realizaron en fechas bastante posteriores a aquellos que recogían la actividad eléctrica. Al comparar ambas medidas, las señales MEG ofrecen una mejor resolución espacial y temporal que las EEG (Hari 2005). Además, poseen una mayor sensibilidad para captar la señal, ya que los campos magnéticos no se ven distorsionados al pasar a través de los tejidos, puesto que su permeabilidad magnética es igual a la del aire (Hari 2005). Asimismo, la magnetoencefalografía presenta una mayor facilidad de uso que la electroencefalografía. Esto se debe a que el sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre la cabeza (Hämäläinen *et ál.* 1993).

A pesar de las diferencias anteriores, la generación de ambas señales está estrechamente ligada. De esta forma, en todas las células de los tejidos biológicos existe un intercambio iónico a través de sus membranas, donde se generan gradientes eléctricos que llevan asociados campos magnéticos. En el caso de las neuronas, la

posibilidad de registrar los campos magnéticos alcanza una mayor importancia debido a su especialización en la conducción del impulso eléctrico (Vrba & Robinson 2001). La neurona en reposo muestra un desequilibrio en las concentraciones iónicas entre su exterior y su interior, que a su vez genera una separación de carga de manera que el primero se encuentra cargado respecto al segundo unos -70 mV. Esta distribución de carga hace que aparezcan dos tipos de flujo de corriente: las corrientes extra e intracelulares.

Cuando la neurona se encuentra aislada en un medio conductor pasivo, la corriente intracelular actúa como principal fuente de campo magnético. Esto se debe a que la densidad de corriente de las corrientes extracelulares o de volumen es relativamente pequeña, como consecuencia de la simetría radial en la parte exterior de la membrana. Por ello, suelen contribuir poco a la generación de campo magnético. Cuando estas células nerviosas son estimuladas mediante la liberación de los neurotransmisores de una neurona adyacente, se produce una sinapsis. Se genera entonces una alteración en el potencial transmembranoso dando lugar a una despolarización (o hiperpolarización) de la misma. Las corrientes extra e intracelulares generadas se dirigen hacia el área de menor resistencia eléctrica. Las primeras fluyen de la dendrita al soma y se distribuyen entonces de forma radial a un número indeterminado de regiones, lo que atenúa su densidad de corriente. Por otro lado, las corrientes intracelulares circulan desde el soma a las dendritas para completar las líneas de flujo, por lo que mantienen constante su densidad de corriente. De esta manera, se considera que éstas últimas son los generadores básicos del campo magnético a registrar. Este hecho aparece reflejado en la Figura 12, donde el registro MEG sería sensible fundamentalmente a las corrientes intracelulares, mientras que el EEG detectaría las corrientes de volumen y, en menor medida, las corrientes intracelulares (Maestú *et ál.* 1999; Rampp & Stefan 2007; Vrba & Robinson 2001). Aparte de corrientes intracelulares y de volumen, también es posible encontrar corrientes transmembranosas, que son el resultado de los desplazamientos iónicos. No obstante, su contribución a la generación de campos magnéticos es escasa, debido a su baja intensidad y a su simetría radial alrededor de los conductos neuronales (Maestú *et ál.* 1999).

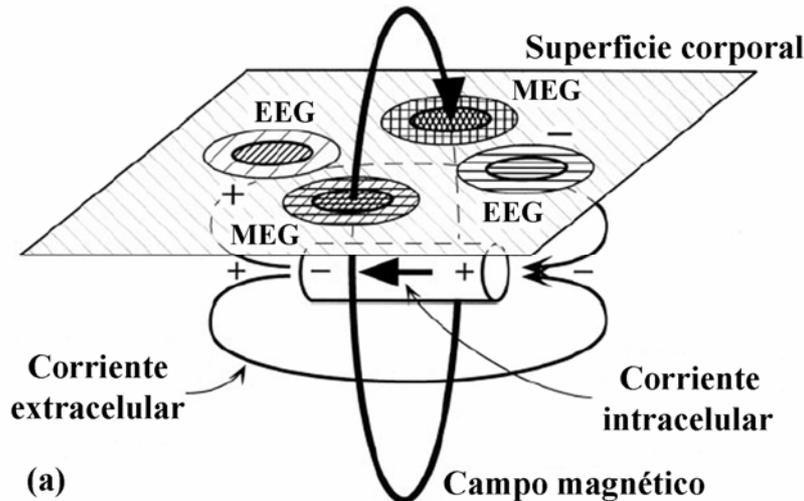


Figura 12. Relación entre el campo eléctrico y magnético de las señales EEG y MEG (Vrba & Robinson 2001).

El flujo de corriente dentro de una sola célula es demasiado pequeño como para producir campos magnéticos medibles fuera de la cabeza. Una neurona situada a 4 cm de la superficie craneal genera un campo magnético de 0.002 fT, demasiado pequeño para ser detectado en el exterior con los medios actuales (Maestú *et ál.* 1999). Para poder definir el mínimo dipolo detectable fuera de la cabeza, es necesario que se produzca la activación simultánea de al menos unas 10^4 neuronas (Maestú *et ál.* 1999; Vrba & Robinson 2001). La corriente dendrítica debido a la despolarización (o hiperpolarización) fluye aproximadamente perpendicular a la corteza cerebral. Sin embargo, tal y como se muestra en la Figura 13, la corteza está formada por numerosas cisuras y circunvoluciones cuya orientación es variable, por lo que dependiendo de donde ocurra la estimulación neuronal el flujo de corriente podrá presentar diversos ángulos respecto a la superficie de la cabeza. Dado que la gran mayoría de las neuronas se encuentran en las cisuras cerebrales (proporción 8:1), si se modela el cerebro como una esfera conductora uniforme entonces, debido a la simetría, sólo las corrientes tangenciales producirían campos fuera de la misma (Rampp & Stefan 2007; Vrba & Robinson 2001). Éstos serían captados por un sensor situado paralelamente a la superficie y por ello el registro MEG sería sensible fundamentalmente a las corrientes intracelulares, mientras que el EEG detectaría las corrientes de volumen y, en menor medida, las corrientes intracelulares (Maestú *et ál.* 1999; Rampp & Stefan 2007; Vrba & Robinson 2001). Los sistemas actuales de adquisición han conseguido resolver en gran medida el problema de detectar los dipolos orientados perpendicularmente a la

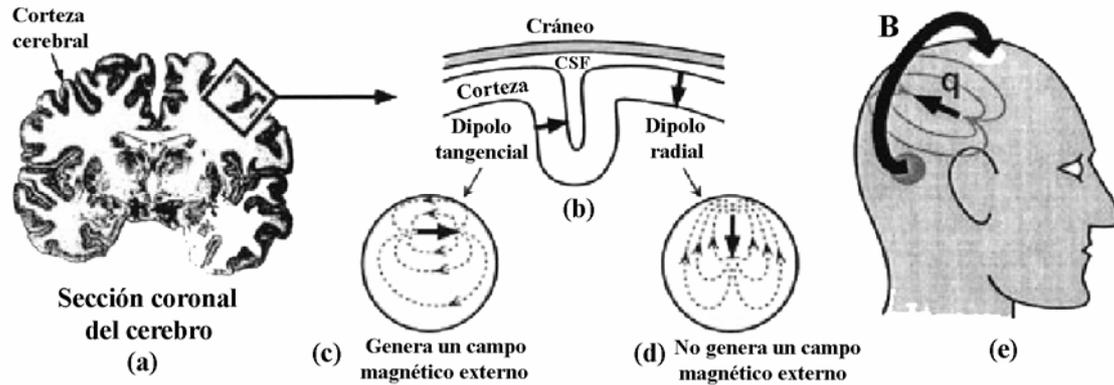


Figura 13. Origen de la señal MEG. (a) Sección coronal del cerebro humano. La corteza se corresponde con las zonas sombreadas del dibujo. Las corrientes primarias fluyen aproximadamente en dirección perpendicular a la corteza. (b) La corteza tiene numerosas cisuras y circunvoluciones que dan lugar a flujos de corriente que pueden orientarse tangencialmente o perpendicularmente, respecto a la superficie de la cabeza. (c) Las corrientes tangenciales producen campos magnéticos observables fuera de la cabeza. (d) Las corrientes radiales no generan campos magnéticos medibles fuera de la cabeza. (e) Los campos magnéticos debido a las fuentes corticales salen y entran en el cráneo (Vrba & Robinson 2001).

superficie al aumentar el número de sensores y modificar el ángulo de éstos respecto a la superficie.

4.3. Método de registro de la actividad magnética cerebral

Las medidas biomagnéticas abarcan un rango de frecuencia desde unos 10 mHz hasta 1 KHz, ya que por el momento son las que se pueden detectar de forma adecuada mediante SQUID (Vrba & Robinson 2001). En términos de la intensidad de campo magnético, B , en la actualidad es posible detectar entre 1 fT para señales procedentes de los nervios hasta 100 pT para señales cardíacas (Sternickel & Braginski 2006). Para apreciar cómo de pequeños son las señales biomagnéticas, se puede comparar con el campo magnético terrestre que es de unos 0.5 mT o con el ruido magnético urbano que varía entre 1 nT y 1 μ T. Debido a la enorme diferencia en órdenes de magnitud entre las señales de interés y el ruido, se requiere que los sistemas de registro sean muy poco sensibles al mismo (Vrba & Robinson 2001). En este sentido, hasta el momento la única tecnología capaz de captar dichas señales se basa en los materiales superconductores que a temperaturas cercanas al cero absoluto (4.2 K) se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Haciendo uso de estos materiales se construyen los SQUID, capaces de detectar pequeñas variaciones de campo magnético del orden de

10^{-13} T (Vrba & Robinson 2001). Es posible distinguir dos tipos de dispositivos SQUID en función de la temperatura crítica (T_c) a la que funcionan. Los SQUID de baja T_c son los que se refrigeran con Helio líquido y presentan un umbral de ruido o una resolución de campo magnético, B_N , entre 1 y $10 \text{ fT}\cdot\text{Hz}^{-1/2}$. Son los más utilizados hoy en día para el registro de campos biomagnéticos, cuando se precisa de la mayor sensibilidad posible. Por otro lado, en el caso de los SQUID de elevada T_c , B_N toma valores entre 10 y $100 \text{ fT}\cdot\text{Hz}^{-1/2}$, por que sólo son usados en aplicaciones muy concretas (Sternickel & Braginski 2006).

4.3.1. Eliminación del ruido magnético

Es necesario que los sistemas de registro sean muy poco sensibles al ruido, dada la gran diferencia en órdenes de magnitud respecto las señales biomagnéticas de interés (14 o 15 veces) (Vrba & Robinson 2001). Si bien los campos constantes pueden ser neutralizados con relativa facilidad, los campos variables producidos por vehículos, ascensores, tormentas magnéticas solares, redes de metro, etc., o por ondas electromagnéticas de radiofrecuencia de emisoras de radio, ordenadores o instrumentos de laboratorio pueden anular la señal en el momento de su adquisición (Vrba & Robinson 2001). La pequeña magnitud de los campos biomagnéticos queda patente en la Figura 14 donde se muestra la intensidad del campo magnético para diversas fuentes.

Básicamente hay tres tipos de aproximaciones para reducir la influencia de estas fuentes en el registro (Sternickel & Braginski, 2006; Vrba & Robinson 2001):

- Aislamiento electromagnético activo y pasivo.
- Gradiometría magnética.
- Filtrado, promediado y aplicación de modelos matemáticos para separar las señales originadas por las fuentes de interés de las que son ruido.

La primera solución se basa en emplazar los dispositivos de captación en salas libres de interferencias electromagnéticas externas. En este sentido, el aislamiento pasivo, típicamente en forma de salas aisladas magnéticamente, puede atenuar el ruido

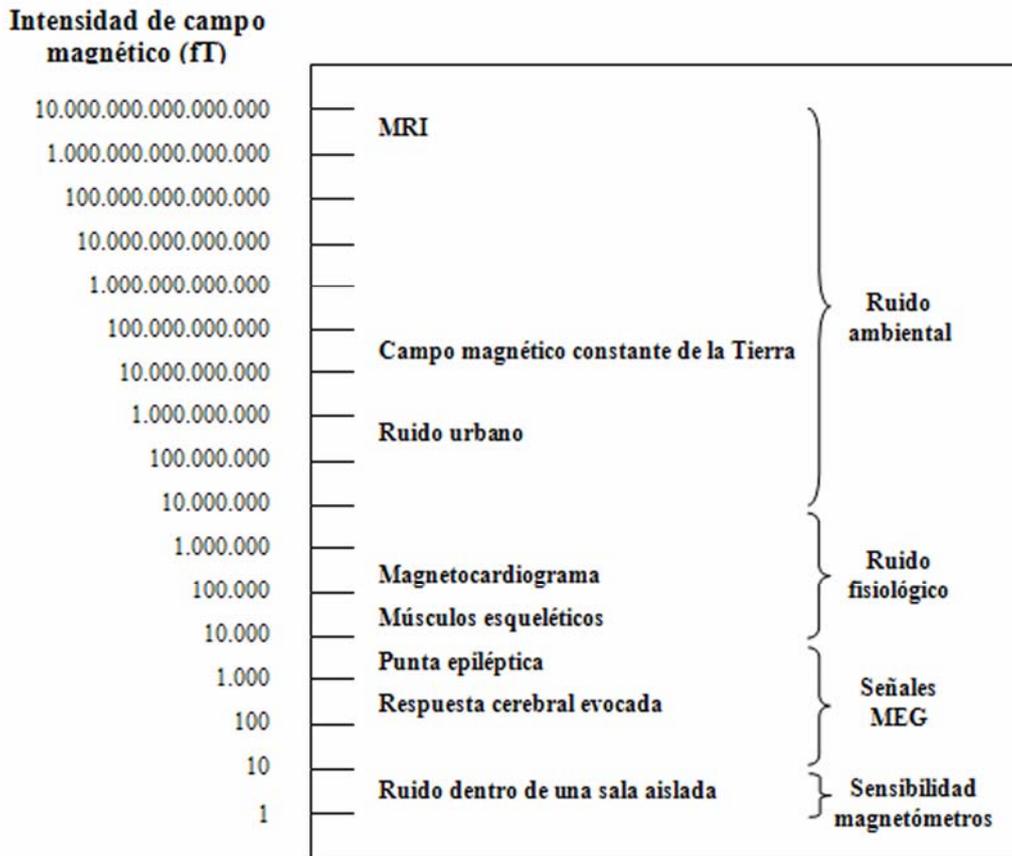


Figura 14. Escala con las distintas intensidades de los campos magnéticos de origen ambiental y biológico.

externo por un factor de 100 en torno a 0.1 Hz o de 10^5 alrededor de 100 Hz. Las paredes de estas salas suelen estar construidas con una o varias capas de μ -metal (una aleación de níquel y hierro con una elevada permeabilidad magnética) intercalado con láminas de aluminio de conductividad elevada (Sternickel & Braginski 2006; Vrba & Robinson 2001). A frecuencias bajas, la efectividad de este tipo de aislamiento puede mejorarse mediante aislamiento activo. Éste consiste en medir los campos ruidosos residuales con un detector magnético de referencia y contrarrestarlos con campos opuestos generados por bobinas de compensación y una circuitería adecuada de realimentación negativa (Sternickel & Braginski 2006).

Desafortunadamente, aunque moderadamente efectivas, las salas aisladas magnéticamente son muy caras y disminuyen la flexibilidad de uso de las técnicas de registro de la actividad biomagnética en un entorno clínico típico (Sternickel & Braginski 2006). Una solución potencial a este problema consistiría en la introducción de sistemas con aislamiento magnético local. No obstante, en la práctica este concepto

no es aplicable, dado que los pacientes suelen estar conectados a otros dispositivos móviles, pueden ser clínicamente inestables o sufrir claustrofobia. Por lo tanto, para aumentar su implantación en la práctica clínica diaria, los sistemas deberían proporcionar una alta relación señal a ruido con un aislamiento magnético mínimo o nulo (preferiblemente incorporado en las paredes de las salas de los hospitales para que sea invisible a los pacientes). Sin embargo, esto no es siempre posible cuando se miden los débiles campos biomagnéticos (Sternickel & Braginski 2006).

En segundo lugar, para evitar los ruidos magnéticos externos se emplean sistemas gradiométricos, consistentes en unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias que restan el campo magnético exógeno. Es posible diferenciar entre (Sternickel & Braginski 2006):

- Gradiómetros construidos mediante bobinas superconductoras. Pueden ser de primer, segundo u orden superior en función del número de anillos. La Figura 15 muestra varios ejemplos. Según su disposición espacial pueden adoptar una configuración axial/radial (mediante cables superconductores enrollados) o planar (fabricados por fotolitografía de estructuras superconductoras de múltiples capas). La línea de base de los gradiómetros planares es habitualmente más pequeña que la de los axiales. Por lo tanto, presentan más ventajas en medidas con mucho ruido ambiental, ya que pueden captar señales de un área mucho más pequeña. Se basan en que las corrientes inducidas en las bobinas conectadas tienen sentido opuesto y, por lo tanto, se contrarrestan. Los gradiómetros *hardware* de primer orden eliminan ruido distribuido homogéneamente en el espacio con un factor de atenuación entre 10^2 y 10^4 . Si además se añade una referencia electrónica este factor aumenta hasta 10^6 . El inconveniente de los mismos consiste en que no son capaces de eliminar gradientes de ruido.
- Gradiómetros electrónicos. Restan vía *hardware* las señales de dos o más magnetómetros separados entre sí. Esta solución ha sido empleada en sistemas con SQUID de alta T_c , ya que en la actualidad no existe la tecnología adecuada para construir gradiómetros de orden superior a uno con estos dispositivos.
- Gradiómetros *software* sintéticos de orden elevado. Utilizan frecuentemente múltiples sensores adicionales de referencia, que pueden ser o no los sensores

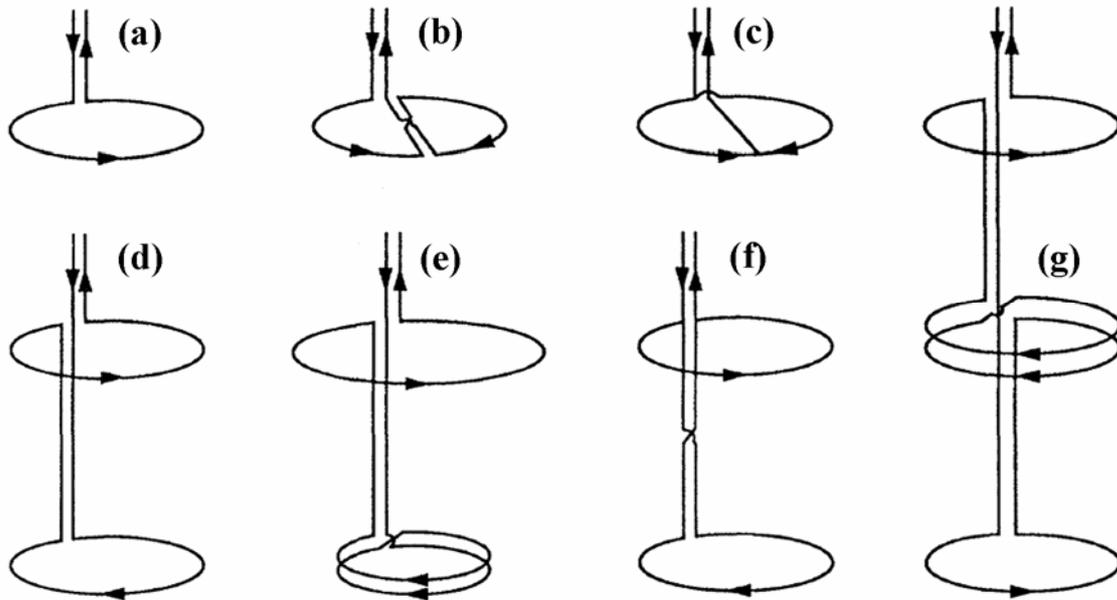


Figura 15. Varios tipos de transformadores de flujo. (a) Magnetómetro. (b) Gradiómetro planar en serie. (c) Gradiómetro planar en paralelo. (d) Gradiómetro axial simétrico en serie. (e) Gradiómetro axial asimétrico en serie. (f) Gradiómetro axial simétrico en paralelo. (g) Gradiómetro axial de segundo orden en serie. (Hämäläinen *et ál.* 1993)

MEG primarios. También permiten la configuración de distintos tipos de gradiómetros seleccionando sensores concretos entre todo el conjunto.

En relación con estas ideas, es posible distinguir entre gradiómetros “verdaderos” y adaptativos (Vrba & Robinson 2001). Estos últimos restan una combinación lineal de los sensores de referencia de los canales MEG primarios, de manera que los coeficientes de la combinación lineal son seleccionados para reducir los gradientes ruido ambiental. Los coeficientes pueden ser elegidos para imitar tanto a un componente de un gradiómetro de orden alto o en base a algún otro requisito (p. ej. minimizar el ruido). La ventaja de sintetizar gradiómetros de orden alto es que sus coeficientes son universales. Pueden ser inicialmente calculados y serían independientes del tipo de ruido o de la orientación del vaso contenedor criogénico. En contraste, los coeficientes determinados por cancelación de ruido adaptativa no son universales, ya que dependen del ruido concreto y de la orientación el vaso contenedor de la sustancia criogénica (Vrba & Robinson 2001). Todos los gradiómetros actúan como filtros espaciales que seleccionan preferentemente las fuentes de señal más cercanas. Por lo tanto, la medida conjunta de bioseñales, generadas simultáneamente en varias fuentes ubicadas en distintas posiciones respecto al sensor, puede estar distorsionada. Además, la distorsión aumenta conforme lo hace el orden del gradiómetro, por lo que la

comparación de los datos adquiridos mediante sistemas con distintas configuraciones de gradiómetros puede resultar complicada. Esto queda ilustrado en la Figura 16, donde se aprecia como varía el espectro de ruido de baja frecuencia, en función de la configuración empleada. Así, la cancelación total de ruido utilizando conjuntamente una sala aislada magnéticamente, con gradiómetros sintéticos de 3^{er} orden y un método de cancelación de ruido adaptativo supera en siete órdenes de magnitud a lo obtenido por un sistema que usa magnetómetros sin aislar (Sternickel & Braginski 2006).

En tercer lugar, una solución simple para eliminar el elevado ruido ambiente es el filtrado *hardware* y *software* que reduce el ancho de banda de la señal a la banda de interés. Sin embargo, el uso de filtros no-adaptativos no está exento de riesgo, ya que los filtros de ranura empleados para eliminar la componente de red generalmente también distorsionan la señal. Por otro lado, el promediado de la señal puede reducir de manera efectiva el ruido incorrelado. Este método es adecuado cuando se registran señales periódicas o fácilmente repetibles en lugar de eventos no periódicos. Más allá de estos dos sencillos métodos, también se emplean varios algoritmos matemáticos lineales y no-lineales para extraer la señal de interés. Para ello, se separan las señales originadas por distintas fuentes, entre las que se incluyen aquellas situadas dentro del mismo organismo (cerebro, corazón, pulmones, etc.). Ejemplos representativos de estos algoritmos son (Sternickel & Braginski 2006):

- Análisis de componentes principales (PCA, *Principal Component Analysis*), y su extensión, el análisis de componentes independientes (ICA, *Independent Component Analysis*).
- Separación en el espacio de señal (SSS, *Signal Space Separation*).
- Transformada *wavelet* (WT, *Wavelet Transform*).
- Clasificación de múltiples señales (MUSIC, *MUltiple SIgnal Classification*).
- Conformadores de haz, como p. ej. los magnetómetros de apertura sintética (SAM, *Synthetic Apertura Magnetometer*).

En la mayoría de los casos es necesario combinar como mínimo dos sistemas de cancelación de ruido para extraer señales útiles con una relación señal a ruido adecuada.

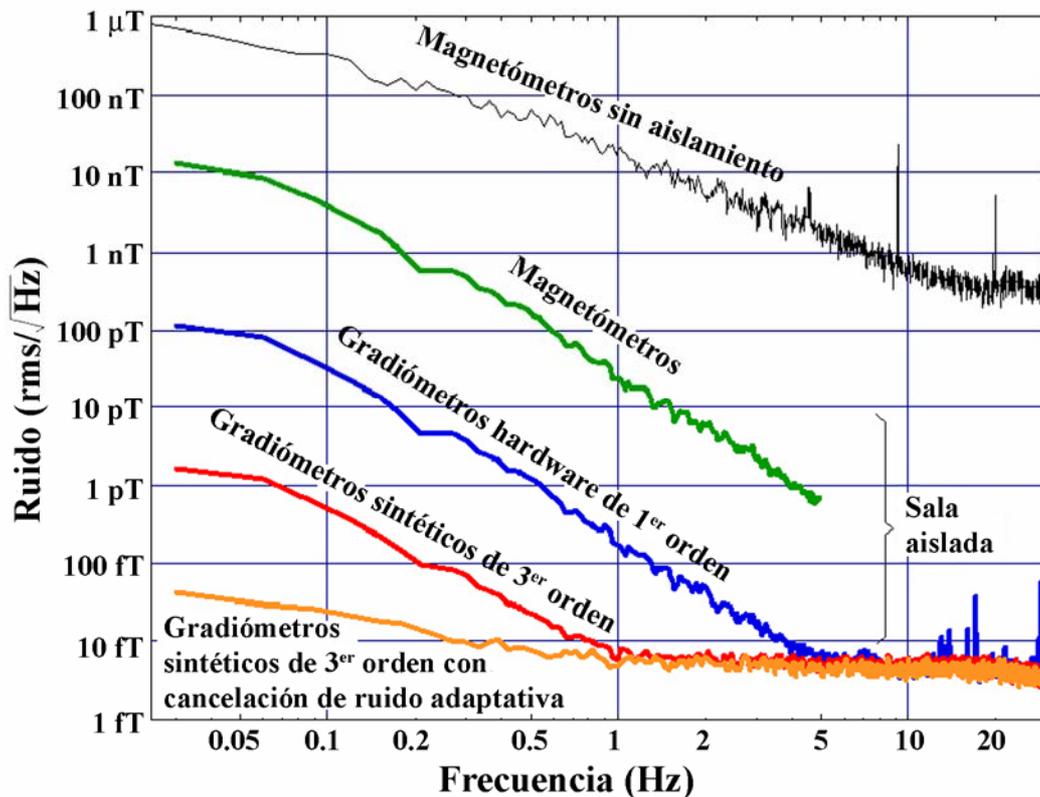


Figura 16. Reducción del ruido ambiental con una sala aislada magnéticamente, gradiómetros *hardware* y sintéticos. Como referencia se usa el nivel de ruido que presenta un magnetómetro sin aislar (Sternickel & Braginski 2006).

Si bien, la elección concreta de estos sistemas depende de la intensidad de la señal de interés, del ruido ambiental en el lugar de registro y de otras restricciones tales como la flexibilidad operacional requerida, el coste, etc.

4.3.2. Sistemas de registro de la actividad MEG

En relación con la idea final de la sección anterior, destaca que un sistema MEG típico requiere una compleja instalación. En las Figura 17 y 18 aparecen el diagrama de bloques de un sistema MEG típico y el esquema general de generación, adquisición y procesado. Dado que los SQUID funcionan a temperaturas cercanas al cero absoluto es necesario que se encuentren sumergidos sustancias criogénicas, tales como el helio o el nitrógeno líquidos. Para ello, se requiere un tanque especial montado en una estructura que permita moverlo para poder realizar registros con el paciente en decúbito o sentado.

Inicialmente, es necesario determinar la ubicación espacial de la cabeza del

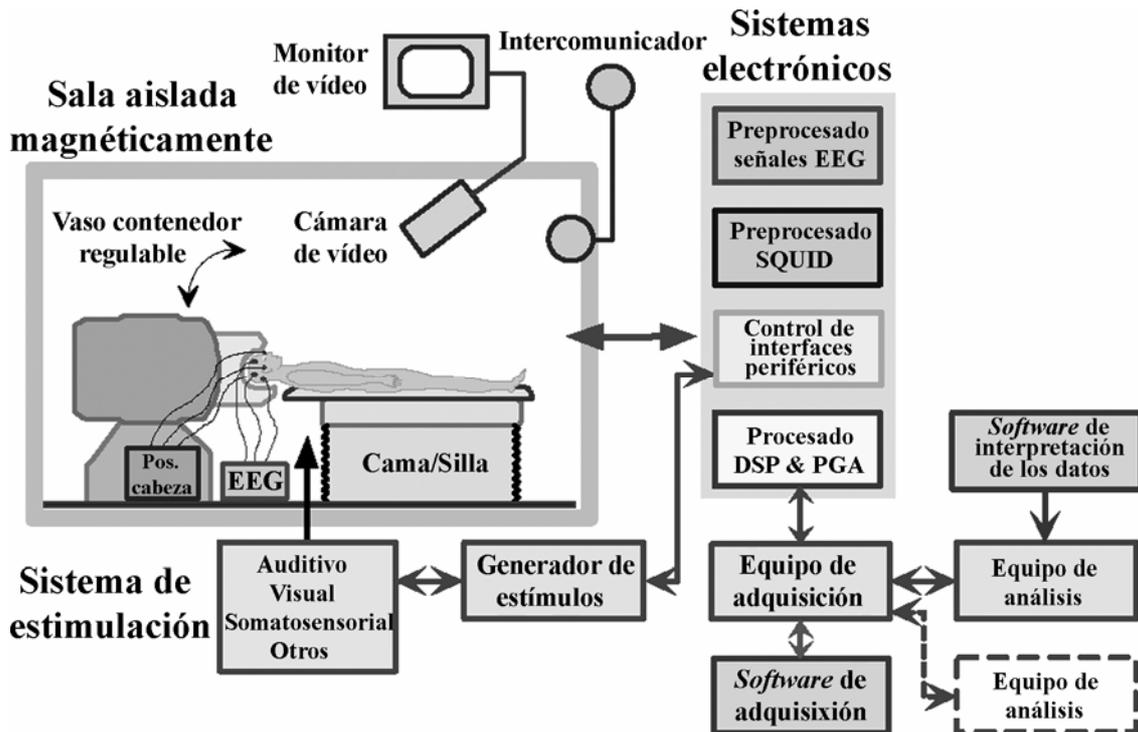


Figura 17. Esquema general de la generación, adquisición y procesamiento de las señales MEG (Vrba & Robinson 2001).

paciente para fijar los lugares exactos de registro y las orientaciones de los sensores respecto del cráneo. Para ello, se marcan varios puntos sobre los tres ejes del espacio mediante un sistema de bobinas situadas en punto concretos de la cabeza (nación, inión y antitrago de ambos lados) (Maestú *et ál.* 1999; Hari 2005). A continuación, se registra con un puntero la señal electromagnética de las bobinas para localizarlas espacialmente mediante un sistema *software* HPI (*Head Position Indicator*) (Maestú *et ál.* 1999; Hari 2005). El sujeto se sitúa entonces en una cama o silla ajustable que suele emplazarse en una sala aislada magnéticamente del exterior (Maestú *et ál.* 1999).

El siguiente paso consiste en cubrir parcialmente la cabeza con el casco de registro, sin que haya contacto directo con el cuero cabelludo del paciente. A diferencia de otras técnicas de estudio funcional del cerebro, la magnetoencefalografía permite realizar estimulación visual, auditiva, somatosensorial, etc., simultáneamente a la adquisición de la señal, pues los órganos sensoriales quedan fuera del dispositivo de registro (Maestú *et ál.* 1999). Una vez preparado el paciente, se registran las señales magnéticas generadas por el cerebro mediante el conjunto de gradiómetros distribuidos por la convexidad del casco. Las señales captadas por los transformadores de flujo se convierten en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor de los SQUID.

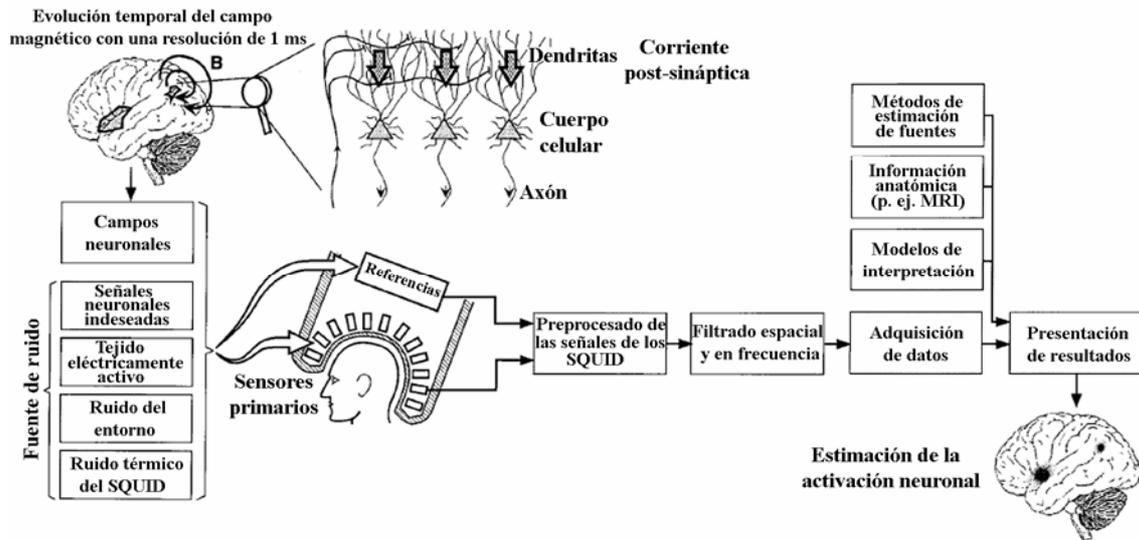


Figura 18. Diagrama de bloques de un sistema MEG típico (Sternickel & Braginski 2006).

Además, se suelen preprocesar para eliminar ruido y adaptar el ancho de banda de las mismas a las necesidades concretas de cada aplicación. Estas operaciones normalmente se complementan con una digitalización, amplificación y filtrado de las señales, para su posterior análisis. En aplicaciones concretas resulta útil la adquisición simultánea de la actividad EEG, o realizar los registros MEG tras someter al paciente a determinados estímulos. La instalación se completa con una vídeo-cámara y un intercomunicador para la observación y comunicación con el sujeto en la sala aislada magnéticamente.

Los datos registrados pueden analizarse en tiempo real o posteriormente una vez almacenados. Mediante *software* específico es posible seleccionar la frecuencia de muestreo, los filtros, el valor ideal de línea de base y los canales con los que trabajar. También es posible promediar en los estudios de campos evocados para obtener una mejor relación señal-ruido, comparar áreas cerebrales y estimar el origen de las señales. Asimismo, se pueden representar las activaciones significativas sobre una imagen ideal o sobre una imagen estructural del cerebro, obtenida por tomografía axial computerizada (CAT, *Computerized Axial Tomography*) o por MR (Maestú *et ál.* 1999).

4.4. Aplicaciones del biomagnetismo

El registro de los campos biomagnéticos, no sólo se ha empleado para estudiar los ritmos cerebrales. En la Tabla 1 aparecen los principales métodos biomagnéticos no-

invasivos que utilizan sistemas basados en SQUID. A continuación, se comentarán brevemente los métodos de registro y análisis de la actividad biomagnética usados actualmente en la práctica clínica o que muestran un potencial importante en un futuro próximo (Sternickel & Braginski 2006).

4.4.1. Magnetoencefalografía

Hasta ahora, la aplicación más extendida de la medida de los campos biomagnéticos ha sido la magnetoencefalografía, que implica la medida y análisis de los pequeños campos magnéticos emitidos por el cerebro. Esta técnica ha sido ampliamente aceptada en la investigación neurológica y psicológica como una herramienta de mapeado funcional, complementaria y superior al EEG. Su aceptación en la práctica clínica va en aumento, principalmente en la fase prequirúrgica para localizar y realizar el mapeado funcional de los focos epilépticos. Los resultados obtenidos se suelen superponer con imágenes anatómicas MRI. La implantación del registro de la actividad MEG en la práctica clínica es lenta, principalmente debido al alto coste de instalación del sistema completo, así como por los requisitos especiales que debe cumplir el lugar donde se ubique. En la mayoría de los estudios neurológicos y psicológicos se miden las respuestas cerebrales evocadas por estímulos externos somatosensoriales (auditivos, visuales, táctiles u olfativos). Las señales cerebrales correspondientes aparecen recogidas en la Tabla 1. Generalmente, las señales medibles provienen de la activación conjunta de columnas corticales formadas por unas 10^4 o 10^5 células neuronales.

Los primeros estudios MEG se dedicaron a investigar la localización de los focos epilépticos y a delimitar la actividad funcional en las zonas adyacentes, para provocar el mínimo impacto en las áreas cerebrales donde residen las funciones superiores tras su resolución quirúrgica. Según fue avanzando la técnica, el estudio de la actividad MEG en la epilepsia ha demostrado ser útil para localizar de forma precisa los focos epilépticos (Hari 2005) sin realizar activaciones innecesarias y no fisiológicas (p. ej. la privación del sueño) (Maestú *et ál.* 1999).

Objeto / Órgano estudiado	Método	Principio o tipo	Señal inducida por campos externos	Nivel de implementación	Rango útil de intensidad de la señal pT (10 ⁻¹² T)	Rango de frecuencia de la señal (Hz)	Señal eléctrica análoga
Cerebro	Magnetoencefalografía (MEG)	Imagen funcional mediante un conjunto de SQUID	No	Alto a nivel de investigación, en incremento a nivel clínico	0.1–10 (ritmo α) 10 ⁻² → 1 (respuesta)	0.1 → 100	Electroencefalograma (EEG)
Cerebro	Magnetometría cuasiestática (extensión de la MEG a señales de frecuencia muy baja)	MEG con modulación mecánica	No	En investigación, sin implementar	0.1–10 (ritmo α) 10 ⁻² → 1 (respuesta)	10 ⁻³ – 1	Ninguno en la práctica
Sistema neuronal	Magnetoneurografía (MNG)	Detección y mapeado del impulso neuronal estimulado	No	En fase de investigación, sin implementar	10 ⁻³ – 10 ⁻²	10 ² → 10 ³	Electroneurograma (ENG)
Corazón	Magnetocardiografía (MCG)	Imagen funcional mediante un conjunto de SQUID	No	Ensayos clínicos	1 – 100	0.01 → 100	Electrocardiograma (ECG)
Hígado	Susceptometría magnética (Detección cuantitativa de las reservas de hierro)	Susceptometría magnética por movimiento en el gradiente de campo	Si	Alto en la práctica clínica	0.1 – 10	10 (ancho de banda)	Ninguno
Pulmones	Magnetoneumografía	Detección de impurezas ferromagnéticas	Si	No utilizado en la actualidad	10 ² → 10 ³	0.1 – 10	Ninguno
Estómago	Magnetogastrografía (MGG)	Detección de campos de corrientes electrofisiológicas	No	En investigación, sin implementar	1 – 20	0.05	Electrogastrograma (EGG)
Intestino	Magnetoenterografía (MENGE)	Detección y mapeado de campos de corrientes electrofisiológicas	No (sí con biomarcadores)	En investigación, sin implementar	0.1 – 10	0.01 – 0.05 (más ancho con biomarcadores)	Electroenterograma (EEnG)
Mamas (cáncer)	Inmunoanálisis <i>in vivo</i>	Detección de marcadores magnéticos	Si	En investigación, sin implementar	10 ⁻² – 10	0.1 – 10	Ninguno
Ninguno	Inmunoanálisis <i>in vitro</i>	Detección de marcadores magnéticos	Si	En investigación, sin implementar	10 ⁻³ – 1	10 ⁻³ – 10 ³	Ninguno
Múltiples	Imagen por resonancia magnética de campo pequeño (LFMRI)	Imágenes anatómicas	Si	En investigación, sin implementar	10 ⁻³ – 1	Rango de 10 ³	Ninguno

Tabla 1. Métodos biomagnéticos no-invasivos que utilizan SQUID (Sternickel & Braginski 2006).

A su vez permite identificar tanto la actividad interictal como el inicio de la actividad ictal. Dada su facilidad de uso, resulta adecuada para valorar la evolución del paciente a lo largo de varias sesiones, ya que no es necesario volver a colocar los electrodos en cada registro. En este sentido, permite realizar un seguimiento farmacológico y observar los efectos tóxicos y cognitivos de la medicación antiepiléptica (Maestú *et ál.* 1999).

Por otro lado, el análisis de las señales MEG también se ha utilizado en la valoración de pacientes con enfermedad cerebrovascular para complementar el diagnóstico y seleccionar los pacientes que se van a beneficiar de estudios más agresivos y caros. Así, se ha estudiado la aparición de actividad magnética anormal de baja frecuencia (ALFMA, *Abnormal Low Frequency Magnetic Activity*) entre 2 y 3 Hz en el área cortical. Ésta suele generarse en los tejidos circundantes a la lesión y permite detectar el área de penumbra isquémica y el tamaño del infarto (Hari 2005). La actividad ALFMA aparece tanto en el ictus establecido (se manifiesta en un 50% de los infartos subcorticales y en un 80% de los corticales) como en los accidentes isquémicos transitorios, incluso varios días después de la desaparición de los síntomas (Maestú *et ál.* 1999). La MEG también resulta adecuada para estudiar el flujo cerebral en migrañas y otras patologías relacionadas. La depresión cortical difusa ha sido sugerida como la base neurofisiológica de la migraña con aura. En este sentido, se ha propuesto que la depresión cortical difusa durante la fase inicial de la migraña puede ser detectada con los registros MEG (Hari 2005). También es posible estudiar el flujo dinámico en situaciones normales y patológicas mediante marcadores magnéticos. En la encefalitis por herpes simple han sido identificadas fuentes de ondas anormales MEG en los lóbulos temporales. Futuros estudios podrían ayudar a evaluar los lugares y la extensión de las áreas funcionales del cerebro dañadas en pacientes con postencefalitis (Hari 2005).

La alta resolución espacial y la elevada sensibilidad de la magnetoencefalografía para localizar zonas de tejido anómalo, ha potenciado su aplicación en el estudio de los tumores y de las masas intracraneales. Las señales MEG permiten delimitar con alta precisión el borde de la lesión mediante los ritmos ALFMA generados en la zona de transición entre el tejido normal y el anómalo. Esta característica ha extendido el uso de los registros MEG a la determinación de las zonas somatosensoriales, e incluso de las

áreas motoras y del lenguaje, de manera que se minimicen los efectos quirúrgicos en lesiones hasta ahora no tratables debido a los daños generados por la cirugía (p. ej. afasia, hemiplejia, etc.) (Maestú *et ál.* 1999). El estudio de los ritmos ALFMA resulta también útil para valorar traumatismos craneales moderados o leves, ya que su aparición guarda relación con la disfunción clínica, mientras que su persistencia se correlaciona con el pronóstico. Finalmente, la actividad ALFMA, junto con otras actividades anómalas, también se manifiesta en enfermedades psiquiátricas (Maestú *et ál.* 1999). Los pacientes con lipofuscinosis neuronal ceroida infantil tienen un registro MEG plano, lo cual indica una ausencia total de actividad cortical. Los cerebros de pacientes con esta enfermedad muestran una pérdida neuronal casi total y una fuerte gliosis. Por lo tanto, la actividad MEG plana también apunta a que las células gliales aportan una contribución insignificante a la generación de las señales MEG en ausencia de actividad neuronal (Hari 2005).

Además de la medición de los campos magnéticos espontáneos, los registros MEG también permiten estudiar la actividad magnética evocada mediante estímulos somatosensoriales, visuales, auditivos y al realizar todo tipo de tareas (cognitivas, motrices, etc.) (Hari 2005). En el caso de los campos evocados somatosensoriales el análisis de la actividad MEG ha demostrado ser útil para explorar las áreas somatosensoriales primaria y secundaria, así como determinar su exacta localización. También permite caracterizar el procesamiento normal de la señal. Para ello, se han llevado a cabo estudios que demuestran la existencia de una respuesta ipsilateral del área somatosensorial secundaria tras la estimulación somatosensorial contralateral, lo cual sugiere la participación de la misma en la integración sensorial. De forma complementaria, los registros MEG se han empleado en el estudio del procesamiento anormal de la señal, pues permite el estudio clínico y fisiopatológico tanto de las enfermedades neurológicas como de las respuestas anómalas obtenidas en los estudios en pacientes con enfermedades desmielinizantes (Maestú *et ál.* 1999). En estudios de plasticidad neuronal, la magnetoencefalografía ha demostrado su utilidad para detectar el aumento de tamaño de dicha área en pacientes con amputaciones, así como antes y después de cirugía reparadora en pacientes con sindactilia. También se emplea para determinar la reorganización de la misma en neonatos, tras la oclusión de la arteria cerebral media izquierda. Por otro lado, el análisis de los campos magnéticos evocados se ha aplicado en estudios de la vía del dolor y en la enfermedad de Parkinson, donde el

episodio de temblor se pone de manifiesto por una alteración de los campos evocados motores de larga latencia. En este sentido, ha sido observada una fuerte coherencia en el temblor de reposo parkinsoniano de 3 a 6 Hz entre la actividad oscilatoria MEG en las cortezas promotora y somatosensorial y la actividad muscular. De esta manera, se ha sugerido que el temblor parkinsoniano activa los mecanismos corticales que normalmente producen los movimientos alternativos rápidos (Hari 2005). También se ha demostrado que existe cierta coherencia entre el temblor parkinsoniano entre 4 y 6 Hz y la actividad de varias áreas cerebrales (Hari 2005). En otro orden de cosas, resulta de interés la posibilidad de obtener la señal MEG de estructuras profundas, tales como el hipocampo, tálamo e hipotálamo, cuyos campos magnéticos somatosensoriales evocados de larga latencia se asemejan al recogido mediante electrodos corticales (Maestú *et ál.* 1999).

En relación a los equipos MEG comerciales actuales, suelen cubrir toda la corteza cerebral mediante un número elevado de SQUID que miden localmente las componentes de campo magnético radial del cerebro. Los SQUID se disponen en contenedores criogénicos con forma de casco de manera que el cráneo quede cubierto. El número típico de sensores oscila entre 120 y 300 y tiende a ser cada vez mayor en los nuevos sistemas. La sensibilidad intrínseca de los sensores, B_N , es típicamente de unos pocos $\text{fT}\cdot\text{Hz}^{-1/2}$. Si se combina un sistema MEG formado por gradiómetros de orden alto, *software* de cancelación de ruido o un filtrado espacial, y una sala aislada magnéticamente, la sensibilidad del sistema se mantiene aproximadamente constante en el ancho de banda de las señales. De forma simultánea a la adquisición de las señales MEG, típicamente también se registran simultáneamente un elevado número de canales EEG. En cuanto a la posición de los pacientes durante el registro, la mayoría de los sistemas permiten que estos puedan estar sentados o en decúbito.

4.4.2. Magnetocardiografía

La magnetocardiografía (MCG) implica la medida y análisis de los campos magnéticos debidos a la actividad electrofisiológica del corazón. En contraste con la magnetoencefalografía, esta técnica se ha empezado a utilizar recientemente de forma extensiva y a nivel de investigación en Europa y los Estados Unidos. Su aceptación final

en la práctica clínica es muy probable, pero en la actualidad todavía se encuentra en fase de investigación. Entre los principales obstáculos para la implantación de la MCG, se cuentan la aparición de otras técnicas novedosas como la MRI cardíaca, la exigente “barrera criogénica”, el elevado coste de instalación (aunque mucho menor que el que conlleva la MRI cardíaca) y cierto recelo de los cardiólogos por su preferencia por las imágenes anatómicas. A pesar de estos inconvenientes, en caso de que se produjera una amplia aceptación e implantación de la MCG, su impacto socio-económico sería mayor que el de cualquiera de los otros métodos biomagnéticos. Esto se debe a que la MCG ofrece una prueba completamente no-invasiva, rápida y útil para la mayoría de las dolencias cardíacas. También es adecuada para realizar una detección selectiva de la población, así como para monitorizar de forma no-invasiva los tratamientos prescritos. La mayoría de los estudios clínicos actuales se centran en varios aspectos de coronariopatía isquémica, aunque también existe cierto interés en el diagnóstico de arritmias.

De forma análoga a la MEG, sólo es detectable la actividad conjunta de un número elevado de neuronas. El análogo eléctrico del mapeado MCG es el mapeado de potenciales en la superficie corporal (BSPM, *Body Surface Potencial Mapping*) con múltiples canales (32 o más), en lugar del electrocardiograma (ECG) estándar de 12 canales. El trazado temporal de la MCG es muy parecido al del ECG. Sin embargo, la MCG puede detectar fuentes locales en el corazón, que son eléctricamente silenciosas y no detectables por el ECG. La importancia de tales fuentes en el diagnóstico de enfermedades está siendo estudiada en la actualidad. Hay que puntualizar que se pueden producir desviaciones en la ortogonalidad, generalmente válida, del campo eléctrico y magnético debido a la anisotropía en la conductividad del miocardio. Este hecho puede contribuir a que no sean equivalentes la MCG y el BSPM. Actualmente, la representación típica de la señal para el diagnóstico es un mapa bidimensional instantáneo de la intensidad de campo magnético, así como de su evolución temporal durante el ciclo cardíaco o una parte del mismo. En casos donde el campo magnético viene representado por un dipolo magnético o uno de corriente equivalente, su evolución temporal y sus desviaciones del patrón normal son típicamente cuantificadas para la caracterización y clasificación de la enfermedad.

En la actualidad existen sólo unos pocos sistemas MCG en ambientes aislados, o

no, magnéticamente. La mayoría de ellos se pueden considerar prototipos. Suponiendo que la calidad de los datos no se ve afectada en los sistemas no aislados, es obvia la ventaja de los mismos en la rutina clínica. La principal diferencia respecto a los sistemas MEG consiste en la configuración planar o quasi-planar del conjunto de sensores, así como en el menor número de los mismos, que suele estar entre 50 y 100. También existen sistemas con un menor número de canales, especialmente en sistemas que operan en una sala sin aislamiento magnético. Generalmente, junto con el MCG se suelen registrar simultáneamente 3 canales de ECG, aunque los sistemas actuales también permiten 12 canales de ECG o BSPM.

4.4.3. Susceptometría magnética

La susceptometría magnética del hígado (LS, *Liver Susceptometry*) consiste en una evaluación integral de las reservas de hierro en este órgano. En la práctica clínica sólo es posible la determinación del exceso de hierro, ya que las pequeñas señales que indican insuficiencia de hierro en pacientes con anemia tienden a ser enmascaradas por las variaciones fisiológicas y ambientales. Esta técnica fue introducida a principios de 1980 y todavía hoy resulta sumamente útil. Aunque la sensibilidad que se indica en la Tabla 1 (cerca de $100 \text{ fT}\cdot\text{Hz}^{-1/2}$) en teoría puede determinar $10 \mu\text{g}$ de hierro por gramo de hígado, estas variaciones pueden corresponder a más de $300 \mu\text{g/g}$. El hígado de sujetos normales contiene entre 50 y $500 \mu\text{g/g}$, mientras que la sobrecarga de hierro patológica puede ser mayor de $5000 \mu\text{g/g}$. La LS es actualmente utilizada con el objetivo de reemplazar a la biopsia que debe realizarse periódicamente cuando se monitoriza la terapia farmacológica para reducir las reservas de hierro en pacientes con β -talasemia y enfermedad drepanocítica. Una ventaja adicional sobre la biopsia es que proporciona resultados no afectados por las fluctuaciones locales de hierro en el hígado. Existen buenas perspectivas para extender el uso de la LS a la detección temprana de hemocromatosis genética, antes de que se convierta en sintomática y sea difícil de tratar (Sternickel & Braginski 2006).

En la Figura 19 aparece el dispositivo de registro para la LS. La susceptibilidad magnética se determina encima del área del hígado dentro de un gradiente de campo

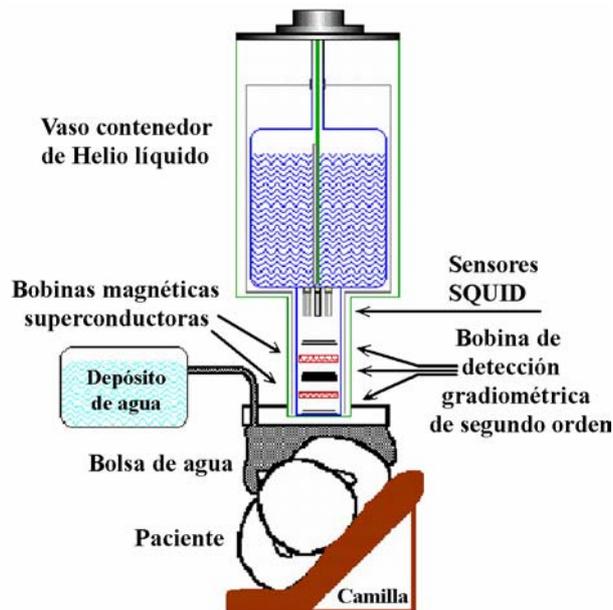


Figura 19. Esquema con los principales componentes de un susceptómetro hepático (Sternickel & Braginski 2006).

magnético estable en un rango de unos pocos miliTesla, generado por un imán superconductor. Mientras se realiza la medida la distancia entre el hígado y el sensor, se cambia repetidamente de forma controlada, para lo cual se modifica la posición de la cama donde yace el paciente. Los cambios de flujo registrados se determinan y se promedian. El espacio entre el vaso contenedor criogénico y el cuerpo del paciente se rellena con una bolsa de agua flexible, que estimula el tejido diamagnético del cuerpo.

4.4.4. Imagen por resonancia magnética de campo pequeño

La frecuencia angular de la resonancia magnética en un campo magnético B_0 viene dada por la relación de Larmor: $\omega_0 = \gamma B_0$, donde γ es el radio giromagnético. Para los protones, $\omega_0 / 2\pi B_0 = 42.58$ MHz/T. En la práctica clínica, las imágenes anatómicas por protones se realizan con grandes campos estáticos, típicamente $B_0 = 1.5 - 4$ T, de forma que las señales MRI detectadas se encuentran en el rango de radiofrecuencia. En presencia de campos muy pequeños, las señales resultantes son de muy baja frecuencia y pueden ser detectadas mediante SQUID (Sternickel & Braginski 2006).

El contraste que se obtiene en las imágenes empleando un campo pequeño, no es tan bueno como cuando se aplica un campo intenso. Sin embargo, puede ser suficiente

para algunas tareas diagnósticas. La imagen por resonancia magnética de campo pequeño (LFMRI, *Low-Field Magnetic Resonance Imaging*) puede ser adecuada para obtener imágenes de pequeñas partes del cuerpo como las extremidades, cabeza, corazón, etc., en lugar de representaciones del cuerpo entero. Se han llevado a cabo estudios para conseguir imágenes de tumores *in vivo*, de manera que se espera que en el futuro esta técnica pueda permitir una detección selectiva de p. ej. cáncer de mama o de próstata. Además, la LFMRI permite obtener imágenes en presencia de implantes metálicos, lo cual es imposible con MRI de campo intenso.

De particular interés es la posibilidad de combinar imágenes funcionales y anatómicas en una secuencia de medidas mediante el mismo sistema de sensores. En este sentido, se han iniciado trabajos para combinar el registro de la actividad MEG con la MRI. También las señales MCG y NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) podrían ser detectadas con la misma instrumentación. Esta fusión de técnicas puede mejorar notablemente la precisión en la localización funcional y contribuir a la extensión de técnicas como la magnetoencefalografía y la MCG.

4.4.5. Comparación con las técnicas de análisis funcional de la actividad cerebral

Al comparar la magnetoencefalografía con otras técnicas de registro de la actividad neuronal, no sólo se deben analizar como competidoras, sino que también pueden actuar como métodos complementarios en ciertos aspectos. La Figura 20 recoge un diagrama con las técnicas de análisis funcional de la actividad cerebral clasificadas en términos de su resolución temporal y espacial. En este sentido, en el estudio funcional de la actividad cerebral se distingue entre los siguientes tipos de tecnologías (Maestú *et ál.* 1999):

- Técnicas que emplean la radiación procedente de partículas o radionucleidos: tomografía por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) y tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*).
- Técnicas que registran la señal de las fuentes electromagnéticas.

- Métodos que utilizan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen: imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*) y espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*).
- Métodos que recogen la actividad electromagnética emitida por el propio cerebro: electroencefalografía convencional, electrocorticografía (ECoG), estereoelectroencefalografía (SEEG) y magnetoencefalografía.

En relación a la SPECT y la PET ambas cuentan con la limitación de que no es posible repetir los estudios cuantas veces se quiera, debido al efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Además es preciso utilizar compuestos radioactivos o energéticamente excitados. Por lo tanto, se limita el uso de dicho material al período de semidesintegración que ha de ser corto por razones de seguridad. Otro inconveniente viene dado por la escasa resolución temporal y, en el caso de la SPECT, también espacial. Además, la PET requiere un elevado coste

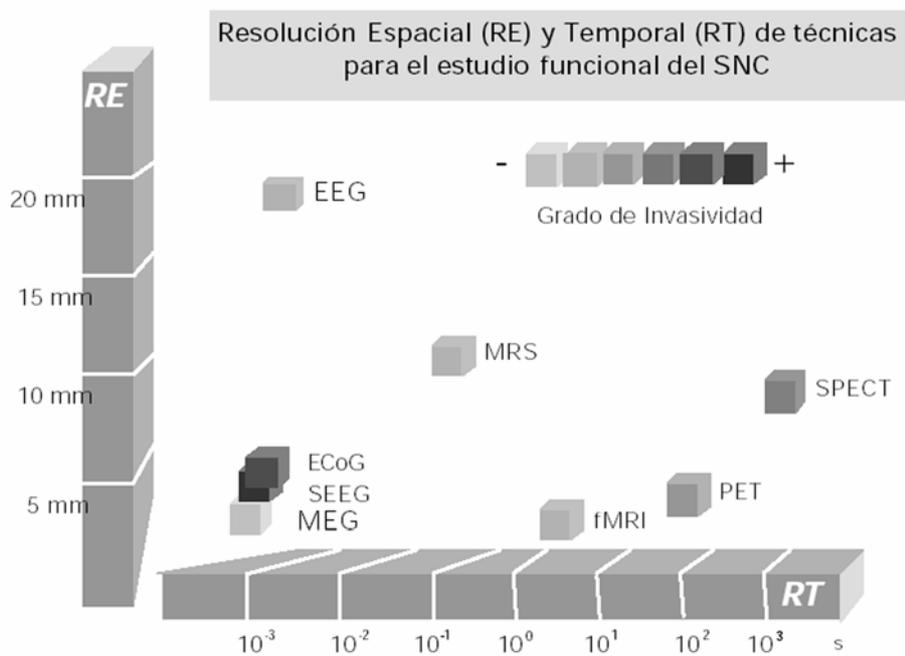


Figura 20. Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú *et ál.* 1999).

de mantenimiento e instalación.

La fMRI y la MRS tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos muy intensos (del orden de 20 a 80000 veces el campo magnético terrestre en función del aparato), cuyo efecto sobre el cuerpo humano no está del todo definido. En el caso de la MRS la resolución temporal y espacial no es muy alta, además es una técnica que está todavía en desarrollo. Al igual que ocurre con la SPECT y la PET, la fMRI y la MRS no miden directamente la activación neuronal, sino que registran los cambios vasculares y metabólicos que se supone que genera ésta. Por ello, existe cierto retraso entre la activación neuronal y los cambios metabólicos o de flujo suficientemente intensos para ser medidos. A este hecho hay que añadir que la autorregulación cerebral es compleja y en ciertas enfermedades puede estar alterada, lo cual daría lugar a errores en las mediciones.

En relación a las técnicas que registran directamente la actividad generada por las fuentes electromagnéticas, tienen la ventaja de ser absolutamente inocuas, ya que sólo recogen las señales que genera el cerebro. Por otro lado, son las únicas que miden la actividad neuronal directamente y no en función de fenómenos secundarios como el metabolismo o el flujo. Además, ofrecen la mejor resolución temporal y, en el caso de la ECoG, la SEEG y la magnetoencefalografía, también alcanzan una elevada resolución espacial. El EEG convencional es el que ofrece la peor resolución espacial, mientras que su resolución temporal sólo es ligeramente inferior. Esto se debe a que la corriente eléctrica tiene que atravesar estructuras que actúan como resistencias (meninges, líquido cefalorraquídeo, cráneo, etc.), dando lugar a la pérdida y desviación de la señal. Tanto la ECoG como la SEEG son las más invasivas, ya que requieren cirugía para implantar los electrodos y, en ocasiones, la realización de registros de varios días de duración con el aumento de la morbi-mortalidad.

La magnetoencefalografía ofrece una mejor resolución espacial que la electroencefalografía. Además posee una mayor sensibilidad para captar la señal, ya que los campos magnéticos no se ven distorsionados al pasar a través de los tejidos, puesto que su permeabilidad magnética es igual a la del aire. Aparte de la resolución espacial y temporal, otra ventaja respecto a la electroencefalografía es su mayor facilidad de uso. Dado que este sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre la cabeza, no necesita

elaborar montajes diferentes. La magnetoencefalografía muestra una resolución temporo-espacial y una sensibilidad para detectar la señal similar a la SEEG y a la ECoG. También presenta ventajas en su aplicación al diagnóstico, seguimiento y pronóstico de enfermedades. Entre sus inconvenientes, destaca la necesidad de tener que realizar los registros en una habitación especial que tenga un ambiente aislado del ruido magnético externo. Dentro de la misma no puede haber ningún material que cause inducción electromagnética. Por otro lado, se está trabajando en el desarrollo de superconductores de alta temperatura que posibiliten la reducción del equipo, en particular del vaso contenedor de la sustancia criogénica. Con la incorporación de los nuevos avances en estos dos aspectos, se espera que el registro de la actividad MEG se convierta en una herramienta más manejable y, por lo tanto, con una mayor difusión en el ámbito médico.

4.5. Características de las señales analizadas

La presente Tesis Doctoral se ha centrado en el análisis de la actividad MEG espontánea de sujetos de control y de pacientes a los que se ha diagnosticado de EA probable. En los siguientes apartados se comentará cómo se llevó a cabo el diagnóstico de los enfermos, cuáles son los datos sociodemográficos de ambos grupos, la características de los registros MEG y el preprocesado de los mismos, para limitar su contenido espectral y eliminar los artefactos presentes.

4.5.1. Diagnóstico de los sujetos analizados y datos sociodemográficos

La población analizada estaba compuesta por 20 enfermos de EA probable y 21 sujetos sanos de edad avanzada. Los datos sociodemográficos aparecen en la Tabla 2. Para excluir otras causas de demencia y otras patologías neuropsiquiátricas, se estudiaron sus historiales médicos y se realizaron exámenes neurológicos, psiquiátricos y psicológicos. Todos los enfermos cumplían los criterios para un diagnóstico de EA probable, según las recomendaciones del NINCDS-ADRDA (McKhann *et ál.* 1984). Los pacientes procedían de AFAL de Madrid, mientras que los sujetos de control son

reclutados entre voluntarios sanos de edad elevada de la Unidad de Geriátrica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Para evaluar el déficit cognitivo se empleó el tests MMSE (Folstein *et ál.* 1975) en su versión española (Lobo *et ál.* 1979), mientras que el deterioro funcional se evaluó con el test FAST (*Functional Assessment Staging*) (Reisberg 1988). Finalmente, el diagnóstico fue complementado por una serie de evaluaciones adicionales:

- Análisis de sangre. Evaluación hematológica de las hormonas tiroideas, del ácido fólico, de la vitamina B12, de la creatina, de la glucosa, del fósforo y del potasio. Estudio del proteinograma, de la bilirrubina, de la fosfatasa alcalina, de las transaminasas en plasma y de los marcadores tumorales séricos.
- Pruebas de neuroimagen. SPECT y MRI.
- Evaluación neuropsicológica. Realización del test WMS (*Wechsler Memory Scale*) en su versión española, así como de los tests de Stroop, BADS (*Behavioral Assessment of Disexecutive Syndrome*) y BNT (*Boston Naming Test*). Este último en su versión española.

Ninguno de los sujetos padecía cualquier tipo de enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica que pudiera influir en los registros MEG, ni tomaban

Enfermos de Alzheimer					Sujetos de control				
Identificador	Edad	MMSE	FAST	Sexo	Identificador	Edad	MMSE	FAST	Sexo
Alz-1	71	15	4	M	Con-1	68	30	2	M
Alz-2	67	12	4	V	Con-2	61	29	2	M
Alz-3	56	14	4	M	Con-3	70	30	2	M
Alz-4	64	15	4	M	Con-4	64	30	1	M
Alz-5	59	20	4	M	Con-5	60	30	1	V
Alz-6	60	16	4	V	Con-6	63	30	1	M
Alz-7	72	15	4	M	Con-7	73	29	1	V
Alz-8	71	15	4	M	Con-8	69	29	1	M
Alz-9	75	22	4	M	Con-9	56	27	2	M
Alz-10	82	21	4	M	Con-10	79	29	2	V
Alz-11	72	17	4	M	Con-11	79	30	2	V
Alz-12	80	24	4	V	Con-12	75	29	2	M
Alz-13	83	10	5	V	Con-13	67	29	2	V
Alz-14	77	21	4	M	Con-14	68	29	2	M
Alz-15	82	19	4	V	Con-15	84	29	2	V
Alz-16	83	20	4	M	Con-16	68	27	2	M
Alz-17	73	23	4	M	Con-17	73	30	2	V
Alz-18	79	19	4	V	Con-18	71	29	1	M
Alz-19	83	16	4	V	Con-19	74	30	2	V
Alz-20	72	23	3	M	Con-20	78	27	2	V
					Con-21	76	29	2	M
Media \pm SD	73.1 \pm 8.7	17.9 \pm 3.9	4.0 \pm 0.3		Media \pm SD	70.3 \pm 7.1	29.1 \pm 1.0	1.7 \pm 0.5	

Tabla 2. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.

medicaciones que pudieran alterar la actividad electromagnética cerebral. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias significativas en la edad media de ambos grupos ($p > 0.05$, test U de Mann-Whitney). Además, todos los controles y los cuidadores de los pacientes dieron consentimiento firmado para participar en el estudio que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

4.5.2. Características de los registros MEG y preprocesado

Las señales MEG fueron registradas bajo la supervisión del Doctor Alberto Fernández Lucas con un magnetómetro de 148 canales MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging, situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Con el fin de minimizar la presencia de artefactos ruidosos en la actividad MEG espontánea, los registros se realizaron con todos los sujetos tumbados en una camilla, despiertos, en reposo y quietos. Además, la señal se adquirió con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos debidos a movimiento ocular.

La frecuencia de muestreo empleada en el registro fue de 678.17 Hz. Inicialmente, se aplicó un filtro *hardware* paso-banda entre 0.1 y 200 Hz, además de un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica. De esta forma, se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea. Cada registro MEG se submuestreó por un factor 4 para reducir la longitud de los datos. A continuación, se almacenaron en archivos ASCII para su posterior análisis. En la Figura 21 se muestra el diagrama con los canales MEG agrupados en cinco zonas (anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior).

Los datos se organizaron en segmentos de 10 s (1696 muestras), libres de artefactos. En concreto se seleccionaron 26 ± 5 (Media \pm SD, Desviación estándar) fragmentos para cada canal y sujeto. En general los enfermos de Alzheimer mostraron un mayor grado de desasosiego y agitación que los controles. Por lo tanto, se excluyeron del análisis un mayor número de segmentos en el grupo de los enfermos que en los controles. Antes de realizar el análisis de los datos con los métodos tiempo-frecuencia, todos los registros de MEG se procesaron con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso-banda de orden 560 con frecuencias de corte 0.5 Hz y 70 Hz. En la

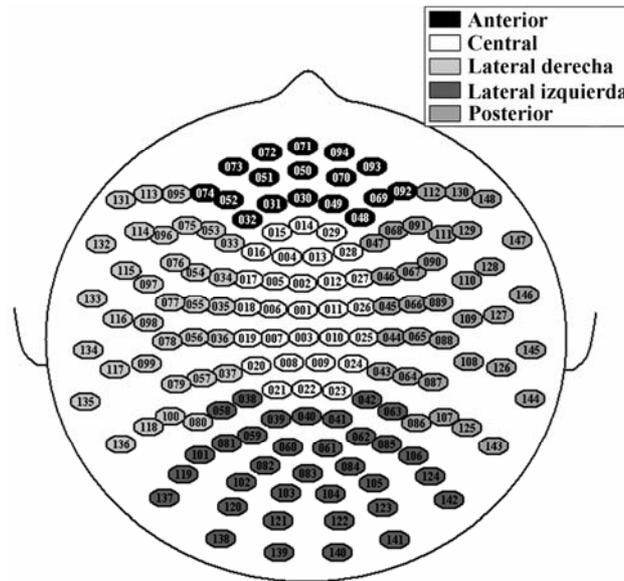


Figura 21. Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 zonas: anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior.

Figura 22 aparecen representadas sus respuestas en amplitud y en fase.

La elección de este filtro paso-banda se realizó para obtener una respuesta en las frecuencias de corte abrupta, así como para que el coste computacional no fuera muy elevado. El orden del filtro se eligió según los requisitos de Matlab[®], ya que la longitud de los segmentos filtrados debe de ser al menos tres veces mayor que el orden del filtro. En cuanto a las frecuencias de corte, su elección se basó en el compromiso de mantener la mayor cantidad de información espectral posible y a la vez minimizar la presencia de artefactos. En este sentido, estudios MEG previos ha utilizados filtros paso-banda con frecuencias de corte inferiores de unos 0.5 Hz, para eliminar los artefactos oculográficos y conservar la banda delta (Babiloni *et ál* 2005; Berendse *et ál.* 2000; Fernández *et ál.* 2006a, b; Franciotti *et ál.* 2006; Gómez *et ál.* 2006; Maestú *et ál.* 2001; Pekkonen *et ál.* 1999, 2005; Stam *et ál.* 2006; van Capellen van Walsum *et ál.* 2003). Por otro lado, el teorema de muestreo indica que la máxima componente en frecuencia que pueden tener nuestras señales (*i. e.* la frecuencia de Nyquist), sin que exista solapamiento espectral, debe de ser 84.77 Hz. No obstante, en los registros MEG analizados se observó que la amplitud de la densidad espectral de potencia era prácticamente nula para frecuencias mayores de 70 Hz, respecto a la de las bandas de frecuencias inferiores. Varios estudios que analizaron señales MEG también emplearon una frecuencia de corte superior de unos 70 Hz, para minimizar los artefactos miográficos y tener en cuenta la información de la banda gamma (Babiloni *et ál.* 2005; Berendse *et ál.* 2000; Fernández *et ál.*

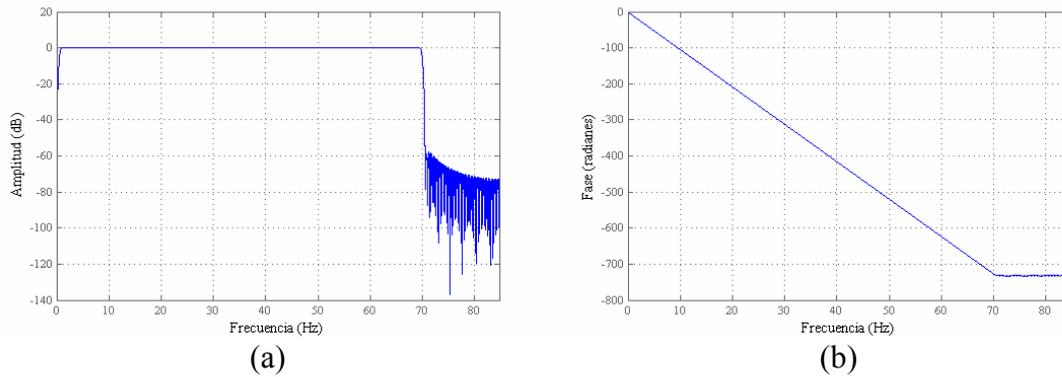


Figura 22. Características del filtro paso banda empleado con las señales MEG. (a) Respuesta en amplitud del filtro. (b) Respuesta en fase del filtro.

2006a,b; Poza *et ál.* 2007c). Recientes investigaciones han indicado el relevante papel que desempeña la banda gamma en la caracterización de la EA. De esta manera, se ha observado que la EA lleva asociada una pérdida de sincronización en esta banda (Stam *et ál.* 2002), así como con un incremento local en la conectividad funcional de la misma (Stam *et ál.* 2006).

4.5.3. Rechazo de artefactos

La presencia de espurios en la señal puede distorsionar notablemente el espectro de la misma. Al realizar un análisis en frecuencia conviene evitar la aparición de componentes espectrales que no están directamente relacionadas con la actividad cerebral que se analiza (Carr & Brown 2001). En este estudio se han eliminado de forma semiautomática los fragmentos de señal que contenían artefactos que provenían de distintas fuentes tanto internas (movimientos de la cabeza, brazos, parpadeo de los ojos, etc.) o externas (aparatos eléctricos o fallos en el equipo de medida). Para ello, un médico especialista sin conocimiento previo sobre el diagnóstico de cada sujeto, procedió a descartar de forma visual los segmentos contaminados con espurios, ayudándose de un método de umbralización por amplitud. Como se ha mencionado previamente, se seleccionaron 26 ± 5 (Media \pm SD) segmentos para cada canal y sujeto.

La aplicación de umbrales para rechazar segmentos contaminados por artefactos es una práctica previamente utilizada en estudios que analizaban los patrones MEG de la EA (Osipova *et ál.* 2003, 2005, 2006a,b; Pekkonen *et ál.* 1999, 2005). En nuestro

caso, consistió en definir un umbral variable para cada canal, en función del valor mediano máximo calculado cada 100 muestras. Empíricamente se comprobó que un umbral de valor cuatro veces el valor mediano máximo eliminaba automáticamente una gran parte de los segmentos con artefactos. Este hecho se ilustra en la Figura 23, en la que se muestra el registro temporal del canal A001 para el sujeto Alz-20. Se aprecia como en el segmento 17 aparece un artefacto que se elimina después de aplicar el umbral (marcado en verde), seleccionándose el resto de segmentos libres de espurios.

Como se ha mencionado, los artefactos distorsionan el espectro que se calcula, ya que su contenido en frecuencia difiere de la actividad base cerebral. En la Figura 24 aparece el espectro correspondiente a los segmentos 1, 5 y 17 del sujeto Alz-20 en el canal A001, que se aprecia en la Figura 23 tiene un artefacto en el segmento 17. El espectro del segmento 17 se concentra en torno a las bajas frecuencias con una amplitud significativamente mayor que el espectro de los otros segmentos. Si promediamos estos espectros el resultado se verá claramente influido por la presencia del espurio, que desplazará el espectro promedio hacia las frecuencias bajas.

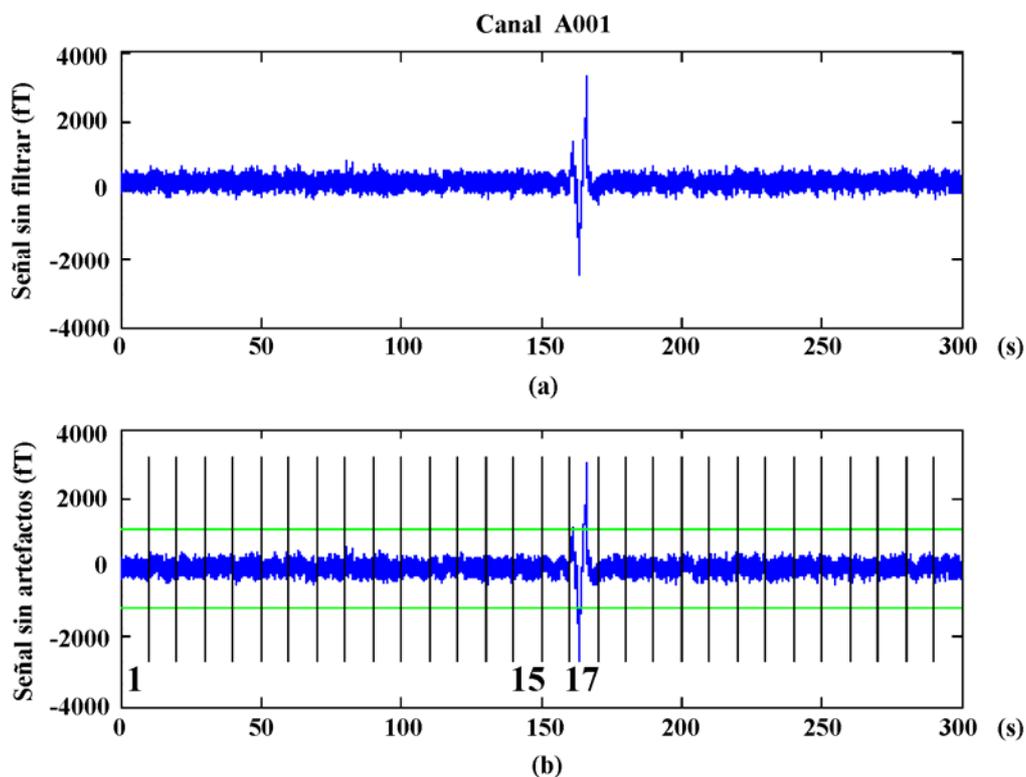


Figura 23. Señal del canal A001 del sujeto Alz-20. (a) Señal registrada directamente sin preprocesar. (b) Señal con las divisiones de cada segmento de 1696 muestras y los umbrales para rechazar artefactos en color verde.

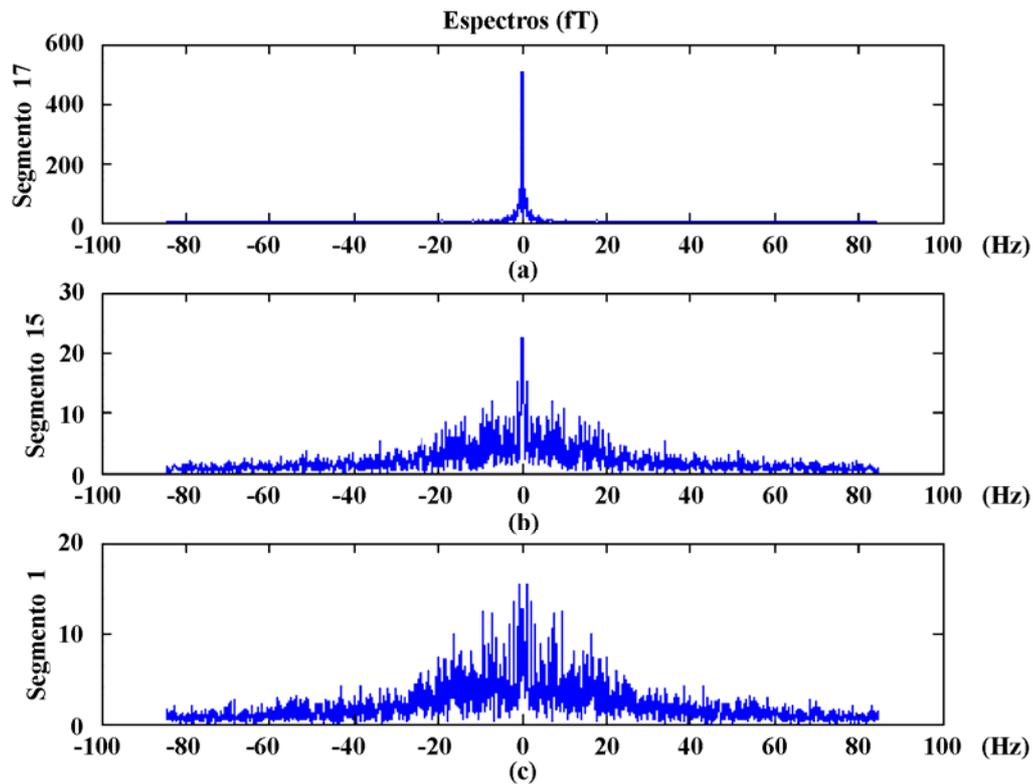


Figura 24. Espectros de varios segmentos de la señal del canal A001 del sujeto Alz-20. (a) Segmento 17. (b) Segmento 15. (c) Segmento 1.

4.5.4. Análisis de la estacionariedad de las señales

La actividad electromagnética cerebral es no estacionaria (Blanco *et al.* 1995), lo cual implica que sus propiedades dependen del instante de observación concreto. Este hecho puede dar lugar a resultados sesgados si las hipótesis de partida de los esquemas de análisis empleados se incumplen. En este sentido, la FT asume que las propiedades de una señal no dependen del tiempo y, por lo tanto, la misma información espectral está presente a lo largo de todos los instantes.

Los registros analizados son señales MEG de actividad espontánea, en las que no hay ningún evento a detectar y además fueron registradas con los sujetos relajados y con los ojos cerrados. No obstante, para realizar un análisis preciso y obtener conclusiones generales, la hipótesis de estacionariedad no se debe asumir directamente debido a la naturaleza de los registros.

Se han propuestos numerosos tests para comprobar la estacionariedad de una

señal. Entre estos se encuentran el test de la autocorrelación (Chatfield 1996), el test de las ordenaciones invertidas (Gibbons 1997), el test de raíces unitarias (Gimeno *et ál.* 1998), el análisis de datos subrogados (Timmer 1998), las predicciones cruzadas no lineales (Schreiber 1997) y, más recientemente, un test basado en la WT (von Sachs & Neumann 2000). En este estudio se ha utilizado la prueba de rachas para comprobar la estacionariedad en sentido amplio (Gibbons 1997) de las tramas de 10 s, así como de las de 0.5 s, utilizadas con la FT y la STFT o la WT, respectivamente.

En un primer paso es necesario fijar el tamaño de la ventana de análisis. Es conocido el hecho de que la evaluación de la estacionariedad depende del tamaño de la misma (Chau *et ál.* 2005). Trabajos publicados sobre análisis espectral de sonidos en la deglución han observado un contenido en frecuencia desde 100 Hz (Bouguerra *et ál.* 1996) hasta varios kilohercios (Cichero & Murdoch 1998), lo cual indica una ventana que varía entre una fracción de milisegundo y decenas de milisegundos. Para fijar un valor común, en este estudio se ha determinado un límite inferior del mismo mediante la estimación del rango de frecuencias bajas que contenía la mayor parte de la potencia de la señal. Para ello, cada señal MEG se descompuso con una DWT hasta nivel cinco, utilizando una función madre *wavelet* Daubechies de orden 4 (Chau *et ál.* 2005). A continuación, se calculó la potencia en cada nivel de descomposición, reteniendo también los coeficientes de aproximación de la última escala. Bendat y Piersol (2000) recomiendan que la longitud de la ventana sea mayor que el período de la componente de menor frecuencia. En nuestro caso, para tener una estimación conservadora se seleccionó un tamaño de ventana de tres veces el período mínimo de esa componente (Chau *et ál.* 2005).

Una vez fijada la longitud de la ventana, se realizó el test de estacionariedad. Los resultados obtenidos indican que un 18.1% de las tramas 10 s eran no estacionarios, mientras que para las de duración 0.5 s el porcentaje descendía hasta el 9.7%.

Métodos aplicados

5.1. INTRODUCCIÓN	92
5.2. TRANSFORMADAS APLICADAS	93
5.2.1. <i>Transformada de Fourier</i>	93
5.2.2. <i>Transformada corta de Fourier</i>	96
5.2.3. <i>Transformada wavelet</i>	99
5.3. PARÁMETROS	105
5.3.1. <i>Potencia relativa</i>	106
5.3.2. <i>Ratios de potencia</i>	108
5.3.3. <i>Frecuencias características</i>	110
5.3.4. <i>Parámetros espectrales</i>	116
5.3.5. <i>Entropías</i>	120
5.4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	125

5.1. Introducción

En los capítulos anteriores se ha revisado la situación actual de los métodos de análisis tiempo-frecuencia, poniendo especial énfasis en los estudios realizados con MEG, así como en su aplicación a la caracterización de la actividad electromagnética cerebral en la EA. Asimismo, se ha explicado en detalle los fundamentos y las propiedades de los registros MEG, especificando las características del banco de señales con el que se ha trabajado. Este capítulo se va a dedicar a describir los diferentes métodos empleados en la Tesis Doctoral para caracterizar de manera exhaustiva las propiedades espectrales a lo largo del tiempo de los registros de actividad MEG espontánea en la EA.

Como ya se comentó en el capítulo de introducción, la elección de métodos de análisis en tiempo-frecuencia ha estado motivada por la naturaleza de los registros MEG, dado que los registros electromagnéticos cerebrales son señales no estacionarias (Blanco *et al.* 1995). En este sentido, un análisis preciso de sus características requiere de la aplicación de técnicas de procesado que reflejen la variación en el tiempo de sus propiedades. Para ello, en un primer paso se han estudiado de forma global los patrones MEG espectrales de la EA mediante la FT. Los resultados obtenidos han servido como punto de referencia para extender los métodos al plano tiempo-frecuencia a través de la STFT. Finalmente, los parámetros que ofrecían una interpretación intuitiva en términos de la descomposición *wavelet* multiresolución se calcularon con la WT. Así, fue posible evaluar la capacidad de estas nuevas técnicas de procesado de señal frente a los métodos espectrales clásicos.

En cuanto a la organización de este capítulo, en primer lugar se comentan los fundamentos de las tres transformadas estudiadas. A continuación, se explican detalladamente los parámetros calculados a partir de cada una de ellas y destinados a proporcionar una descripción exhaustiva de las características espectrales de las señales MEG en la EA. El capítulo finaliza con una descripción de los métodos estadísticos utilizados para evaluar los resultados.

5.2. Transformadas aplicadas

En esta primera sección, se van a comentar las características principales de las tres transformadas utilizadas: la FT, la STFT y la WT. En este sentido, inicialmente se introduce su definición, así como la descomposición que generan en el plano tiempo-frecuencia. A continuación se indica cómo se realiza el cálculo del espectro de potencia para cada una y se termina discutiendo las ventajas e inconvenientes que presentan.

5.2.1. Transformada de Fourier

Los registros electromagnéticos son señales biomédicas intrínsecamente no estacionarios (Blanco *et ál.* 1995). Esto implica que sus características espectrales dependen del instante de tiempo en el que se observe la señal. El motivo de la no estacionariedad se deriva del hecho de que todo registro de la actividad biológica tiene superpuesto ruido, el cual puede provenir de diversas fuentes (equipos de registro, sistemas interferentes externos o la propia actividad biológica) (Carr & Brown 2001).

Las señales disponibles recogen la actividad base cerebral, por lo que no hay ningún evento temporal a detectar. De esta manera, una primera aproximación al problema consiste en analizar su espectro para estudiar las componentes frecuenciales que lo forman y que en principio no van a variar con el tiempo. En este sentido, la FT se utiliza para extraer información espectral de señales estacionarias, obteniéndose una serie de coeficientes. Estos son el resultado del cómputo de una serie de productos internos de la señal con una serie de funciones base senoidales de duración finita.

En función de las características de la señal tendremos que recurrir a una representación de Fourier u otra. En el caso de una señal biológica $x(t)$, inicialmente se muestrea a una frecuencia f_s ($f_s=1/T_s$), dando lugar a la secuencia discreta: $x[n]=x(n \cdot T_s)$, $n = 0, \dots, N-1$, de N muestras. La señal discreta $x[n]$ es la que se analiza con el *software* Matlab[®]. Dado que éste trabaja con secuencias discretas, se obtiene el espectro discreto de la señal: $X[k]$, $k=0, \dots, N-1$. Como las secuencias disponibles son finitas, el cálculo de la FT se debe basar en un algoritmo que permita su evaluación numérica en un

ordenador. En el caso del *software* Matlab[®] se utiliza la representación en serie de Fourier de tiempo discreto (DTFS, *Discrete-Time Fourier Series*). En ésta se asume que la señal de partida $x[n]$ es periódica, con periodo fundamental N , y frecuencia fundamental $\Omega_0=2\cdot\pi/N$. La variable k se identifica con la frecuencia de la sinusoide asociada con $X[k]$, siendo entonces la frecuencia discreta $\Omega=k\cdot\Omega_0$. Las siguientes fórmulas ilustran las ecuación de síntesis y de análisis de la DTFS, respectivamente (Haykin & van Veen 2003).

$$x[n] = \frac{1}{N} \cdot \sum_{k=0}^{N-1} X[k] \cdot e^{j\cdot k \cdot \Omega_0 \cdot n}, \quad n = 0, \dots, N-1 \quad (1)$$

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-j\cdot k \cdot \Omega_0 \cdot n}, \quad k = 0, \dots, N-1. \quad (2)$$

Según las ecuaciones anteriores, los coeficientes de la señal $x[n]$ vienen dados por los $X[k]$. Ambos constituyen un par DTFS, por lo que a partir de los N valores de $X[k]$ es posible recuperar $x[n]$, y viceversa. Además, tanto $x[n]$ como $X[k]$ proporcionan una descripción completa de la señal.

Aunque como se ha mencionado esta representación de Fourier es la única que se puede implementar numéricamente en un ordenador, es posible aproximar las otras representaciones mediante la DTFS. Éstas se recogen en la Tabla 3.

Cuando la señal $x(t)$ está compuesta de señales estacionarias, la transformación funcionará bien, ya que el espectro estará limitado en el eje de frecuencias. El problema surge cuando $x(t)$ representa cambios abruptos, pues el espectro se extenderá por todo el eje de frecuencias. Además esta representación sólo puede recoger información de un plano (tiempo o frecuencia) simultáneamente, como muestran la Figura 25. Es decir, que las componentes espectrales no reflejarán la variación con el tiempo.

Una forma útil e intuitiva de analizar las características de una señal consiste en observar la distribución de la potencia en el dominio de la frecuencia. Para ello se utiliza la función densidad espectral de potencia (*PSD*, *Power Spectral Density*), en cuyo cálculo se considera que la señal analizada es de potencia (*i. e.* su potencia promedio es finita) (Haykin 2001). Esta suposición parte del hecho que toda señal biológica tiene superpuesto ruido, que puede provenir de diversas fuentes (Carr & Brown 2001). De esta manera, es posible considerar la señal resultante como una secuencia de muestras

	Ecuación de síntesis	Ecuación de análisis	
Transformada de Fourier (FT)	$x(t) = \frac{1}{2 \cdot \pi} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} X(j \cdot \omega) \cdot e^{j \cdot \omega \cdot t} \cdot d\omega$	$X(j \cdot \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot e^{-j \cdot \omega \cdot t} \cdot dt$	No periódica en tiempo (t), ni en frecuencia (ω)
Serie de Fourier (FS)	$x(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} X[k] \cdot e^{j \cdot k \cdot \omega_0 \cdot t}$ $x(t)$ tiene período T $\omega_0 = \frac{2 \cdot \pi}{T}$	$X[k] = \frac{1}{T} \cdot \int_0^T x(t) \cdot e^{-j \cdot k \cdot \omega_0 \cdot t} \cdot dt$	Periódica en tiempo (t) y no periódica en frecuencia (k)
Transformada de Fourier de tiempo discreto (DTFT)	$x[n] = \frac{1}{2 \cdot \pi} \cdot \int_{-\pi}^{\pi} X(e^{j \cdot \Omega}) \cdot e^{j \cdot \Omega \cdot n} \cdot d\Omega$	$X(e^{j \cdot \Omega}) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} x[n] \cdot e^{-j \cdot \Omega \cdot n}$ $X(e^{j \cdot \Omega})$ tiene período 2π	No periódica en tiempo (n) y periódica en frecuencia (Ω)
Serie de Fourier de tiempo discreto (DTFS)	$x[n] = \frac{1}{N} \cdot \sum_{k=0}^{N-1} X[k] \cdot e^{j \cdot k \cdot \Omega_0 \cdot n}$ $x[n]$ y $X[k]$ tienen período N $\Omega_0 = \frac{2 \cdot \pi}{N}$	$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-j \cdot k \cdot \Omega_0 \cdot n}$	Periódica en tiempo (n) y en frecuencia (k)

Tabla 3. Representaciones de la transformada de Fourier, en función del carácter continuo o discreto del tiempo y la frecuencia (adaptado de (Haykin & van Veen 2003)).

que proviene de un proceso aleatorio discreto. Adicionalmente, también se ha asumido que los procesos analizados son ergódicos. De esta forma, los promedios temporales coinciden con sus esperanzas matemáticas, lo que permite que el cálculo de la *PSD* se pueda estimar con un ordenador. Una manera habitual de estimar la *PSD* consiste en calcularla como la FT de la función de autocorrelación del proceso aleatorio, ya que ambas forman un par transformado de Fourier, tal y como indican las *relaciones de Einstein-Wiener-Khintchine* (Haykin 2001). En este sentido, en la siguiente ecuación se ilustra cómo estima Matlab[®] la función de autocorrelación $R_{xx}[m]$, a partir de la secuencia discreta $x[n]$:

$$R_{xx}[u] = \begin{cases} \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=0}^{N-m-1} x[n] \cdot x[n+u] & , u \geq 0 \\ R_{xx}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad (3)$$

Mientras que en la siguiente ecuación aparece la estimación de la *PSD* $S_x[k]$, donde $DTFS\{x\}$ representa la serie de Fourier de tiempo discreto de x y Ω es la frecuencia discreta.

$$\begin{aligned} S_x[k] &= \frac{1}{N} \cdot DTFS\{R_{xx}[u]\} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{u=0}^{2N-1} R_{xx}[u] \cdot e^{-j \cdot \Omega \cdot u} = \\ &= \frac{1}{N} \cdot \sum_{u=0}^{2N-1} R_{xx}[u] \cdot e^{-j \cdot \frac{2 \cdot \pi \cdot k}{2 \cdot N-1} \cdot u} \quad , \quad k = 0, \dots, 2 \cdot N - 1 \end{aligned} \quad (4)$$

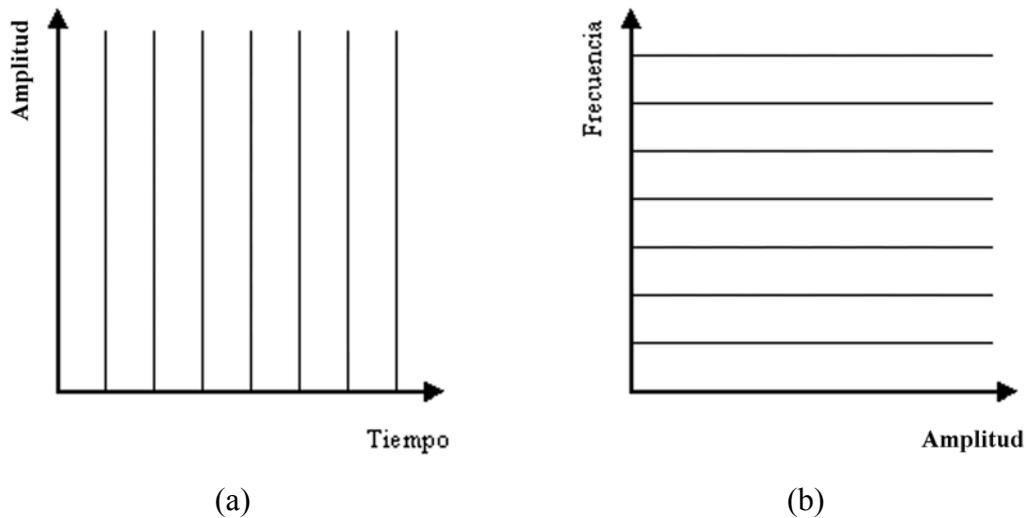


Figura 25. (a) División del eje temporal. (b) División del eje de la frecuencia para la FT.

A pesar de que la estimación de la PSD se puede realizar mediante otros algoritmos, cuando ésta se calcula como se ha comentado previamente, su resolución espectral es mayor en relación a la obtenida con otras técnicas no-paramétricas, como el periodograma modificado o el método de Welch (Oppenheim & Schaffer 1989; Welch 1967).

5.2.2. Transformada corta de Fourier

La FT no es capaz de proporcionar simultáneamente información en tiempo y en frecuencia de las características de la señal, por lo que las componentes espectrales no reflejan variaciones en el tiempo. Cuando la señal analizada sea no estacionaria, la FT no tiene en cuenta la variación de sus propiedades a lo largo del tiempo. Para solucionar este problema, la transformada corta de Fourier (STFT, *Short Time Fourier Transform*) selecciona segmentos de la señal mediante una serie de ventanas temporales que se desplazan a lo largo de la misma (Akay 1998; Kaiser 1994). Dado que los segmentos seleccionados se pueden considerar estacionarios, si la ventana es suficientemente pequeña, el siguiente paso consiste en aplicar la FT sobre cada uno de ellos. De esta forma, es posible obtener una evolución temporal del espectro de la señal (Rioul & Vetterli 1991).

La ecuación de análisis de la STFT realiza la suposición acerca que el segmento de señal enventanado es estacionario, lo que depende en gran parte de la ventana, $w[n]$, elegida (Kaiser 1994). La siguiente fórmula representa la ecuación de análisis de la STFT discreta, donde $w[n]$ representa la función ventana no nula en el intervalo $[0, L-1]$ y $N_T=N/L$ es el número de intervalos no solapados en el que se ha dividido la señal.

$$X_w[m, k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot w^*[n-m] \cdot e^{-j \cdot k \cdot \Omega_0 \cdot n}, \quad k = 0, \dots, L-1; m = 0, \dots, N_T - 1. \quad (5)$$

Por otro lado, a continuación aparece la ecuación de síntesis para la STFT discreta, basada en el método de suma mediante un banco de filtros (FBS, *Filter Bank Summation*).

$$x[m, l] = \frac{1}{L \cdot w[0]} \cdot \sum_{k=0}^{L-1} X_w[m, k] \cdot e^{j \cdot k \cdot \Omega_0 \cdot l}, \quad l = 0, \dots, L-1; m = 0, \dots, N_T - 1. \quad (6)$$

La secuencia original se recupera concatenando cada uno de los segmentos anteriores,

$$x[n] = (x[0, l], x[1, l], \dots, x[N_T - 1, l]), \quad n = 0, \dots, N - 1. \quad (7)$$

Para asegurar la invertibilidad de la transformada, este método requiere que la suma de las respuestas en frecuencia de los filtros de análisis $W(\omega)$ sea constante en el ancho de banda de la señal,

$$\sum_{k=0}^{N-1} W\left(\omega - \frac{2\pi k}{N}\right) = N \cdot w[0]. \quad (8)$$

El esquema de análisis anterior también es posible interpretarlo como un banco de filtros modulado, que va analizando los sucesivos segmentos capturados por las ventanas temporales. Este proceso se refleja en la Figura 26, donde se ilustra el proceso de enventanado de la STFT, junto con la división del plano tiempo-frecuencia que se consigue (Rioul & Vetterli 1991). Al analizarla, se aprecia como las resoluciones en tiempo (Δ_n) y en frecuencia (Δ_k) son fijas, además vienen dadas por la ventana que se utilice. La relación entre Δ_n y Δ_k viene establecida por el *principio de incertidumbre de Heisenberg*, de manera que una vez fijada una de las dos resoluciones, la otra vendrá dada en función de la siguiente ecuación. De esta manera, queda patente que la STFT utiliza un plano tiempo-frecuencia de resolución fija (Rioul & Vetterli 1991).

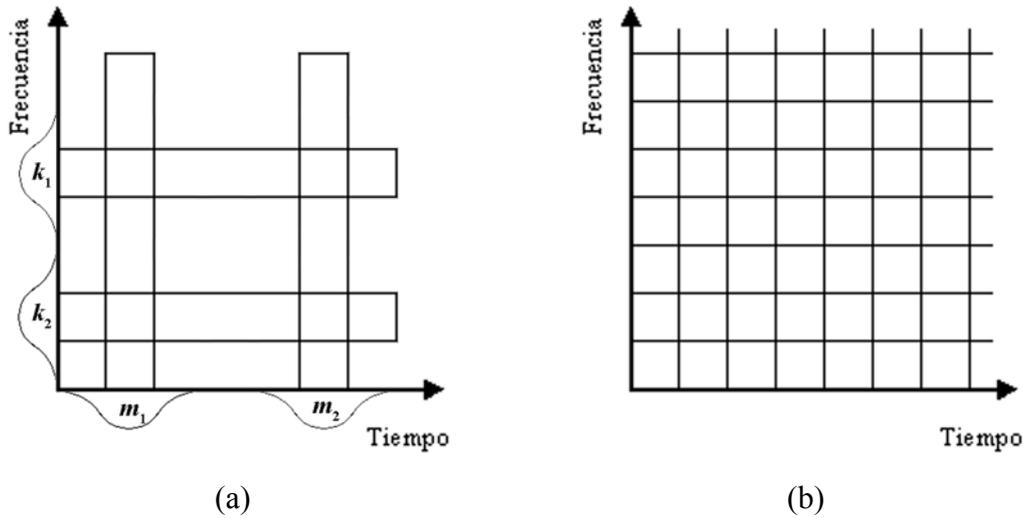


Figura 26. (a) Proceso de enventanado de la STFT. (b) División del plano tiempo-frecuencia para la STFT.

$$\Delta_n \cdot \Delta_k \geq \frac{1}{4 \cdot \pi} \tag{9}$$

Otros problemas relacionados con la ventana introducida se refieren a que la STFT no calcula la transformada de $x[n]$, sino la de su versión enventanada. Por lo tanto, parece cierta distorsión causada por la ventana empleada: rectangular, Hanning, Hamming, Blackman, Barlett, Kaiser, etc. Cuanto más suave sea la forma de la misma en tiempo, menos lóbulos frecuenciales aparecen. Asimismo, cuanto más estrecho sea el lóbulo principal, mejor resolución en frecuencia se consigue. Para ello, es necesario utilizar una ventana temporal más grande, lo cual implica una peor localización en tiempo de las componentes extraídas (Kaiser 1994). En consecuencia, existe un compromiso entre las resoluciones en tiempo y en frecuencia que se pueden alcanzar.

Al igual que ocurría para la FT, una forma intuitiva de analizar las propiedades de una señal consiste en estudiar cómo se distribuye la potencia en el plano tiempo-frecuencia. De forma análoga al caso de la FT, inicialmente se estima la función de autocorrelación de tiempo corto (*STA*, *Short-Time Autocorrelation*) para secuencias finitas, donde $w'[n]=w[-n]$.

$$R_{xx,w}[m,u] = \begin{cases} \frac{1}{L} \cdot \sum_{n=0}^{L-u-1} x[n+m] \cdot w'[n] \cdot x[n+m+u] \cdot w'[u+m] & , u \geq 0 \\ R_{xx,w}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad m = 0, \dots, N_T - 1. \tag{10}$$

A continuación, se calcula la *PSD*, $S_{x,w}[m,k]$, como la serie de Fourier de tiempo

discreto de la *STA*.

$$\begin{aligned}
 S_{x,w}[m, k] &= \frac{1}{L} \cdot DTFS\{R_{xx,w}[u]\} = \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[u] \cdot e^{-j\Omega u} = \\
 &= \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[u] \cdot e^{-j\frac{2\pi k}{2L-1}u} \quad , \quad k = 0, \dots, 2L-1; m = 0, \dots, N_T - 1
 \end{aligned} \tag{11}$$

5.2.3. Transformada *wavelet*

La STFT es capaz de reflejar la dependencia temporal de las propiedades espectrales; sin embargo, proporciona una resolución fija en el plano tiempo-frecuencia. Las señales biomédicas, en general, suelen presentar simultáneamente oscilaciones rápidas en intervalos cortos de tiempo o variaciones lentas en intervalos largos (Rioul & Vetterli 1991). Debido a ello, resulta adecuado emplear una transformación que proporcione una resolución variable en el plano tiempo-frecuencia. Este es el caso de la transformada *wavelet* (WT, *Wavelet Transform*), que ofrece a la vez buena resolución temporal para frecuencias altas y buena resolución en frecuencia para frecuencias bajas (Akay 1998; Figliola & Serrano, 1997; Rioul & Vetterli 1991). Las diferencias entre los esquemas de análisis de la STFT y de la WT aparecen en la Figura 27. En ella las transformadas se interpretan como bancos de filtros, cuyo ancho de banda es constante (STFT) o aumenta con la frecuencia (WT) (Rioul & Vetterli 1991).

Para obtener un análisis con las características indicadas, la WT parte de una función *wavelet* básica o *wavelet madre*, $\psi(t)$, que está limitada en el tiempo y no excesivamente concentrada en frecuencia (Daubechies 1992; Rioul & Vetterli 1991). Existe una gran variedad de funciones *wavelet madre* con distintas características, como la *wavelet* de Morlet, la *wavelet* de Meyer, la *wavelet* del sombrero mejicano, la *wavelet* de Daubechies, la *wavelets* Symlets, las *wavelets* Coiflet, las *wavelets* biortogonales, etc. Estas funciones se someten a una serie de dilataciones y compresiones, además de desplazamientos temporales, dando lugar a una serie de versiones escaladas, llamadas funciones base $\psi_{\tau,a}(t)$, que se utilizan para realizar el filtrado de la señal. La ventaja de emplear esta representación radica en que no hay escalas privilegiadas, ya que se usa la misma función prototipo para todas las funciones base (Kaiser 1994). En la siguiente

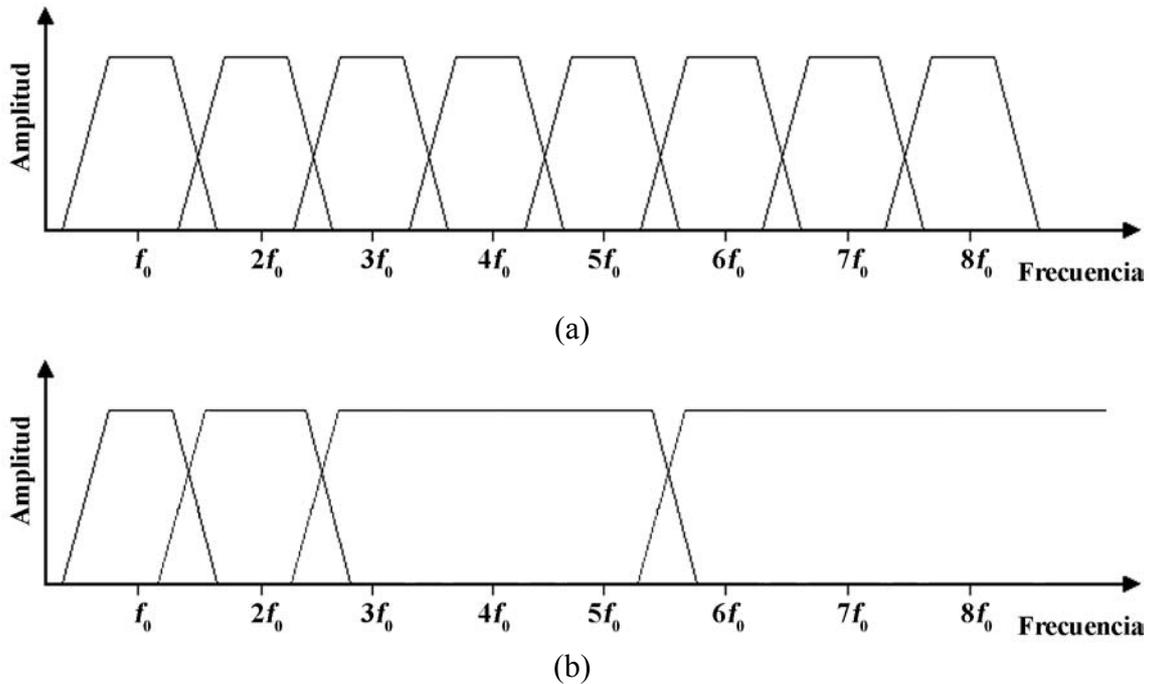


Figura 27. (a) Banco de filtros de la STFT. (b) Banco de filtros de la WT.

ecuación se ilustra este proceso, donde τ es el parámetro de translación, mientras que a representa la escala de las funciones base.

$$\psi_{\tau,a}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \cdot \psi\left(\frac{t-\tau}{a}\right). \quad (12)$$

La escala, a , actúa como un factor de aumento ($a > 1$) o de compresión ($a < 1$), en función de si el análisis recoge los comportamientos que extienden en el tiempo o los detalles concretos, respectivamente (Rioul & Vetterli 1991). Estas ideas indican que es posible establecer una relación entre el concepto de escala y de frecuencia. De esta manera, escalas altas se corresponden con frecuencias bajas, recogiendo variaciones que afectan a toda la señal. Por otro lado, las escalas bajas se relacionan con las componentes de alta frecuencia, reflejando las oscilaciones de corta duración de la señal (Kaiser 1994; Rioul & Vetterli 1991).

Si bien las ideas anteriores fijan los conceptos básicos para obtener una nueva representación de la señal en el plano tiempo-frecuencia o en el plano tiempo-escala, es posible realizar varias interpretaciones de las mismas. Así, surgen una serie de variantes de la WT, entre las que se encuentran la transformada *wavelet* continua (CWT, *Continuous Wavelet Transform*), las series de *wavelets* (WS, *Wavelet Series*), la

transformada *wavelet* discreta (DWT, *Discrete Wavelet Transform*) o los *wavelets packets* (WP). Estas se recogen en la Tabla 4.

Dado que las señales de partida son discretas, a continuación se va a detallar una variante de la WT más ampliamente utilizada para analizarlas. Entre las diversas representaciones, la DWT es la más extendida. Esto se debe tanto a su capacidad para adaptarse a diversos problemas, como a su bajo coste computacional. La DWT emplea un análisis multiresolución que se basa en ir obteniendo versiones de la señal, cuya resolución sea cada vez menor, mediante sucesivos filtrados de la misma. Para ello, la DWT usa dos conjuntos de funciones: la función de escalado, $\varphi[n]$, y la función *wavelet*, $\psi[n]$. Cada una de ellas está asociada con un filtro paso-bajo, $h[n]$, y paso-alto, $g[n]$, respectivamente (Daubechies 1992). Una propiedad interesante de estas funciones es que pueden calcularse como la suma ponderada de las versiones escaladas y desplazadas de $\varphi[n]$ (Daubechies 1992; Rioul & Vetterli 1991).

$$\varphi[n] = \sum_k h[k] \cdot \varphi[2 \cdot n - k]. \tag{13}$$

	Ecuación de síntesis	Ecuación de análisis
Transformada <i>wavelet</i> continua (CWT)	$x(t) = \frac{1}{C_\psi} \cdot \int_{-\infty}^{\tau} \int_{a>0} CWT_x^\psi(\tau, a) \cdot \frac{1}{a^2} \cdot \psi_{\tau,a}(t) \cdot da \cdot d\tau$ $C_\psi = \left[\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{ \Psi(\omega) ^2}{ \omega } \cdot d\omega \right]^{-1/2} < \infty$	$CWT_x^\psi(\tau, a) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot \psi_{\tau,a}^*(t) \cdot dt$
Serie de <i>wavelets</i> (WS)	$x(t) \approx C_\psi \cdot \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} WS_x^\psi[j, k] \cdot \psi_{j,k}(t)$ $\psi_{j,k}(t) = a_0^{-j/2} \cdot \psi(a_0^{-j} \cdot t - k \cdot \tau_0)$	$WS_x^\psi[j, k] = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot \psi_{j,k}^*(t) \cdot dt$ $DWT_{approx}^\psi[0, n] = x[n]$
Transformada <i>wavelet</i> discreta (DWT)	$x[n] = \sum_{k=0}^N DWT_{approx}^\psi[\log_2 N, k] \cdot \varphi_{j,k}[n] + \sum_{j=1}^{\log_2 N} \sum_{k=0}^N DWT_{det}^\psi[j, k] \cdot \psi_{j,k}[n]$ $\varphi_{j,k}[n] = 2^{-j/2} \cdot \varphi[2^{-j} \cdot n - k], \text{ con: } \varphi_{0,0}[n] = \varphi[n]$ $\psi_{j,k}[n] = 2^{-j/2} \cdot \psi[2^{-j} \cdot n - k], \text{ con: } \psi_{0,0}[n] = \psi[n]$	$DWT_{approx}^\psi[j, k] = \sum_{n=0}^N DWT_{approx}^\psi[j-1, n] \cdot h[2 \cdot k - n],$ <p>siendo: $k = 0, \dots, \frac{N}{2^j}; j = 0, \dots, \log_2 N$</p> $DWT_{det}^\psi[j, k] = \sum_{n=0}^N DWT_{approx}^\psi[j-1, n] \cdot g[2 \cdot k - n]$
<i>Wavelet packets</i> (WP)	$x[n] = \sum_m \sum_{j=1}^{\log_2 N} \sum_{k=0}^{\frac{N}{2^{j-1}}} WP_m^{\varphi,\psi}[j, k] \cdot w_{j,m,k}[n]$ <p>siendo: $w_{j,m,k}[n] = 2^{-j/2} \cdot w_m[2^{-j} \cdot n - k]$, y:</p> $w_{2m}[n] = \sqrt{2} \cdot \sum_{k=0}^{L-1} h[k] \cdot w_m[2 \cdot n - k], \text{ con: } w_0[n] = \varphi[n]$ $w_{2m+1}[n] = \sqrt{2} \cdot \sum_{k=0}^{L-1} g[k] \cdot w_m[2 \cdot n - k], \text{ con: } w_1[n] = \psi[n]$	$WP_0^{\varphi,\psi}[0, n] = x[n]$ $WP_m^{\varphi,\psi}[j, k] = \sum_n WP_m^{\varphi,\psi}[0, n] \cdot w_{j,m,k}[n],$ <p>siendo: $k = 0, \dots, \frac{N}{2^j}; j = 0, \dots, \log_2 N$</p>

Tabla 4. Variantes de la transformada *wavelet*.

$$\psi[n] = \sum_k g[k] \cdot \phi[2 \cdot n - k]. \quad (14)$$

Asimismo, una función de escalado, $\phi_{j,k}[n]$, o una función *wavelet*, $\psi_{j,k}[n]$, discretizadas con una escala j y un parámetro de translación k , se obtienen de la función original $\phi_{0,0}[n]=\phi[n]$ o $\psi_{0,0}[n]=\psi[n]$ como (Daubechies 1992; Rioul & Vetterli 1991),

$$\phi_{j,k}[n] = 2^{-j/2} \phi[2^{-j} \cdot n - k] \quad (15)$$

$$\psi_{j,k}[n] = 2^{-j/2} \psi[2^{-j} \cdot n - k]. \quad (16)$$

Diferentes escalas y translaciones de estas funciones permiten obtener distintas localizaciones en tiempo y en frecuencia de la señal. Los pesos $h[n]$ y $g[n]$ constituyen las respuestas al impulso de los filtros paso-bajo y paso-alto empleados en el análisis *wavelet*. Ellas definen el tipo de *wavelet* utilizada en el análisis. Por tanto, la descomposición de la señal en diferentes bandas de frecuencia se consigue con sucesivos filtrados paso-bajo y paso-alto de la señal en el tiempo, seguidos de un submuestreo por un factor dos (Rioul & Vetterli 1991). El proceso de filtrado, seguido del submuestreo, hasta la máxima escala de descomposición ($\log_2(N)$) se ilustra en las siguientes ecuaciones, donde se ha tomado inicialmente $DWT_{aprox}[0,n]=x[n]$,

$$DWT_{det}^{\psi}[j,k] = \sum_{n=0}^{\frac{N}{2^{j-1}}} DWT_{aprox}^{\phi}[j-1,n] \cdot g[2 \cdot k - n] \quad , j = 0, \dots, \log_2(N); k = 0, \dots, \frac{N}{2^j}. \quad (17)$$

$$DWT_{aprox}^{\phi}[j,k] = \sum_{n=0}^{\frac{N}{2^{j-1}}} DWT_{aprox}^{\phi}[j-1,n] \cdot h[2 \cdot k - n] \quad , j = 0, \dots, \log_2(N); k = 0, \dots, \frac{N}{2^j} \quad (18)$$

$DWT_{det}^{\psi}[j,k]$ y $DWT_{aprox}^{\phi}[j,k]$ son las salidas de los filtrados paso-alto y paso-bajo tras el submuestreo, respectivamente. $DWT_{det}^{\psi}[j,k]$ representa los coeficientes de detalle de nivel j , mientras que $DWT_{aprox}^{\phi}[j,k]$ son los coeficientes de aproximación de nivel j . Como se deduce de las ecuaciones anteriores, los coeficientes de aproximación de un nivel constituyen la señal que se descompone en el siguiente nivel del esquema.

Este proceso, denominado codificación en subbandas, se puede repetir tantas veces como se desee, hasta que no sea posible submuestrear más la señal. En cada nivel, el esquema proporciona versiones de la señal original con la mitad de resolución temporal (debido al submuestreo) y al doble de escala (debido al filtrado), lo cual

permite que la señal sea analizada en diferentes bandas de frecuencia con una resolución distinta (Kaiser 1994; Rioul & Vetterli 1991).

Finalmente, la señal original se reconstruye a partir de los coeficientes de aproximación del último nivel de descomposición ($J=\log_2(N)$) y de los coeficientes de detalle de todos los niveles ($j=1, \dots, J$). Esta idea se ilustra en la siguiente ecuación,

$$x[n] = \sum_{k=0}^{\frac{N}{2^J}} DWT_{approx}^{\varphi}[J, k] \cdot \varphi_{j,k}[n] + \sum_{j=1}^J \sum_{k=0}^{\frac{N}{2^j}} DWT_{det}^{\psi}[j, k] \cdot \psi_{j,k}[n]. \quad (19)$$

El esquema de análisis anterior también está sujeto a las restricciones impuestas por el *principio de incertidumbre de Heisenberg*, previamente comentado para la STFT. En este sentido, si bien el producto de la resolución en tiempo (Δ_n) y en frecuencia (Δ_k) sigue siendo fijo, la DWT varía la división del plano tiempo-frecuencia (o tiempo-escala). Así, a frecuencias altas la resolución temporal es elevada, mientras que para frecuencias bajas aumenta la resolución en frecuencia (Figliola & Serrano, 1997). Esta idea se ilustra en la Figura 28, donde aparece la división del plano tiempo-frecuencia de la WT.

A igual que para la FT y la STFT se ha estudiado cómo se distribuye la potencia en la frecuencia o en el plano tiempo-frecuencia a través de la *PSD*, para la DWT también es posible calcular un parámetro que describa la distribución de la potencia de la señal en el plano tiempo-escala. Éste es el espectro *wavelet*, también denominado *varianza wavelet* (*WV*, *Wavelet Variance*) (Percival 1995; Percival & Walden 2000; Serroukh *et ál.* 2000). Básicamente constituye una descomposición de la potencia (o varianza) de la señal en componentes aditivas que representan la contribución de cada una de las escalas de la descomposición (Li & Oh 2002). La definición de la *WV* varía en función de la representación de la WT elegida y en el caso particular de la DWT es posible estimarla a través de la siguiente ecuación, válida cuando el número de muestras N es divisible por 2^j (Percival & Walden 2000),

$$S_{x,\varphi,\psi}[j] = \begin{cases} \frac{1}{N - 2^j \cdot L'_j} \cdot \sum_{k=L'_j}^{\frac{N}{2^j}-1} |DWT_{det}^{\psi}[j, k]|^2 & , j = 1, \dots, J \\ \frac{1}{N - 2^j \cdot L'_j} \cdot \sum_{k=L'_j}^{\frac{N}{2^j}-1} |DWT_{approx}^{\varphi}[J, k]|^2 & , j = J + 1 \end{cases} \quad (20)$$

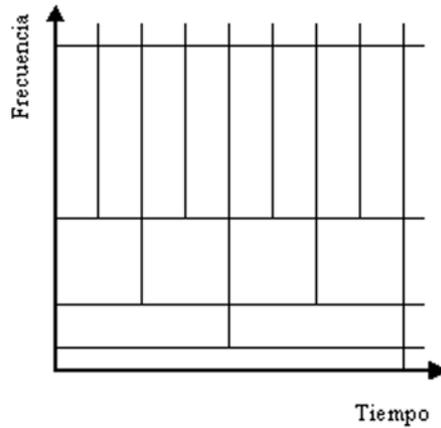


Figura 28. División del plano tiempo-frecuencia para la WT.

Con $L'_j = \lceil (L'-2) \cdot (1-1/2^j) \rceil$, donde L' es la longitud del filtro *wavelet* y $\lceil x \rceil$ representa el entero más pequeño mayor o igual que x . También es posible extender la definición anterior para señales cuyo tamaño N no sea divisible por 2^j . En ese caso, primero habría que definir una nueva señal $x'[n]$ de longitud M , que fuera divisible por 2^j , para lo cual se añadirían $M-N$ ceros,

$$x'[n] = \begin{cases} x[n] & , 0 \leq n \leq N-1 \\ 0 & , N \leq n \leq M-1 \end{cases} \quad (21)$$

Si $DWT_{det}^{w\psi}[j, k]$ son los coeficientes *wavelet* de nivel j de $x'[n]$ y $M'_j = \lfloor N/2^j - 1 \rfloor - L'_j + 1$, entonces el estimador de la *WV* será (Percival & Walden 2000)

$$S_{x,\varphi,\psi}[j] = \begin{cases} \frac{1}{2^j \cdot M'_j} \cdot \sum_{k=L'_j}^{\lfloor \frac{N}{2^j} - 1 \rfloor} |DWT_{det}^{w\psi}[j, k]|^2 & , j = 1, \dots, J \\ \frac{1}{2^j \cdot M'_j} \cdot \sum_{k=L'_j}^{\lfloor \frac{N}{2^j} - 1 \rfloor} |DWT_{aprox}^{w\varphi}[J, k]|^2 & , j = J + 1 \end{cases} \quad (22)$$

Esta representación de la potencia en el plano tiempo-escala se denomina *escalograma* (Mallat 1999) y es análoga a la que se obtiene en el plano tiempo-frecuencia con el *espectrograma* de la STFT (Rioul & Vetterli 1991). Finalmente, para obtener una evolución temporal de la DWT similar a la de la STFT, la señal $x[n]$ se divide en N_T segmentos de longitud L y a continuación calcular la descomposición *wavelet* para cada uno: $S_{x,\varphi,\psi}[m, j]$, $m=0, \dots, N_T-1; j=1, \dots, \log_2(L)+1$.

5.3. Parámetros

Con el objetivo de realizar un análisis exhaustivo de las características espectrales de los registros MEG de pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer probable y sujetos de control, en esta Tesis Doctoral se calcularán los siguientes parámetros mediante las transformadas previamente descritas (FT, STFT y WT), siempre que la definición de los mismos lo permita.

Para poder aplicar de manera uniforme la definición de los métodos explicados a continuación, en primer lugar se va a homogeneizar la notación empleada para designar los espectros obtenidos con las técnicas anteriores. De esta manera, se va a denotar como $S^{(i)}[m, r]$ a cualquiera de los espectros de potencia anteriores identificados por el índice i : F , STF o W , correspondientes a la FT, la STFT o la DWT.

$$S^{(i)}[m, r] = \begin{cases} S_x[k] & , m = 0 & ; r \equiv k = 0, \dots, N-1 & ; i = F \\ S_{x,w}[m, k] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & ; r \equiv k = 0, \dots, L-1 & ; i = STF \\ S_{x,\varphi,w}[m, j] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & ; r \equiv j = 1, \dots, J+1 & ; i = W \end{cases} \quad (23)$$

De la expresión anterior se deduce que para la STFT y la DWT, el índice m refleja la variación temporal del espectro de potencia. Asimismo, se define el espectro de potencia normalizado, $S_n^{(i)}[m, r]$, como la magnitud anterior dividida entre la potencia en la banda de paso considerada, cuyas frecuencias de corte discretas son r_1 y r_2 .

$$S_n^{(i)}[m, r] = \frac{S^{(i)}[m, r]}{\sum_{r=r_1}^{r_2} S^{(i)}[m, r]} \quad (24)$$

Las frecuencias de corte discretas r_1 y r_2 para la FT y la STFT dan lugar a las frecuencias naturales dadas por $f_1 = f_s \cdot r_1 / R$ y $f_2 = f_s \cdot r_2 / R$, respectivamente. f_s es la frecuencia de muestreo y R representa el número de componentes en frecuencia. f_1 y f_2 son las frecuencias de corte del filtro *software* utilizado, es decir, 0.5 y 70 Hz. Además, tras la normalización $\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] = 1$. Por lo tanto, $S_n^{(i)}[m, r]$ se considera una distribución de probabilidad de R puntos, cuya evolución temporal viene dada en N_T instantes. A partir de este parámetro es posible aplicar varios parámetros basados en funciones densidad de probabilidad, así como obtener, en el caso de la STFT y de la DWT, la evolución

temporal de los mismos. Será entonces esta definición para el espectro de potencia la que se usará en este Apartado para calcular las medidas propuestas.

5.3.1. Potencia relativa

La potencia de una señal se define como la cantidad de energía de la misma por unidad de tiempo. Para estimarla es posible sumar la contribución de cada componente del espectro de potencia de una señal. Esta definición se aplica para calcular la potencia en una determinada banda de frecuencias, con lo que se obtiene la potencia absoluta en una banda. Si la potencia absoluta en una banda se divide por la potencia en todo el rango de frecuencias da lugar a la potencia relativa (*RP*, *Relative Power*). El uso de la *RP* frente a la potencia absoluta permite independizar los umbrales obtenidos del aparato de medida. Además, los valores de potencia relativa en cada banda presentan una menor variabilidad por grupo que las medidas de potencia absoluta. Por lo tanto, su uso ha sido recomendado en estudios previos sobre la influencia de las enfermedades demenciales en la actividad EEG (Leuchter *et ál.* 1993; Rodríguez *et ál.* 1999).

Para el caso de $S_n^{(i)}[m, r]$, la definición de la *RP* se obtendría tras sumar la contribución de las componentes espectrales deseadas. En este sentido, en el caso de la FT y de la STFT se ha considerado la potencia relativa en las bandas clásicas: δ (0.5–4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz). Por otro lado, para la WT se ha calculado la *RP* en cada uno de los niveles de descomposición j , con frecuencias dentro de la banda de paso (entre 0.5 y 70 Hz). En la Tabla 5 aparecen los límites de frecuencia, la resolución temporal asociadas a cada escala y la correspondencia aproximada de cada nivel de descomposición con las bandas clásicas de frecuencia. Es de notar que la quinta escala aporta la contribución de los coeficientes de detalle ($j=5$) y de aproximación ($j=6$).

$$RP_p^{(i)}[m] = \begin{cases} \sum_{r \in r_p} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0 & ; r \equiv k = 0, \dots, N-1 & ; i = \{F\} & ; p = \{\delta, \theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\} \\ \sum_{r \in r_p} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & ; r \equiv k = 0, \dots, L-1 & ; i = \{STF\} & ; p = \{\delta, \theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\}, \\ \sum_{r \in r_p} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & ; r \equiv j = 1, \dots, J+1 & ; i = \{W\} & ; p \equiv j = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\} \end{cases} \quad (25)$$

donde r_p denota el conjunto de índices discretos abarcado por la banda de frecuencias o el nivel de descomposición p .

Finalmente, para caracterizar la evolución de la RP mediante un único valor, se calcula su promedio temporal. En el caso particular de la FT, para que la notación sea homogénea, se ha incluido también su promedio temporal, que coincide con el valor previamente calculado.

$$\langle RP_p^{(i)} \rangle = \begin{cases} RP^{(i)}[0] & , i = \{F\} \quad ; p = \{\delta, \theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} RP^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \quad ; p = \{\delta, \theta, \alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} RP^{(i)}[m] & , i = \{W\} \quad ; p = \{1,2,3,4,5,6\} \end{cases} \quad (26)$$

En relación a la aplicación de la RP , esta magnitud ha sido utilizada en múltiples campos. En el caso concreto de los estudios sobre la actividad electromagnética del cerebro, la RP se ha usado para analizar los patrones EEG en la epilepsia (Alper *et ál.* 2008; Clemens *et ál.* 2000; Darcey & Williamson 1985), en los trastornos del sueño (Guilleminault *et ál.* 2001; Miyashita *et ál.* 2003; Saletu *et ál.* 2002), para explorar estados perceptuales y emocionales (Ergenoglu *et ál.* 2004; Knyazev *et ál.* 2003), después de realizar una tarea mental (Fitzgibbon *et ál.* 2004; Wei *et ál.* 1998), para caracterizar los estados comatosos (Balazs *et ál.* 2006), para estudiar los cambios que se producen en la esquizofrenia (Knott *et ál.* 2001a) o en la depresión (Knott *et ál.* 2001b; Sachs *et ál.* 2004), así como para analizar el comportamiento de la actividad EEG y MEG en la demencia (Berendse *et ál.* 2000; Moretti *et ál.* 2004; Osipova *et ál.* 2005; Pucci *et ál.* 1999).

Escala (j)	Intervalo de frecuencias		ΔT (s)	Banda EEG
	f_{\min} (Hz)	f_{\max} (Hz)		
1	42.4	84.8	0.0118	γ
2	21.2	42.4	0.0236	β_2, γ
3	10.6	21.2	0.0472	α, β_1
4	5.3	10.6	0.0944	θ, α
5	2.7	5.3	0.1887	δ, θ
6	0.5	2.7	0.1887	δ

Tabla 5. Límites de frecuencia (f_{\min} y f_{\max}) y resolución temporal (ΔT) asociados a cada nivel *wavelet* de resolución j , con una frecuencia de muestreo de 169.5 Hz.

5.3.2. Ratios de potencia

Los ratios de potencia (*PR*, *Power Ratios*) son una serie de índices que permiten estudiar las diferencias en las bandas de potencia relativa, mediante una única medida. Básicamente, los *PR* calculan un balance entre la potencia en las altas y bajas frecuencias, para resumir las características del espectro de potencia de una señal.

Como se ha comentado en los capítulos anteriores, la EA conlleva una lentificación de la actividad electromagnética cerebral y, por lo tanto, un aumento de la potencia en las bajas frecuencias y una disminución en las frecuencias elevadas. En base a estos resultados, estudios EEG previos han calculado diversos ratios espectrales para enfatizar las diferencias locales en la distribución del espectro de potencia de enfermos de Alzheimer y controles (Soininen *et ál.* 1989; Leuchter *et ál.* 1993; Jelic *et ál.* 1998; Bennys *et ál.* 2001; Matousek *et ál.* 2001; Sneddon *et ál.* 2005). De manera similar, para aprovechar las discrepancias en el espectro de potencia de las señales MEG, en la presente Tesis Doctoral se ha combinado la *RP* de las bandas de frecuencia tradicional y de los niveles de descomposición *wavelet* correspondientes, como se muestra en las siguientes ecuaciones.

$$PR_1^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{RP_\alpha^{(i)}[m]}{RP_\theta^{(i)}[m]}, & m = 0 & ; i = \{F\} \\ \frac{RP_\alpha^{(i)}[m]}{RP_\theta^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 & ; i = \{STF\}. \\ \frac{RP_4^{(i)}[m]}{RP_5^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 & ; i = \{W\} \end{cases} \quad (27)$$

$$PR_2^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{RP_\alpha^{(i)}[m] + RP_{\beta_1}^{(i)}[m] + RP_{\beta_2}^{(i)}[m] + RP_\gamma^{(i)}[m]}{RP_\delta^{(i)}[m] + RP_\theta^{(i)}[m]}, & m = 0 & ; i = \{F\} \\ \frac{RP_\alpha^{(i)}[m] + RP_{\beta_1}^{(i)}[m] + RP_{\beta_2}^{(i)}[m] + RP_\gamma^{(i)}[m]}{RP_\delta^{(i)}[m] + RP_\theta^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 & ; i = \{STF\}. \\ \frac{RP_4^{(i)}[m] + RP_3^{(i)}[m] + RP_2^{(i)}[m] + RP_1^{(i)}[m]}{RP_6^{(i)}[m] + RP_5^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 & ; i = \{W\} \end{cases} \quad (28)$$

$$PR_3^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{RP_{\beta_1}^{(i)}[m] + RP_{\beta_2}^{(i)}[m]}{RP_{\delta}^{(i)}[m]}, & m = 0 \quad ; i = \{F\} \\ \frac{RP_{\beta_1}^{(i)}[m] + RP_{\beta_2}^{(i)}[m]}{RP_{\delta}^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 \quad ; i = \{STF\}. \\ \frac{RP_3^{(i)}[m] + RP_2^{(i)}[m]}{RP_6^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 \quad ; i = \{W\} \end{cases} \quad (29)$$

$$PR_4^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{RP_{\beta_2}^{(i)}[m]}{RP_{\delta}^{(i)}[m]}, & m = 0 \quad ; i = \{F\} \\ \frac{RP_{\beta_2}^{(i)}[m]}{RP_{\delta}^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 \quad ; i = \{STF\}. \\ \frac{RP_2^{(i)}[m]}{RP_6^{(i)}[m]}, & m = 0, \dots, N_T - 1 \quad ; i = \{W\} \end{cases} \quad (30)$$

Típicamente, la lentificación del EEG es más importante según avanza la EA (Leuchter *et ál.* 1993; Matousek *et ál.* 2001; Soininen *et ál.* 1989). Por lo tanto, la destreza de cada ratio para describir la enfermedad se establece tanto por las bandas de frecuencia utilizadas, como por la severidad de los enfermos. PR_1 es un ratio ampliamente usado en estudios EEG (Jelic *et ál.* 1998; Leuchter *et ál.* 1993; Soininen *et ál.* 1989). Su definición se basa en las bandas alfa y zeta, de manera que PR_1 es capaz de detectar cambio en la fase temprana de la enfermedad, cuando sólo aparece una ligera lentificación de la actividad EEG (Leuchter *et ál.* 1993; Soininen *et ál.* 1989). PR_2 ha sido usado para obtener un índice global de lentificación, para lo cual utiliza todas las bandas de frecuencia en su definición (Bennys *et ál.* 2001; Soininen *et ál.* 1989). Aunque en su definición original (Bennys *et ál.* 2001; Soininen *et ál.* 1989) la banda gamma no se utilizó, en este trabajo sí que se ha incluido. Esto se debe a que recientes investigaciones han reivindicado la importancia de la misma en la descripción de la EA (Stam *et ál.* 2002). Finalmente, algunos estudios EEG han utilizado un ratio entre la potencia de las bandas alfa y delta para detectar cambios en los estados avanzados de la enfermedad (Jelic *et ál.* 1998; Soininen *et ál.* 1989). No obstante, en PR_3 y PR_4 se ha reemplazado la banda alfa por la banda beta, en base a los resultados obtenidos en un estudio MEG (Fernández *et ál.* 2006b), donde los cambios más significativos en la potencia relativa entre enfermos de Alzheimer y controles se observaron en la banda beta 2. De esta manera, con PR_3 se obtiene un índice que tiene en cuenta la contribución de la banda beta completa, mientras que con PR_4 se consigue una medida más específica para cuantificar la contribución de la banda beta 2.

Finalmente, para caracterizar la evolución de los PR en un único valor, se calcula su promedio temporal.

$$\langle PR_s^{(i)} \rangle = \begin{cases} PR^{(i)}[0] & , i = \{F\} \quad ; s = \{1,2,3,4\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} PR^{(i)}[m] & , i = \{STF, W\} \quad ; s = \{1,2,3,4\} \end{cases} \quad (31)$$

Los PR se han empleado en diversos estudios sobre la actividad EEG. En este sentido se han empleado ratios de potencia para estudiar los patrones de activación en la epilepsia (Darcey & Williamson 1985; Drake *et ál.* 1998), en estudios del sueño (Armitage *et ál.* 1992), para investigar la actividad cerebral tras realizar una tarea (Eoh *et ál.* 2005), para analizar la actividad cerebral tras administrar un anestésico (Wolter *et ál.* 2006), para explorar la dinámica cerebral asociada a diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Flor-Henry & Koles 1984), la depresión (Flor-Henry & Koles 1984; Knott *et ál.* 2001b; Nissen *et ál.* 2001), o para caracterizar la demencia (Bennys *et ál.* 2001; Leuchter *et ál.* 1993; Signorino *et ál.* 1995).

5.3.3. Frecuencias características

Una forma alternativa de resumir la información del espectro de potencia, en relación a los parámetros anteriores, consiste en calcular ciertas frecuencias que describan cuáles son las componentes en frecuencia predominantes, así como las menos importantes. En función de si la frecuencia considera el espectro de forma global o sólo a determinadas bandas, aparecen diferentes definiciones como ocurre con los tres primeros parámetros (frecuencia mediana, frecuencia alfa dominante y frecuencia de transición). La información proporcionada por los parámetros anteriores se complementa con el cuarto parámetro (frecuencia límite), que implementa el cálculo de la máxima componente espectral a partir de la cual se contiene cierto porcentaje de la potencia, a modo de estimación del ancho de banda efectivo de la señal.

Frecuencia mediana

La frecuencia mediana (MF , *Median Frequency*) es un índice que se usa para resumir de una forma sencilla el contenido del espectro de potencia. Se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área del espectro de potencia. Un parámetro estrechamente relacionado con la MF es la frecuencia media, cuya definición se basa en el cálculo del centroide del espectro de potencia.

La definición de la MF en función del espectro de potencia normalizado, previamente definido, consiste en estimar la frecuencia a partir de la cual se concentra la mitad de la potencia de la señal en la banda de paso considerada.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{MF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] \quad , m = 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{MF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] \quad , m = 0, \dots, N_T - 1 \quad , i = \{STF\} \end{array} \right. \quad (32)$$

$r_{MF}^{(i)}[m]$ representa la MF discreta. Para obtener la frecuencia mediana expresada en unidades naturales, $MF^{(i)}[m]$, se utiliza la siguiente relación donde ω es la frecuencia angular, f_s es la frecuencia de muestreo, Ω la frecuencia discreta y f la frecuencia continua,

$$\frac{\omega}{f_s} = \Omega \Leftrightarrow \frac{2 \cdot \pi \cdot f}{f_s} = \Omega \quad (33)$$

Si se pone la frecuencia discreta en términos de la frecuencia discreta fundamental, que viene dada por $\Omega_0 = 2 \cdot \pi / R$, donde R es el número de componentes en frecuencia.

$$\Omega = \Omega_0 \cdot r \Leftrightarrow \Omega = \frac{2 \cdot \pi}{R} \cdot r \quad (34)$$

Entonces se deduce la frecuencia mediana continua $MF^{(i)}[m]$, a partir de los índices discretos,

$$MF^{(i)}[m] = \frac{f_s}{R} \cdot r_{MF}^{(i)}[m] \quad , i = \{F, STF\} \quad (35)$$

Finalmente, para caracterizar la evolución de la MF en un único valor, se calcula su promedio temporal.

$$\langle MF^{(i)} \rangle = \begin{cases} MF^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} MF^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (36)$$

La MF se ha empleado en numerosos estudios que analizaron la actividad electromagnética del cerebro. Por ejemplo, la MF se ha utilizado para monitorizar el grado de anestesia con el EEG (Grouven *et ál.* 2004; Jessop & Jones 1992; Tonner & Bein 2006), para caracterizar el EEG en los estados comatosos (Kane *et ál.* 1998), para analizar los patrones EEG y MEG en la epilepsia (Clemens 2004; Díaz *et ál.* 1998; Drake *et ál.* 1998; Guggisberg *et ál.* 2008; Kaltenhäuser *et ál.* 2007), para investigar la actividad eléctrica cerebral tras realizar una tarea (Gliner *et ál.* 1983; Jaušovec *et ál.* 2001; Rajna *et ál.* 2003), para explorar la dinámica cerebral asociada a la actividad EEG y MEG en diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Williamson *et ál.* 1989), la depresión (Brenner *et ál.* 1986; Cornelius *et ál.* 1988; Knott *et ál.* 2001b) o la demencia (Brenner *et ál.* 1986; Jelic *et ál.* 2000; Moretti *et ál.* 2004; Signorino *et ál.* 1995; Soininen *et ál.* 1989).

Frecuencia alfa dominante

La frecuencia alfa dominante (IAF , *Individual Alpha Frequency*) es la componente en frecuencia que predomina en los registros EEG de los humanos adultos, con la excepción de la actividad irregular en el rango delta y por debajo. Al realizar un análisis espectral, se manifiesta por un pico y refleja las ondas alfa rítmicas. Como los registros EEG y MEG están relacionados y tienen un contenido espectral similar, es razonable suponer que también aparezca una componente dominante en la banda alfa de los últimos.

Normalmente la IAF se define como una frecuencia pico o una frecuencia media, dentro de la banda alfa tradicional (entre 7.5 y 12.5 Hz aproximadamente). En el caso de calcular la IAF como una frecuencia pico, se detectaría la componente espectral con la máxima potencia dentro del mencionado rango. Esta definición presenta problemas si

las señales presentan varios picos de amplitud elevada. Por otro lado, si se detectara la *IAF* como una frecuencia media, habría que calcular la suma ponderada de las estimaciones espectrales, divididas por la potencia en la banda alfa (Klimesch 1999). En este caso el análisis podría estar sesgado por la aparición de componentes espectrales espurias, que podrían desplazar la estimación de la *IAF*. En el presente análisis, para evitar los problemas que ofrecen las definiciones anteriores y dadas las características de las señales disponibles, se va a ampliar el rango alfa entre 4 y 15 Hz, además se va a utilizar una definición de la *IAF* que calcula una frecuencia mediana (Moretti *et ál.* 2004). De esta manera, la *IAF* se va a estimar como la frecuencia a partir de la cual se concentra la mitad de la potencia entre 4 y 15 Hz.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_4}^{r_{15}} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_4}^{r_{IAF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] \quad , m = 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_4}^{r_{15}} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_4}^{r_{IAF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] \quad , m = 0, \dots, N_T - 1 \quad , i = \{STF\} \end{array} \right. \quad (37)$$

$r_{IAF}^{(i)}[m]$ representa la *IAF* discreta, mientras que r_4 y r_{15} son los índices discretos correspondientes a las frecuencias continuas 4 y 15 Hz, respectivamente. Para obtener la *IAF* expresada en unidades naturales, $IAF^{(i)}[m]$, al igual que para la *MF* se utiliza la siguiente relación, donde f_s es la frecuencia de muestreo y R es el número de componentes en frecuencia.

$$IAF^{(i)}[m] = \frac{f_s}{R} \cdot r_{IAF}^{(i)}[m] \quad i = \{F, STF\}. \quad (38)$$

Finalmente, para caracterizar la evolución de la *IAF* en un único valor, se calcula su promedio temporal.

$$\langle IAF^{(i)} \rangle = \begin{cases} IAF^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} IAF^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (39)$$

En relación a los ámbitos en los que se ha aplicado la *IAF*, destaca su uso en diversos estudios sobre la actividad electromagnética del cerebro. Así, la *IAF* se ha empleado psicofarmacológicos sobre la epilepsia (Placidi *et ál.* 2004), para monitorizar el grado de anestesia con el EEG (Thomsen *et ál.* 1991; Wolter *et ál.* 2006), para caracterizar el EEG en los estados comatosos (Grindal & Suter 1975), en estudios sobre los cambios de la actividad MEG en estados perceptuales y emocionales (Kakigi *et ál.*

2005), para investigar la actividad electromagnética cerebral tras realizar una tarea (Fransén 2003; Klimesch *et ál.* 1994; Rajna *et ál.* 2003), para explorar la dinámica cerebral asociada a la actividad EEG y MEG en diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Giannitrapani & Kayton 1974; Jin *et ál.* 2000; Kahn *et ál.* 1993) o para caracterizar la demencia (Giaquinto & Nolfé 1986; Moretti *et ál.* 2004; Osipova *et ál.* 2005, 2006b).

Frecuencia de transición

La frecuencia de transición (*TF*, *Transition Frequency*) es la frecuencia que marca el paso desde la sincronización de la banda zeta a la desincronización de la banda alfa (Klimesch 1999). Es un índice relacionado con la *IAF*, ya que la *TF* se basa en el hecho de que las bandas alfa y zeta actúan y responden de maneras opuestas en la actividad EEG. Si la potencia del EEG en una condición de reposo se compara con una condición de actividad, para la banda zeta aumenta (se sincroniza) y para la banda alfa decrece (se desincroniza). De esta manera, es posible definir para cada sujeto una *TF* entre la banda alfa y zeta (Klimesch 1999).

La manera original de cálculo de la *TF* consiste en obtener los espectros de potencia correspondientes tras realizar una tarea y en reposo. A continuación se halla la intersección entre ambos. La frecuencia a la cual se produce el cruce de las dos funciones será la *TF* (Klimesch 1999). En el caso de que sólo haya actividad base, se calcula como el mínimo del espectro en potencia en la banda zeta (Moretti *et ál.* 2004). No obstante, esta definición puede dar problemas debido a los mínimos locales. Para evitarlos y tener en cuenta la contribución de la banda delta, la *TF* se ha calculado como la frecuencia mediana entre 0.5 Hz el *IAF*,

$$\begin{cases} \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_{IAF}} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{TF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0 & , i = \{F\} \\ \frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_{IAF}} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{TF}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (40)$$

$r_{TF}^{(i)}[m]$ representa la *TF* discreta, mientras que r_4 y $r_{IAF}^{(i)}[m]$ son los índices discretos correspondientes a la frecuencia continua de 0.5 Hz y a la *IAF* discreta,

respectivamente. Para obtener la TF expresada en unidades naturales, $TF^{(i)}[m]$, al igual que para la MF se utiliza la siguiente relación, donde f_s es la frecuencia de muestreo y R es el número de componentes en frecuencia.

$$TF^{(i)}[m] = \frac{f_s}{R} \cdot r_{TF}^{(i)}[m] \quad , i = \{F, STF\}. \quad (41)$$

Finalmente, para caracterizar la evolución de la TF en un único valor, se calcula su promedio temporal.

$$\langle TF^{(i)} \rangle = \begin{cases} TF^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} TF^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (42)$$

A diferencia de la MF y la IAF , la TF no se ha aplicado de manera tan extensiva en el estudio de la actividad electromagnética del cerebro. No obstante, sí que se ha empleado para caracterizar la actividad EEG tras realizar una actividad (Klimesch *et ál.* 1994), así como en enfermedades neurodegenerativas como la demencia vascular, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer (Moretti *et ál.* 2004, 2007a, 2007b).

Frecuencia límite

La frecuencia límite (SEF , *Spectral Edge Frequency*) se considera como un indicador del límite superior en el contenido espectral del espectro de potencia. La SEF se define de varias formas en función del porcentaje de potencia que se quiera acumular. Algunos autores apuntan que la $SEF95$, que contiene el 95% de la potencia, ofrece la estimación más estable (Hudson *et ál.* 1983). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la $SEF95$ no es sensible al cambio en el contenido espectral de las frecuencias bajas. De esta manera, puede permanecer estable si el 5% de la potencia en las componentes de alta frecuencia es estacionario (Tonner & Bein 2006).

La definición de la $SEF95$ en función del espectro de potencia normalizado, previamente definido, consiste en estimar la frecuencia a partir de la cual se concentra el 95% de la potencia de la señal en la banda de paso considerada.

$$\begin{cases} 0.95 \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{SEF95}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0 & , i = \{F\} \\ 0.95 \cdot \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \right\} = \sum_{r=r_1}^{r_{SEF95}^{(i)}[m]} S_n^{(i)}[m, r] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (43)$$

$r_{SEF95}^{(i)}[m]$ representa la *SEF95* discreta. Para obtener la *SEF95* expresada en unidades naturales, $SEF95^{(i)}[m]$, al igual que para los parámetros anteriores se utiliza la siguiente relación, donde f_s es la frecuencia de muestreo y R es el número de componentes en frecuencia.

$$SEF95^{(i)}[m] = \frac{f_s}{R} \cdot r_{SEF95}^{(i)}[m] \quad , i = \{F, STF\}. \quad (44)$$

Finalmente, para caracterizar la evolución de la *SEF95* en un único valor, se calcula su promedio temporal.

$$\langle SEF95^{(i)} \rangle = \begin{cases} SEF95^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} SEF95^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (45)$$

Típicamente la *SEF95* se ha empleado para monitorizar el grado de anestesia con el EEG (Grouven *et ál.* 2004; Hudson *et ál.* 1983; Schwender *et ál.* 1996; Tonner & Bein 2006), para analizar la respuesta del EEG tras introducir un estímulo (Teplan *et ál.* 2006) o durante el sueño (Miyashita *et ál.* 2003), así como para detectar artefactos musculares en el EEG (van de Velde *et ál.* 1998). También se ha utilizado la *SEF80* para predecir la recurrencia de la fibrilación auricular idiopática (Barbosa *et ál.* 2006).

5.3.4. Parámetros espectrales

El objetivo de los parámetros que se presentan en este apartado consiste en complementar la descripción que proporciona las frecuencias características, previamente comentadas. De esta manera, los dos primeros parámetros (ancho de banda espectral y factor de cresta) están dirigidos a conseguir una caracterización exhaustiva de la forma del espectro de potencia en la EA. Finalmente, mediante el tercer parámetro (turbulencia espectral) se pretende analizar los cambios en el contenido espectral de una señal a lo largo del tiempo.

Ancho de banda espectral

El ancho de banda espectral (*SB*, *Spectral Bandwidth*) es una medida de la dispersión del espectro de potencia de una señal. En la década de los 80, L. Cohen y C. Lee introdujeron el concepto de ancho de banda instantáneo, para distribuciones tiempo-frecuencia, útil para señales cuyo contenido espectral cambia en cada instante de tiempo (Cohen 1989; Cohen & Lee 1989a,1989b,1990). Posteriores investigaciones han permitido refinar la definición original (Davidson & Loughlin 2000) y, en la actualidad, es posible encontrar diversas definiciones para el ancho de banda (Kikkawa & Yoshida 2004). Típicamente se define como el promedio ponderado de las distancias entre las componentes dentro de la banda considerada y el centroide del espectro en potencia (Ramalingam & Krishnan 2006).

$$SB^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{\sum_{r=r_1}^{r_2} \left[\frac{f_s}{R} \cdot r - SC^{(i)}[m] \right]^2 \cdot S_n^{(i)}[m, r]}{\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]}, & m = 0, \quad i = \{F\} \\ \frac{\sum_{r=r_1}^{r_2} \left[\frac{f_s}{R} \cdot r - SC^{(i)}[m] \right]^2 \cdot S_n^{(i)}[m, r]}{\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]}, & m = 0, \dots, N_T - 1, \quad i = \{STF\} \end{cases} \quad (46)$$

Donde R representa el número de componentes en frecuencia, f_s es la frecuencia de muestreo y $SC^{(i)}[m]$ es el centroide espectral, que viene dado por,

$$SC^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{\sum_{r=r_1}^{r_2} \frac{f_s}{R} \cdot r \cdot S_n^{(i)}[m, r]}{\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]}, & m = 0, \quad i = \{F\} \\ \frac{\sum_{r=r_1}^{r_2} \frac{f_s}{R} \cdot r \cdot S_n^{(i)}[m, r]}{\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]}, & m = 0, \dots, N_T - 1, \quad i = \{STF\} \end{cases} \quad (47)$$

Para caracterizar la evolución del SB en un único valor, se va a calcular su promedio temporal.

$$\langle SB^{(i)} \rangle = \begin{cases} SB^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} SB^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (48)$$

El SB ha demostrado ser útil para analizar medidas biológicas y biomédicas, tales como codificación de voz (McClellan & Gibson 1997), percepción el timbre de sonidos musicales (Marozeau *et ál.* 2003), sonidos de músculos esqueléticos (Cole & Barry 1990; Guo *et ál.* 1994; Wood & Barry 1996), el ECG (Wood *et ál.* 1992) o el EGG (Lin & Chen 1994). Asimismo, diversos estudios que han analizado el EEG y el ECoG han empleado el SB para caracterizar la actividad eléctrica cerebral espontánea (Isaksson & Wennberg 1975; Wennberg & Zetterberg 1971), para analizar los estados cerebrales tras realizar una actividad mental (Thomeer *et ál.* 1994) o un movimiento (Florian & Pfurtscheller 1995), para determinar el grado de anestesia (Nayak *et ál.* 1994) y para analizar los patrones espectrales de la epilepsia (Williams *et ál.* 1995; Zaveri *et ál.* 1992).

Factor de cresta

El factor de cresta (SCF , *Spectral Crest Factor*) es una medida de la tonalidad de la señal (Ramalingam & Krishnan 2006). El SCF da una estimación de la concentración del espectro de potencia en torno a unas pocas componentes. En este sentido, un SCF elevado indica que el espectro tiene una componente claramente dominante, mientras que un SCF pequeño se obtiene cuando las componentes del espectro son similares entre sí. El SCF se define como el máximo del espectro de potencia dividido por la potencia media en la banda de análisis (Jayant & Noll 1984).

$$SCF^{(i)}[m] = \begin{cases} \frac{\max[S_n^{(i)}[m, r]]}{\frac{1}{\frac{f_s}{R} \cdot r_2 - \frac{f_s}{R} \cdot r_1 + 1} \cdot \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]} & , m = 0 & , i = \{F\} \\ \frac{\max[S_n^{(i)}[m, r]]}{\frac{1}{\frac{f_s}{R} \cdot r_2 - \frac{f_s}{R} \cdot r_1 + 1} \cdot \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r]} & , m = 0, \dots, N_T - 1 & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (49)$$

Al igual que los parámetros anteriores, para caracterizar la evolución del SCF en un único valor, se va calcular el promedio temporal del SCF .

$$\langle SCF^{(i)} \rangle = \begin{cases} SCF^{(i)}[0] & , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} SCF^{(i)}[m] & , i = \{STF\} \end{cases} \quad (50)$$

Ha sido usado en estudios sobre la percepción humana de los sonidos (Allamanche *et ál.* 2003), para detectar las huellas digitales de audio (Herre *et ál.* 2002; Mapelli *et ál.* 2004; Ramalingam & Krishnan 2006) y para clasificar de forma automática señales de audio (Mierswa & Morik 2005).

Turbulencia espectral

La turbulencia espectral (*ST*, *Spectral Turbulence*) es una técnica que permite cuantificar los cambios en el contenido espectral de una señal a lo largo del tiempo (Kelen *et ál.* 1991). De esta manera, es posible estudiar tanto los eventos frecuentes como los cambios abruptos que ocurren en el espectro de una señal (Barbosa *et ál.* 2006). A diferencia de otros métodos de análisis tiempo-frecuencia, la *ST* es una técnica que consigue estabilidad paramétrica y ofrece resultados reproducibles numéricamente, por lo que su uso ha sido sugerido en aplicaciones clínicas (Vázquez *et ál.* 2000).

Para estimar la *ST* de un registro en primer lugar se calcula su espectro de potencia en el plano tiempo-frecuencia o tiempo-escala. A continuación se comparan los espectros de potencia adyacentes mediante el coeficiente de correlación. Por último, se extraen la media y la desviación estándar de la serie temporal obtenida con estos coeficientes, que sirven como indicadores de los cambios espectrales (Kelen *et ál.* 1991).

$$ST^{(i)}[m] = \rho(S_n^{(i)}[m, r], S_n^{(i)}[m+1, r]) \quad , m = 0, \dots, N_T - 2; i = \{STF, W\}. \quad (51)$$

$\rho(\cdot)$ denota la operación del cálculo del coeficiente de correlación. Típicamente, la definición de la *ST* se ha basado en la medida del coeficiente de correlación de Pearson (Barbosa *et ál.* 2006; Englund *et ál.* 1995; Kelen *et ál.* 1991; Malik *et ál.* 1994; Nogami *et ál.* 1998; Stafford & Vincent 1997; Vázquez *et ál.* 2000). No obstante, si los espectros de potencia no se ajustan a una distribución gaussiana, puede que sea más conveniente aplicar otro tipo de correlación. En este sentido, las correlaciones de Spearman o de Kendall pueden ser adecuadas para obtener una estimación robusta de la

relación entre los espectros de potencia adyacentes (Lachaux *et ál.* 2003).

Al igual que en el caso de las frecuencias características, para caracterizar la evolución de la ST en un único valor, se va a calcular su promedio temporal.

$$\langle ST^{(i)} \rangle = \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} ST^{(i)}[m] \quad , i = \{STF, W\}. \quad (52)$$

La ST se ha aplicado al ECG para evaluar el riesgo tras sufrir un infarto agudo de miocardio (Malik *et ál.* 1994), así como para predecir la recurrencia de la fibrilación auricular idiopática (Barbosa *et ál.* 2006), de la fibrilación atrial paroxística (Stafford & Vincent 1997) y como de la taquicardia ventricular monomorfa espontánea e inducida (Englund *et ál.* 1995; Kelen *et ál.* 1991; Nogami *et ál.* 1998). Una medida similar a la ST también se ha utilizado para analizar la correlación del plano tiempo-frecuencia del EEG y del MEG en pacientes epilépticos tras su estimulación sensorial (Lachaux *et ál.* 2003).

5.3.5. Entropías

La entropía es una magnitud termodinámica, que se adaptó al contexto de la teoría de la información. Su significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Berezianos *et ál.* 2003). Por lo tanto, es un cuantificador que resulta útil para estimar la irregularidad de los sistemas. En la presente Tesis Doctoral se han calculado tres entropías derivadas de la formulación tradicional de Boltzmann-Gibbs, así como de los nuevos formalismos matemáticos de la mecánica estadística. Estas magnitudes serán útiles para describir la irregularidad de las señales MEG de los grupos estudiados.

Entropía de Shannon

El concepto de entropía fue expuesto por primera vez en 1854 por R. J. Clausius, como una magnitud termodinámica que medía la parte no utilizable de la energía

contenida en un sistema. En 1878 W. Gibbs adaptó el concepto de entropía al campo de la termodinámica estadística, en base al trabajo realizado por L. Boltzmann en 1872 (Mueller 2007). Asimismo, en 1927 J. von Neumann trasladó la definición de entropía a la física cuántica (von Neumann 1991). Más adelante, en 1948 C. E. Shannon definió la entropía desde el punto de vista de la teoría de la información como una medida de la incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensaje (Shannon 1948; Shannon & Weaver 1949).

Desde el punto de vista del procesamiento de señal, la entropía de Shannon (*SE*, *Shannon Entropy*) es un cuantificador del desorden de la señal (Powell & Percival 1979). En este sentido, Powell & Percival introdujeron en 1979 una definición de entropía en la que la irregularidad de la señal se estimaba en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado (Powell & Percival 1979; Sleight *et ál.* 2004). De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme (p. ej. una señal muy irregular como el ruido blanco) obtendría una *SE* elevada. Por otro lado, un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales (p. ej. una señal altamente predecible como una suma de sinusoides) tendría una *SE* baja (Inouye *et ál.* 1991).

La definición original de la *SE* se basaba en una distribución de probabilidad, por ello en esta Tesis Doctoral se ha adaptado la misma al caso particular del espectro de potencia normalizado considerado,

$$SE^{(i)}[m] = \begin{cases} -\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \cdot \ln[S_n^{(i)}[m, r]] & , m = 0 & , i = \{F\} \\ -\sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] \cdot \ln[S_n^{(i)}[m, r]] & , m = 0, \dots, N_T - 1 & , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (53)$$

Para que la *SE* tome valores entre 0 y 1, la magnitud anterior se normaliza entre su máximo valor posible $\ln(R)$, donde R representa el número de escalas o de componentes en frecuencia y q es el índice entrópico (Rosso *et ál.* 2006). Asimismo, para caracterizar la evolución de la entropía en un único valor, resulta útil calcular el promedio temporal de la *SE*.

$$\langle SE^{(i)} \rangle = \begin{cases} SE^{(i)}[q,0] & , q > 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} SE^{(i)}[q,m] & , q > 0 \quad , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (54)$$

En relación a la aplicación de la SE , esta magnitud ha sido empleada para estudiar la irregularidad de la actividad EEG (Capurro *et ál.* 1998; Martin *et ál.* 2000). En este sentido, se han analizado los patrones EEG de la SE en la epilepsia (Capurro *et ál.* 1999; Kannathal *et ál.* 2005; Rosso *et ál.* 2002,2006) o tras sufrir una isquemia cerebral (Al-Nashash *et ál.* 2003; Berezianos *et ál.* 2003; Tong *et ál.* 2003), para estudiar los cambios inducidos por estímulos auditivos, visuales y bimodales (Yordanova *et ál.* 2002), después de realizar una tarea mental (Inouye *et ál.* 1991), o para caracterizar el grado de anestesia (Sleigh *et ál.* 2004).

Entropía de Tsallis

La entropía de Tsallis (TE , *Tsallis Entropy*) es una medida de información generalizada que extiende la definición de la entropía de Shannon-Boltzmann-Gibbs (Tsallis 1988). Fue introducida por primera vez por J. Havrda and F. Charvát (Havrda & Charvát 1967) y examinada en profundidad por J. Aczél y Z. Daróczy (Aczél & Daróczy 1975; Daróczy 1970). De manera independiente C. Tsallis propuso en 1988 una generalización de la entropía de Shannon-Boltzmann-Gibbs, muy similar a la magnitud introducida por J. Havrda y F. Charvát, con la diferencia de que esta nueva entropía no estaba normalizada entre 0 y 1 (Tsallis 1988).

Es una entropía no logarítmica que puede ser útil para explorar las propiedades de una distribución de probabilidad mediante un nuevo formalismo matemático. En este sentido, numerosas propiedades matemáticas de la termoestadística convencional se conservan en la TE o admiten una generalización natural (Rosso *et ál.* 2002). Al igual que la SE , la TE es una magnitud estable, por lo que es posible extraer propiedades observables de forma experimental (Abe 2002). Debido a que la TE es una medida no-extensiva, permite caracterizar un sistema donde aparecen interacciones a gran escala (Berezianos *et ál.* 2003). Este hecho queda patente si se consideran dos sistemas independientes A y B , de manera que la probabilidad conjunta de ambos se pone como: $P(A+B)=P(A) \cdot P(B)$. La TE del evento conjunto ($A+B$) es entonces (Berezianos *et ál.*

2003; Rosso *et ál.* 2006),

$$TE_{(A+B)}[q] = TE_A[q] + TE_B[q] + (1-q) \cdot TE_A[q] \cdot TE_B[q]. \quad (55)$$

El grado de no-extensividad viene determinado por el índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$ (Di Sisto *et ál.* 1999). Éste parámetro puede asimilarse al aumento de una lente, de forma que con valores pequeños de q la TE se centra en las interacciones a gran escala y con valores elevados de q la entropía de Tsallis presta atención a los cambios abruptos (Tsallis 1998). En el límite $q \rightarrow 1$, la TE recupera la definición de la entropía de Shannon-Boltzmann-Gibbs (Tsallis 1988).

Tras adaptar la definición original de la TE al caso particular de sustituir la función densidad de probabilidad por el espectro de potencia normalizado se obtendría,

$$TE^{(i)}[q, m] = \begin{cases} \frac{1}{q-1} \cdot \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] - \left[S_n^{(i)}[m, r] \right]^q & , q > 0 \quad , m = 0 & , i = \{F\} \\ \frac{1}{q-1} \cdot \sum_{r=r_1}^{r_2} S_n^{(i)}[m, r] - \left[S_n^{(i)}[m, r] \right]^q & , q > 0 \quad , m = 0, \dots, N_T - 1 & , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (56)$$

Al igual que para la SE y la RE , la TE se va a normalizar entre 0 y 1, para lo cual la definición anterior se divide entre su máximo valor posible: $[1-R^{(1-q)}]$, donde R representa el número de escalas o de componentes en frecuencia y q es el índice entrópico (Berezianos *et ál.* 2003; Rosso *et ál.* 2006). Asimismo, para caracterizar la evolución de la entropía en un único valor, resulta útil calcular el promedio temporal de la TE .

$$\langle TE^{(i)}[q] \rangle = \begin{cases} TE^{(i)}[q, 0] & , q > 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} TE^{(i)}[q, m] & , q > 0 \quad , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (57)$$

La TE ha sido utilizada para analizar señales complejas (Gamero *et ál.* 1997; Torres & Gamero 2000), entre las que se incluye el EEG (Berezianos *et ál.* 2003; Capurro *et ál.* 1998, 1999; Martin *et ál.* 2000; Rosso *et ál.* 2002, 2006; Tong *et ál.* 2003). En estos estudios, se pudo observar que la TE exhibía un elevado grado de sensibilidad para detectar cambios en los parámetros de la dinámica cerebral, tales como la presencia de distintos estados cerebrales en la epilepsia (Capurro *et ál.* 1999; Rosso *et ál.* 2002, 2006) o tras sufrir una isquemia cerebral (Berezianos *et ál.* 2003; Tong *et ál.* 2003), el daño cerebral después de padecer una parada cardíaca (Tong *et ál.* 2002) o el

comportamiento colectivo de las neuronas corticales durante los procesos de reorganización tras la amputación de un dedo en un modelo computacional del sistema somatosensorial (Mazza *et ál.* 2002).

Entropía de Rényi

La entropía de Rényi (*RE*, *Rényi Entropy*) es una medida de información generalizada, que también extiende la definición de la *SE* (Rényi 1970). Fue presentada por el matemático húngaro A. Rényi en el *4th Berkeley Symposium on Mathematical, Statistics and Probability* para describir la ganancia de información mediante variables aleatorias incompletas (Rényi 1961). Al igual que la *SE*, es una entropía aditiva que se basa en una transformación logarítmica de una distribución de probabilidad. Por lo tanto, la *RE* es una medida extensiva, por lo que si consideramos dos sistemas independientes *A* y *B*, de manera que su probabilidad conjunta sea $P(A+B)=P(A)+P(B)$, entonces la *RE* del evento conjunto (*A+B*) sería (Berezianos *et ál.* 2003),

$$RE_{(A+B)}[q] = RE_A[q] + RE_B[q]. \quad (58)$$

La *RE* pertenece a una familia de funciones que permiten cuantificar la diversidad, incertidumbre o aleatoriedad de un sistema. De esta forma, esta medida puede ser considerada como una forma alternativa de estimar la irregularidad en distribuciones tiempo-frecuencia (Baraniuk *et ál.* 2001; Williams *et ál.* 1991). De manera similar a la *SE* y a la *TE*, aunque la *RE* no proporciona información directa sobre la localización y la forma de las componentes de una señal, sí que está estrechamente relacionada con el concepto de las mismas. La conexión entre ambos se basa en la razonable suposición de que señales con una irregularidad elevada (y por lo tanto con un alta cantidad de información) deben estar construidas con un elevado número de componentes elementales (Baraniuk *et ál.* 2001).

Está controlada por un índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$, de manera que se reduce a la entropía de Boltzmann-Gibbs en el límite $q \rightarrow 1$ (Rényi 1970). Este parámetro permite que la expresión de la *RE* siga una distribución en ley de potencias $x^{-\beta}$, donde el exponente β se expresaría como una función del índice q , $\beta(q)$.

Igual que para la SE , la definición original de la RE , en términos de una distribución de probabilidad, se ha adaptado para el caso del espectro de potencia normalizado,

$$RE^{(i)}[q, m] = \begin{cases} \frac{1}{1-q} \cdot \ln \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} [S_n^{(i)}[m, r]]^q \right\} & , q > 0 \quad , m = 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{1-q} \cdot \ln \left\{ \sum_{r=r_1}^{r_2} [S_n^{(i)}[m, r]]^q \right\} & , q > 0 \quad , m = 0, \dots, N_T - 1 \quad , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (59)$$

Además, de manera similar a la SE , la RE se va a normalizar entre 0 y 1, para lo cual la definición anterior se va a dividir entre su máximo valor posible: $\ln(R)$, donde R representa el número de escalas o de componentes en frecuencia y q es el índice entrópico (Aviyente & Williams 2005; Rosso *et ál.* 2006). Asimismo, para caracterizar la evolución de la entropía en un único valor, resulta útil calcular el promedio temporal de la RE .

$$\langle RE^{(i)}[q] \rangle = \begin{cases} RE^{(i)}[q, 0] & , q > 0 \quad , i = \{F\} \\ \frac{1}{N_T} \cdot \sum_{m=0}^{N_T-1} RE^{(i)}[q, m] & , q > 0 \quad , i = \{STF, W\} \end{cases} \quad (60)$$

Finalmente, la RE ha sido utilizada para caracterizar la complejidad de la actividad cerebral (Andino *et ál.* 2000; Kulish *et ál.* 2006). De este modo diversos estudios han analizado el EEG para estudiar la epilepsia (Kannathal *et ál.* 2005; Rosso *et ál.* 2006), los cambios experimentados tras sufrir una isquemia cerebral (Tong *et ál.* 2003) o las alteraciones de sujetos que padecen fobias (Aviyente *et ál.* 2004).

5.4. Análisis de los resultados

Inicialmente, se realizó un análisis estadístico de los resultados para comprobar la existencia de diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes con EA probable y sujetos de control). Para ello, se llevó a cabo un análisis descriptivo para explorar tanto la normalidad de las distribuciones, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk, así como la homocedasticidad utilizando el test de Levene (Jobson 1991a). Después de este análisis exploratorio, los valores no cumplían las suposiciones paramétricas, por lo que se aplicó

una transformación logarítmica para minimizar los problemas con la *kurtosis* y la asimetría de las distribuciones (Pollock *et ál.* 1990). Finalmente las variables transformadas cumplieron con las hipótesis de los tests paramétricos. En primer lugar, se realizó un análisis estadístico global con los valores promediados de *RP*, *TE* y *RE* sobre todos los canales, para lo cual se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA, *ANalysis Of VAriance*) de dos vías de medidas repetidas, tomando la edad como covariable. En el caso de los valores de *RP* se tomó la variable *Grupo* como factor inter-sujetos y la variable *Banda de frecuencia* como factor intra-sujetos, para explorar la existencia de efectos significativos. Por otro lado, para obtener el valor óptimo de *q* en la *TE* y en la *RE* se empleó la variable *Grupo* como factor intra-sujetos y la variable *Índice entrópico* como factor inter-sujetos. En un segundo paso, se exploró más detalladamente las interacciones de los valores promediados para cada parámetro en cinco regiones cerebrales (anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior) mediante un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas (variable *Grupo* como factor inter-sujetos y variable *Región* como factor-intrasujetos), donde se eliminó el efecto de la edad. En el caso concreto de la *TE* y de la *RE*, se utilizaron sólo los valores óptimos de *q*, identificados en el análisis estadístico global. Finalmente, para los parámetros en los que el análisis anterior reveló interacciones significativas, se calculó un ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad. Para corregir posibles violaciones de la hipótesis de esfericidad, así como para reducir los errores de tipo I, se utilizó la ϵ de Greenhouse-Geisser en todos los análisis de medidas repetidas (Jobson 1991b). Además, las diferencias se consideraron significativas para $p < 0.01$. Como parte del análisis exploratorio también se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para estudiar las relaciones entre los parámetros en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Como herramienta adicional para obtener un resumen visual de la distribución de los datos en ambas poblaciones, se dibujaron los diagramas de cajas o *boxplots* para cada parámetro promediado sobre todos los canales. En ellos, los valores ordenados de los datos se dividen en cuatro partes proporcionales, mediante una caja delimitada con tres líneas horizontales. De esta manera, la mediana de la distribución aparece como una línea aproximadamente en la mitad de la caja, mientras que los percentiles 25 y 75 se corresponden con la parte inferior y superior de la caja, respectivamente. También se suelen incluir unas muescas que indican el intervalo de confianza de la mediana. En este

sentido, si las muescas de las poblaciones representadas no se solapan se determina que existen diferencias significativas entre ellas. Finalmente, los bigotes o *whiskers* son dos líneas que surgen de los extremos de la caja y que se extienden hasta las observaciones extremas de la distribución, exteriores a la caja. Pueden abarcar hasta un máximo de 1.5 veces el rango intercuartil, de manera que cualquier dato fuera del rango delimitado por los bigotes se considera una observación anómala y se representa por el símbolo ‘+’.

El análisis estadístico anterior, se complementó con un estudio sobre la capacidad de clasificación de la media de los parámetros significativos en cada región. Para ello, se utilizó un análisis discriminante lineal con validación cruzada, dejando uno fuera (LDA LOO-CV, *Linear Discriminant Analysis with Leave-One-Out Cross-Validation*). Asimismo, en el caso particular de la de la STFT y de la WT, se realizó un análisis LDA LOO-CV adicional en el que se incluyó la desviación estándar de la evolución en un período de 10 s para los parámetros significativos. Los estadísticos de clasificación calculados fueron la sensibilidad (SEN, porcentaje de pacientes correctamente clasificados), la especificidad (ESP, porcentaje de controles adecuadamente identificados) y la precisión (PRE, porcentaje de pacientes y controles bien clasificados, respecto al total).

Todos los análisis estadísticos y de clasificación fueron realizados mediante el paquete software SPSS (versión 14.0; SPSS Inc., Chicago, Ill).

Resultados

6.1. INTRODUCCIÓN	130
6.2. TRANSFORMADA DE FOURIER	130
6.2.1. <i>Potencia relativa</i>	131
6.2.2. <i>Ratios de potencia</i>	135
6.2.3. <i>Frecuencias características</i>	142
6.2.4. <i>Parámetros espectrales</i>	147
6.2.5. <i>Entropías espectrales</i>	149
6.3. TRANSFORMADA CORTA DE FOURIER	155
6.3.1. <i>Potencia relativa</i>	157
6.3.2. <i>Ratios de potencia</i>	163
6.3.3. <i>Frecuencias características</i>	171
6.3.4. <i>Parámetros espectrales</i>	176
6.3.5. <i>Entropías espectrales</i>	180
6.4. TRANSFORMADA WAVELET	190
6.4.1. <i>Potencia relativa</i>	191
6.4.2. <i>Ratios de potencia</i>	197
6.4.3. <i>Parámetros espectrales</i>	203
6.4.4. <i>Entropías wavelet</i>	206

6.1. Introducción

Una vez explicados los métodos que se van a usar en esta Tesis Doctoral, en el presente capítulo se resumen los resultados más significativos que se han obtenido. Los tres primeros apartados recogen el análisis de los datos para las tres transformadas: FT, STFT y WT. Cada uno de ellos, se subdivide en categorías según los tipos de parámetros comentados en el anterior capítulo. De esta manera, se incluyen los resultados obtenidos para las bandas de potencia relativa, los ratios de potencia, las frecuencias características, los parámetros espectrales y las entropías espectrales, siempre y cuando el parámetro en cuestión se haya podido definir en términos de la transformada correspondiente.

6.2. Transformada de Fourier

El análisis de los valores obtenidos para cada parámetro se llevó a cabo en dos pasos. En un primer momento, se calculó la PSD_n en segmentos de actividad MEG de duración 10 s. Seguidamente, se promediaron los espectrogramas obtenidos en los segmentos de 10 s para obtener una PSD_n media por canal y sujeto. A partir de esta función se calcularon los parámetros para cada canal y sujeto. A continuación se estimó la media de los parámetros en cada canal y, finalmente, se promediaron estas medias en las cinco regiones cerebrales definidas en el Capítulo 4 para obtener un único valor promedio por región y sujeto. Los valores promedio se exploraron en busca de interacciones significativas en las variables *Grupo* y *Region*, mediante un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad. Para poder detectar visualmente la existencia de diferencias significativas en las poblaciones, no sólo se han incluido los resultados de los análisis estadísticos, sino también los diagramas de cajas para los valores medios de cada parámetro.

En caso de observarse algún efecto significativo, en un segundo paso, se procedió a realizar un análisis ANOVA univariado con contrastes eliminando el efecto de la edad, con los valores medios en cada región. Asimismo, se realizó un análisis de

clasificación LDA LOO-CV para evaluar la capacidad discriminatoria de los parámetros en cada región. En cada subapartado se incluye para cada parámetro significativo una tabla con los coeficientes de correlación de Pearson y la significación correspondiente, así como otra con los valores medios, las desviaciones estándar de cada parámetro para los dos grupos, el p -valor y los estadísticos de clasificación correspondientes.

6.2.1. Potencia relativa

En primer lugar, a partir del espectro de potencia obtenido con la FT, se calculó la potencia relativa en las bandas de frecuencia convencionales del EEG: delta ($RP_{\delta}^{(F)}$), zeta ($RP_{\theta}^{(F)}$), alfa ($RP_{\alpha}^{(F)}$), beta 1 ($RP_{\beta_1}^{(F)}$), beta 2 ($RP_{\beta_2}^{(F)}$) y gamma ($RP_{\gamma}^{(F)}$).

Tras realizar el análisis multivariante de las distribuciones promediadas de RP en las diferentes bandas de frecuencia, se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=10.662$; $p=0.0023202$), así como un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* y *Banda de frecuencia* ($F_{5,190}=14.471$; $p=0.0000011$). Dada la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones, se procedió a realizar un análisis estadístico más detallado para cada banda.

En este sentido, el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RP_{\delta}^{(F)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=20.947$; $p=0.0000493$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.811$; $p=0.4530645$).

En el caso del parámetro $RP_{\theta}^{(F)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\theta}^{(F)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=2.290$; $p=0.0956184$), ni tampoco en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=4.464$; $p=0.0148901$).

Asimismo, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\alpha}^{(F)}$ tampoco mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=3.916$; $p=0.0550997$), ni en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=2.347$; $p=0.1043217$).

Al realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\beta_1}^{(F)}$, se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=18.821$; $p=0.0001022$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=3.111$; $p=0.0503857$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\beta_2}^{(F)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=21.209$; $p=0.0000452$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.412$; $p=0.2495396$).

Finalmente, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\gamma}^{(F)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=5.999$; $p=0.0190368$), ni tampoco en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.436$; $p=0.6908136$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se determina gráficamente mediante los diagramas de cajas de la Figura 29. Éstos recogen las distribuciones promediadas en todos los canales de los valores de RP para ambos grupos. Si las muescas de las cajas no se superponen, tal y como ocurre para $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$, $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$, se concluye que las poblaciones difieren significativamente. Asimismo, al examinar detenidamente la figura anterior, se observa un aumento significativo de la RP de los pacientes en las bandas de frecuencias bajas ($\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$), junto con un descenso significativo en las bandas de frecuencias altas ($\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$). Aunque las diferencias no son significativas en las bandas zeta, alfa y gamma, sus diagramas de cajas también apuntan a que la EA implica un aumento de potencia de los ritmos lentos ($\langle RP_{\theta}^{(F)} \rangle$) y un descenso de la potencia de las oscilaciones rápidas ($\langle RP_{\alpha}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\gamma}^{(F)} \rangle$). Los resultados sugieren que la EA lleva asociada una lentificación significativa de la actividad MEG espontánea. Finalmente, la variabilidad de los resultados es mayor en los pacientes que en los sujetos de control para las bandas bajas de frecuencia ($\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\theta}^{(F)} \rangle$), mientras que para las bandas altas ocurre lo contrario ($\langle RP_{\alpha}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\gamma}^{(F)} \rangle$).

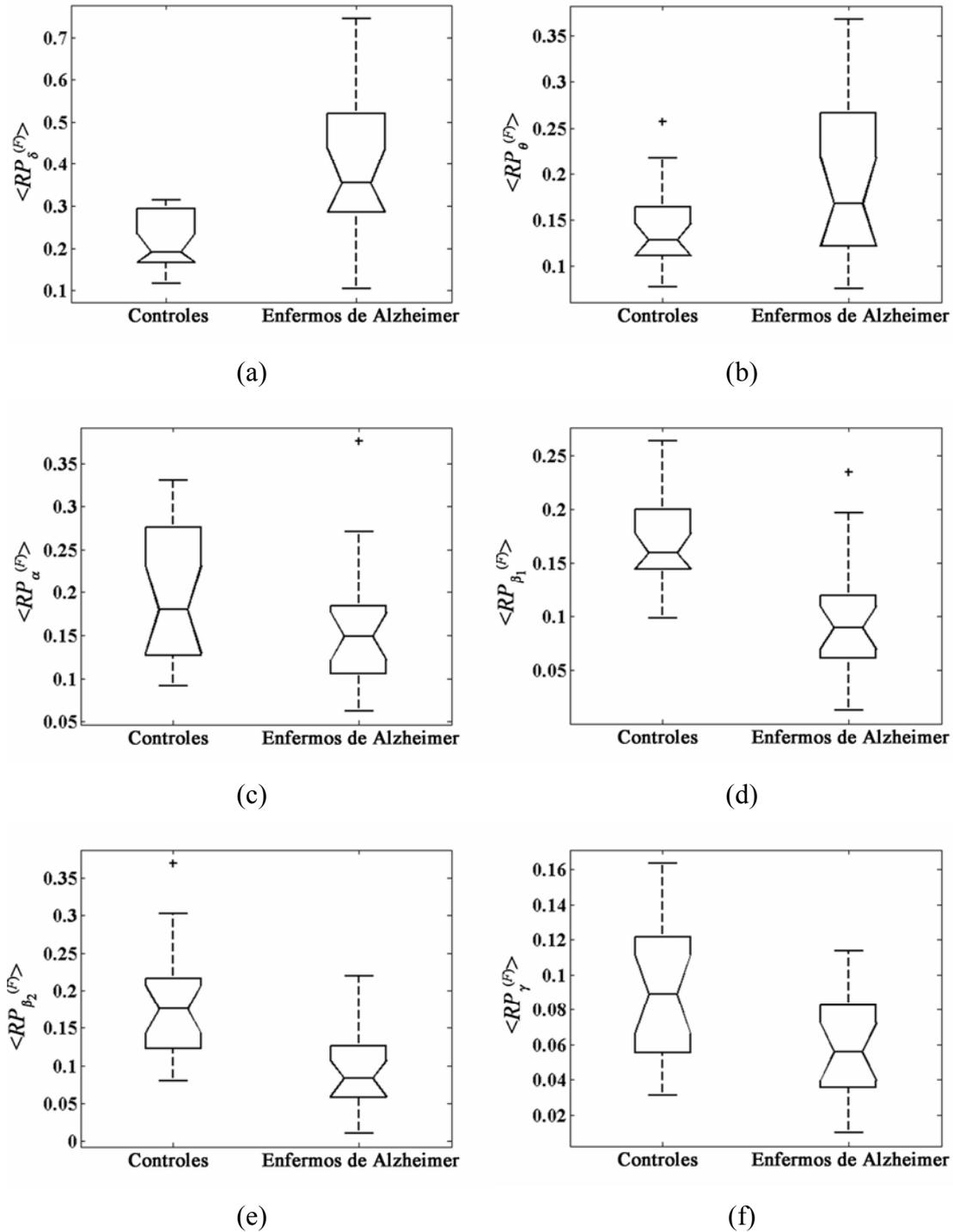


Figura 29. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los valores de RP en cada banda de frecuencia. (a) Banda delta, $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.214 ± 0.070 ; enfermos de Alzheimer: 0.399 ± 0.161 , media \pm SD). (b) Banda zeta, $\langle RP_{\theta}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.140 ± 0.044 ; enfermos de Alzheimer: 0.195 ± 0.098). (c) Banda alfa, $\langle RP_{\alpha}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.199 ± 0.078 ; enfermos de Alzheimer: 0.159 ± 0.076). (d) Banda beta 1, $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.171 ± 0.042 ; enfermos de Alzheimer: 0.099 ± 0.054). (e) Banda beta 2, $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.186 ± 0.073 ; enfermos de Alzheimer: 0.090 ± 0.050). (f) Banda gamma, $\langle RP_{\gamma}^{(F)} \rangle$ (controles: 0.090 ± 0.040 ; enfermos de Alzheimer: 0.058 ± 0.029).

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$, $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 6, 7 y 8 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en la tablas por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al analizar detenidamente las correlaciones de los parámetros con los tests, se aprecia que todos obtienen diferencias significativas en cada región estudiada, a excepción de la $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ en la zona central. El parámetro $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ en la región anterior es el que consigue las mayores correlaciones tanto con el MMSE ($r=-0.551$; $p=0.0001897$) como con el FAST ($r=0.625$; $p=0.0000123$).

Las Tabla 9, 10 y 11 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizar los resultados en cada región, de nuevo queda patente que los enfermos de Alzheimer presentan valores de $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ mayores que los controles con diferencias significativas en todas las comparaciones. Este hecho es justamente el contrario a lo que ocurre con los parámetros $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$, en los cuales son los controles los que presentan valores significativamente más elevados que los pacientes. En relación a la distribución regional de los p -valores, el parámetro $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ muestra las mayores diferencias en la zona anterior ($p=0.0000557$) con un valor de precisión del 82.9% (SEN=80.0%; ESP=85.7%). En cuanto a la RP en la banda beta las diferencias entre los grupos son mayores en la zona lateral derecha tanto para $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ ($p=0.0000297$) como para $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$ ($p=0.0000182$), con precisiones del 85.4% (SEN=75.0%; ESP=95.2%) y del 78.0% (SEN=70.0%; ESP=85.7%), respectivamente.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	-0.551	0.0001897	0.625	0.0000123
Central	-0.502	0.0008341	0.557	0.0001566
Lateral derecha	-0.507	0.0007246	0.558	0.0001480
Lateral izquierda	-0.503	0.0008029	0.575	0.0000841
Posterior	-0.464	0.0022536	0.559	0.0001453

Tabla 6. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de la banda delta ($\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$) promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.439	0.0040759	-0.513	0.0006063
Central	0.378	0.0149357	-0.466	0.0021295
Lateral derecha	0.473	0.0018002	-0.579	0.0000742
Lateral izquierda	0.430	0.0050711	-0.538	0.0002858
Posterior	0.417	0.0066636	-0.556	0.0001619

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de la banda beta 1 ($\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$) promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.434	0.0045818	-0.491	0.0011230
Central	0.446	0.0034455	-0.503	0.0007989
Lateral derecha	0.478	0.0015929	-0.564	0.0001242
Lateral izquierda	0.470	0.0019558	-0.554	0.0001698
Posterior	0.423	0.0058752	-0.560	0.0001388

Tabla 8. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de la banda beta 2 ($\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$) promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

6.2.2. Ratios de potencia

Combinando los valores de potencia relativa obtenidos a partir del espectro de potencia de la FT, se calcularon cuatro ratios de potencia: $PR_1^{(F)}$, $PR_2^{(F)}$, $PR_3^{(F)}$ y $PR_4^{(F)}$.

En el caso del primero de los ratios de potencia, $PR_1^{(F)}$, el análisis multivariante

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.278 \pm 0.130	0.510 \pm 0.170	0.0000557	80.0	85.7	82.9
Central	0.164 \pm 0.056	0.323 \pm 0.165	0.0002262	65.0	85.7	75.6
Lateral derecha	0.230 \pm 0.076	0.416 \pm 0.169	0.0001698	70.0	85.7	78.0
Lateral izquierda	0.232 \pm 0.091	0.417 \pm 0.171	0.0002547	70.0	76.2	73.2
Posterior	0.191 \pm 0.077	0.372 \pm 0.167	0.0002109	75.0	81.0	78.0

Tabla 9. Valores de $\langle RP_{\delta}^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.153 \pm 0.049	0.082 \pm 0.053	0.0003156	75.0	81.0	78.0
Central	0.184 \pm 0.043	0.122 \pm 0.062	0.0012222	65.0	95.2	80.5
Lateral derecha	0.171 \pm 0.042	0.092 \pm 0.054	0.0000297	75.0	95.2	85.4
Lateral izquierda	0.166 \pm 0.043	0.095 \pm 0.058	0.0001692	70.0	95.2	82.9
Posterior	0.174 \pm 0.050	0.097 \pm 0.051	0.0000843	65.0	90.5	78.0

Tabla 10. Valores de $\langle RP_{\beta_1}^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.182 \pm 0.075	0.086 \pm 0.049	0.0005466	70.0	81.0	75.6
Central	0.237 \pm 0.096	0.129 \pm 0.072	0.0001591	70.0	81.0	75.6
Lateral derecha	0.180 \pm 0.075	0.082 \pm 0.051	0.0000182	70.0	85.7	78.0
Lateral izquierda	0.175 \pm 0.076	0.079 \pm 0.047	0.0000456	70.0	81.0	75.6
Posterior	0.160 \pm 0.060	0.079 \pm 0.045	0.0000508	65.0	85.7	75.6

Tabla 11. Valores de $\langle RP_{\beta_2}^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=9.403$; $p=0.0039771$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.857$; $p=0.4330726$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $PR_2^{(F)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo*

($F_{1,38}=28.687$; $p=0.0000043$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.538$; $p=0.5853863$).

En cuanto al parámetro $PR_3^{(F)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=27.154$; $p=0.0000069$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.849$; $p=0.4381663$).

Finalmente, tras realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados el parámetro $PR_4^{(F)}$, se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=23.248$; $p=0.0000231$), mientras que de nuevo la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.195$; $p=0.3091004$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se aprecia en la Figura 30, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. Como se observa en la gráfica anterior, los ratios toman valores significativamente mayores para los controles que para los pacientes. Si se tiene en cuenta que los índices empleados hacen un balance entre la *RP* en las frecuencias altas y bajas, este resultado apoya la lentificación de los ritmos MEG espontáneos previamente observada mediante los valores de *RP*. Además, las diferencias estadísticas entre los grupos han aumentado, respecto a los p -valores alcanzados por las bandas de *RP*. Finalmente, también se observa que la variabilidad de los resultados es ligeramente superior en los controles que en los pacientes, como se aprecia para $\langle PR_2^{(F)} \rangle$, $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ y $\langle PR_4^{(F)} \rangle$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $\langle PR_1^{(F)} \rangle$, $\langle PR_2^{(F)} \rangle$, $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ y $\langle PR_4^{(F)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, también se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

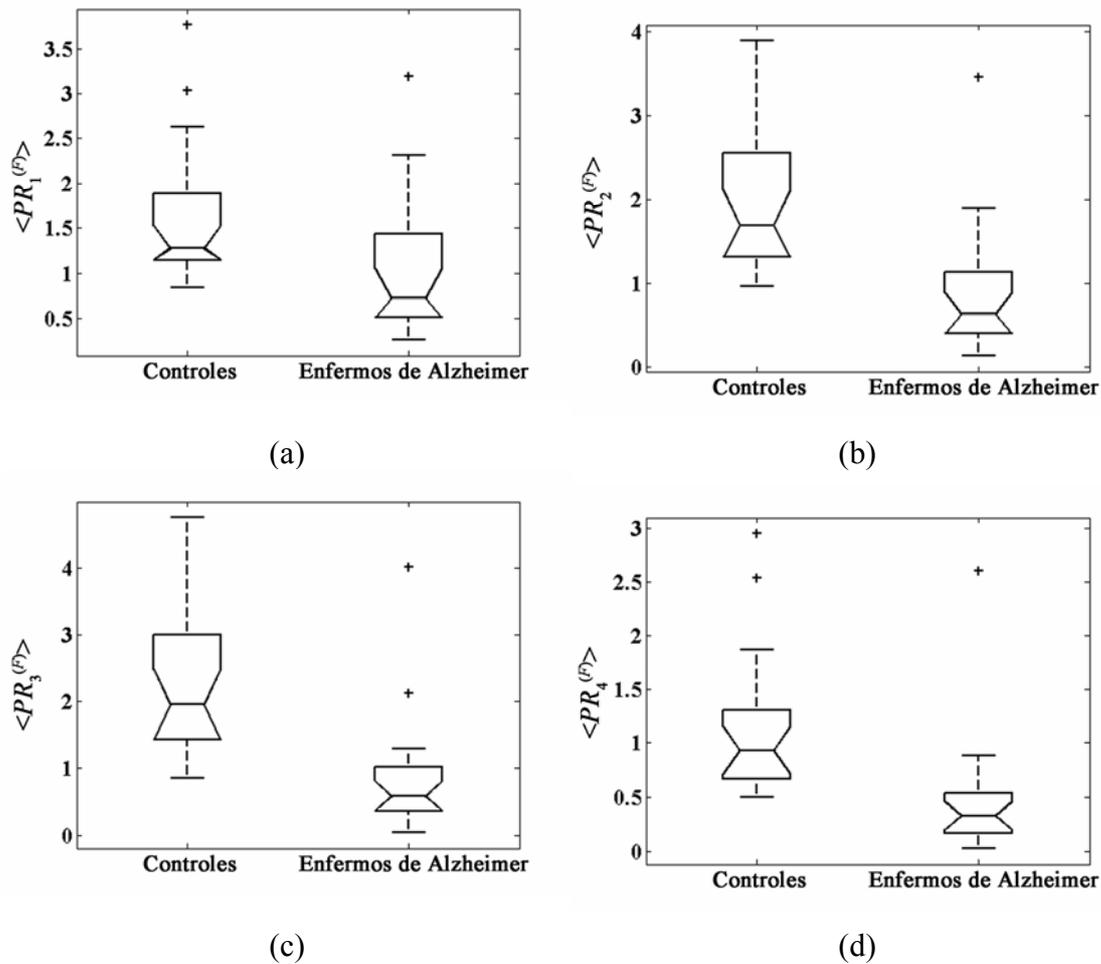


Figura 30. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los ratios de potencia. (a) $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ (controles: 1.619 ± 0.776 ; enfermos de Alzheimer: 1.050 ± 0.777 , media \pm SD). (b) $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ (controles: 1.943 ± 0.814 ; enfermos de Alzheimer: 0.827 ± 0.766). (c) $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ (controles: 2.274 ± 1.090 ; enfermos de Alzheimer: 0.824 ± 0.900). (d) $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ (controles: 1.113 ± 0.655 ; enfermos de Alzheimer: 0.443 ± 0.556).

Las Tabla 12, 13, 14 y 15 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Al igual que para la RP , los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en la tabla por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al estudiar los valores que aparecen en las tablas se observa como todas las correlaciones son significativas y, en el caso de los ratios $\langle PR_2^{(F)} \rangle$, $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ y $\langle PR_4^{(F)} \rangle$, mayores que las obtenidas con los valores de RP para cada banda. En concreto, $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ en la zona lateral derecha es el ratio que consigue la mayor

correlación con los tests MMSE ($r=0.558$; $p=0.0001505$) y FAST ($r=-0.616$; $p=0.0000177$). Los ratios anteriores fueron definidos para resumir de forma global la lentificación del espectro (PR_2) y para detectar cambios en estados avanzados de la enfermedad (PR_3 y PR_4). En este sentido, se ha descrito una mayor actividad en las bandas de frecuencias bajas conforme avanza la severidad de la demencia (Adeli *et ál.* 2005; Coben *et ál.* 1985; Soininen & Riekkinen 1992), que coincide con la elevada correlación observada en la banda delta.

Las Tabla 16, 17, 18 y 19 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizarlas advierte que los enfermos de Alzheimer obtienen ratios mayores que los controles, con diferencias significativas en todas las comparaciones. En relación a la distribución regional de los p -valores, $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona anterior ($p = 0.0026692$), con un valor de precisión del 75.6% (SEN=65.0%; ESP=85.7%). Sin embargo, la precisión es mayor en la zona lateral derecha (PRE=78.0%; SEN=70.0%; ESP=85.7%). En el caso de $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ la zona con un menor p -valor es la lateral derecha ($p = 0.0000051$) con una precisión del 82.9% (SEN=75.0%; ESP=90.5%); sin embargo, es en la zona anterior donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=85.4%; SEN=85.0%; ESP=85.7%). $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ obtiene de nuevo las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p = 0.0000051$) con una precisión del 80.5% (SEN=75.0%; ESP=85.7%), mientras que es la zona central la que consigue la mayor precisión (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%). En cuanto a $\langle PR_4^{(F)} \rangle$, al igual que con $\langle PR_3^{(F)} \rangle$, las diferencias entre los grupos son mayores en la zona lateral derecha ($p=0.0000178$) con una precisión del 82.9% (SEN=75.0%; ESP=90.5%). No obstante, el mayor valor de precisión se alcanza en la zona central (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%).

Al comparar los ratios entre sí, se aprecia que $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ consigue las diferencias más significativas, tanto en la estadística global como en los análisis regionales. Sin embargo, los ratios $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ y $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ obtienen los estadísticos de clasificación más elevados, con p -valores ligeramente mayores. Es de notar que estos tres índices contienen en su definición la RP de las bandas delta y beta, lo cual apunta a la importancia de estos rangos de frecuencia en la EA.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.400	0.0095234	-0.417	0.0066171
Central	0.430	0.0050182	-0.401	0.0093569
Lateral derecha	0.447	0.0033800	-0.442	0.0038561
Lateral izquierda	0.458	0.0025859	-0.437	0.0043159
Posterior	0.419	0.0064167	-0.387	0.0124565

Tabla 12. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.532	0.0003429	-0.604	0.0000289
Central	0.537	0.0002924	-0.586	0.0000576
Lateral derecha	0.558	0.0001505	-0.616	0.0000177
Lateral izquierda	0.552	0.0001848	-0.615	0.0000191
Posterior	0.537	0.0002982	-0.616	0.0000181

Tabla 13. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.517	0.0005443	-0.589	0.0000511
Central	0.501	0.0008554	-0.565	0.0001206
Lateral derecha	0.532	0.0003393	-0.609	0.0000243
Lateral izquierda	0.504	0.0007844	-0.587	0.0000553
Posterior	0.496	0.0009812	-0.613	0.0000202

Tabla 14. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.514	0.0005854	-0.592	0.0000456
Central	0.462	0.0023431	-0.534	0.0003228
Lateral derecha	0.512	0.0006264	-0.591	0.0000468
Lateral izquierda	0.476	0.0016748	-0.564	0.0001214
Posterior	0.474	0.0017468	-0.588	0.0000528

Tabla 15. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.130 ± 0.310	0.807 ± 0.527	0.0026692	65.0	85.7	75.6
Central	1.651 ± 0.777	1.141 ± 0.853	0.0077044	70.0	76.2	73.2
Lateral derecha	1.761 ± 0.866	1.101 ± 0.922	0.0032435	70.0	85.7	78.0
Lateral izquierda	1.598 ± 0.749	1.027 ± 0.745	0.0035986	65.0	81.0	73.2
Posterior	1.725 ± 1.104	1.071 ± 0.818	0.0142907	65.0	71.4	68.3

Tabla 16. Valores de $\langle PR_1^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.359 ± 0.580	0.527 ± 0.507	0.0000289	85.0	85.7	85.4
Central	2.537 ± 1.103	1.141 ± 0.967	0.0000172	70.0	90.5	80.5
Lateral derecha	1.877 ± 0.762	0.790 ± 0.821	0.0000051	75.0	90.5	82.9
Lateral izquierda	1.765 ± 0.813	0.749 ± 0.703	0.0000126	75.0	85.7	80.5
Posterior	1.978 ± 1.103	0.826 ± 0.804	0.0000133	70.0	85.7	78.0

Tabla 17. Valores de $\langle PR_2^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.530 ± 0.757	0.476 ± 0.515	0.0000377	80.0	85.7	82.9
Central	3.307 ± 1.763	1.320 ± 1.334	0.0000346	85.0	90.5	87.8
Lateral derecha	2.016 ± 0.924	0.711 ± 0.833	0.0000051	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	1.959 ± 1.035	0.712 ± 0.825	0.0000277	70.0	81.0	75.6
Posterior	2.341 ± 1.402	0.800 ± 0.956	0.0000071	75.0	95.2	85.4

Tabla 18. Valores de $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.695 ± 0.371	0.238 ± 0.299	0.0000420	75.0	85.7	80.5
Central	1.478 ± 0.924	0.658 ± 0.746	0.0001836	80.0	95.2	87.8
Lateral derecha	1.001 ± 0.543	0.391 ± 0.517	0.0000178	75.0	90.5	82.9
Lateral izquierda	0.961 ± 0.575	0.403 ± 0.532	0.0000939	80.0	90.5	80.5
Posterior	1.275 ± 0.956	0.453 ± 0.609	0.0000266	70.0	85.7	78.0

Tabla 19. Valores de $\langle PR_4^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

6.2.3. Frecuencias características

Los siguientes parámetros, que se calcularon a partir del espectro de potencia obtenido con la FT, fueron cuatro frecuencias características: la frecuencia mediana ($MF^{(F)}$), la frecuencia alfa individual ($IAF^{(F)}$), la frecuencia de transición ($TF^{(F)}$) y la frecuencia límite ($SEF95^{(F)}$).

Al analizarlas, en el caso particular del parámetro $MF^{(F)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=28.890$; $p=0.0000041$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=2.830$; $p=0.0603755$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $IAF^{(F)}$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=21.938$; $p=0.0000355$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.823$; $p=0.4540145$).

Igualmente, tras estudiar el parámetro $TF^{(F)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=10.191$; $p=0.0028325$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.920$; $p=0.4165602$).

Por otro lado, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $SEF95^{(F)}$ no reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=4.586$; $p=0.0386989$), ni en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.598$; $p=0.5620134$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se ilustra en la Figura 31, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales para ambos grupos. Como se ve en la gráfica anterior, los parámetros medios $\langle MF^{(F)} \rangle$, $\langle IAF^{(F)} \rangle$ y $\langle TF^{(F)} \rangle$ toman valores significativamente mayores para los controles que para los pacientes. Este resultado vuelve a sugerir una lentificación de la actividad oscilatoria espontánea MEG, que ya se ha descrito con los parámetros anteriores. En el caso del parámetro $SEF95^{(F)}$ el diagrama de cajas parece indicar que el contenido espectral de los controles está más extendido que el de los enfermos de

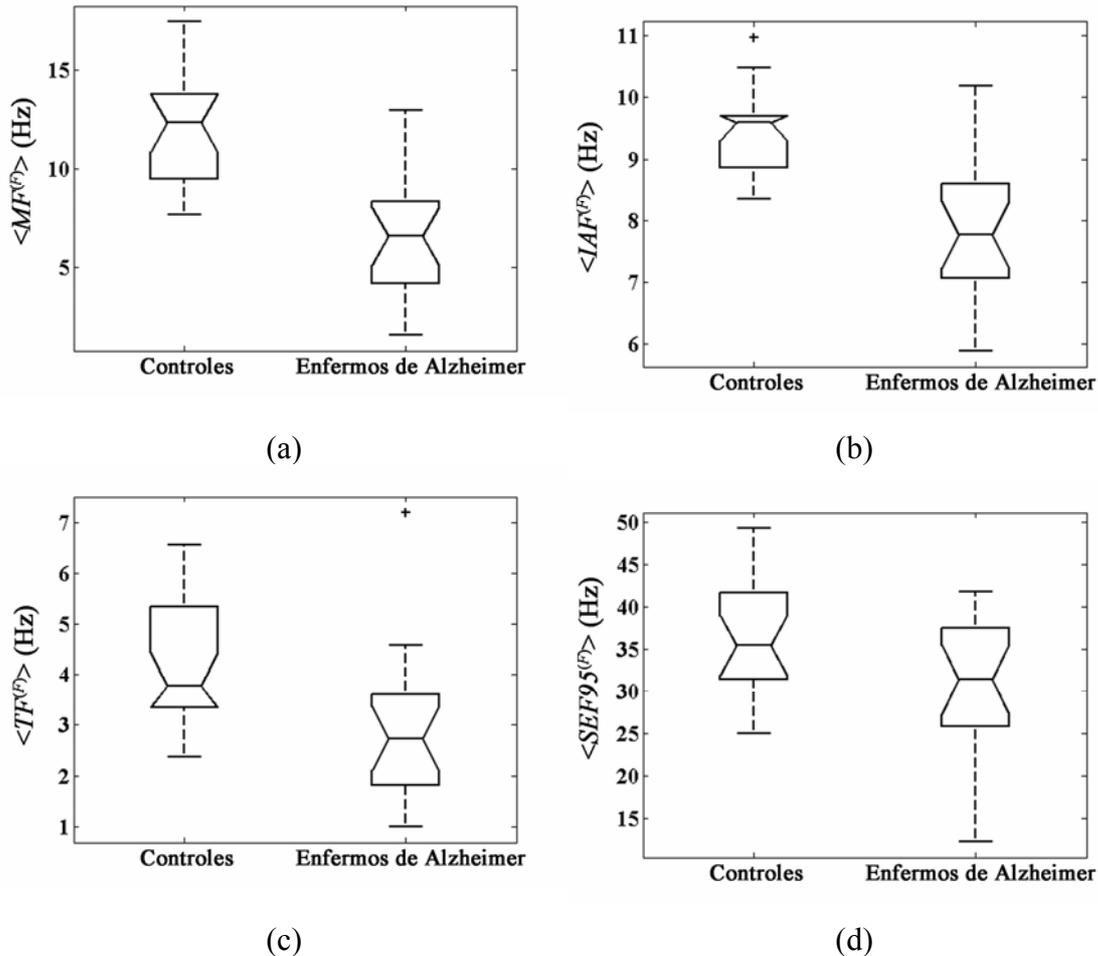


Figura 31. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para las frecuencias características. (a) Frecuencia mediana, $\langle MF^{(F)} \rangle$ (controles: 11.959 ± 2.804 Hz; enfermos de Alzheimer: 6.347 ± 3.069 Hz, media \pm SD). (b) Frecuencia alfa dominante, $\langle IAF^{(F)} \rangle$ (controles: 9.402 ± 0.687 Hz; enfermos de Alzheimer: 7.966 ± 1.145). (c) Frecuencia de transición, $\langle TF^{(F)} \rangle$ (controles: 4.193 ± 1.326 Hz; enfermos de Alzheimer: 2.911 ± 1.476 Hz). (d) Frecuencia límite, $\langle SEF95^{(F)} \rangle$ (controles: 36.909 ± 6.989 Hz; enfermos de Alzheimer: 30.621 ± 8.685 Hz).

Alzheimer. No obstante, las diferencias observadas no fueron significativas. Finalmente, se aprecia como los enfermos de Alzheimer presentan una mayor variabilidad que los sujetos de control en el parámetro $\langle IAF^{(F)} \rangle$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $\langle MF^{(F)} \rangle$, $\langle IAF^{(F)} \rangle$ y $\langle TF^{(F)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. También se

llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 20, 21 y 22 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en la tabla por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al estudiar los valores que aparecen en las tablas se aprecia como todas las correlaciones son significativas, a excepción del parámetro $\langle TF^{(F)} \rangle$ en las zonas central y lateral izquierda. Para la $\langle MF^{(F)} \rangle$ las correlaciones observadas son mayores que las obtenidos con los valores de RP para cada banda, así como con los ratios de potencia. En concreto, la mayor correlación con el test MMSE es conseguida por $\langle MF^{(F)} \rangle$ en la zona central ($r=0.556$; $p=0.0001596$) y por $\langle IAF^{(F)} \rangle$ en la zona lateral derecha ($r=0.556$; $p=0.0001610$), mientras que con el FAST se obtiene por $\langle MF^{(F)} \rangle$ en la zona posterior ($r=-0.656$; $p=0.0000032$). La $\langle MF^{(F)} \rangle$ es un índice que resume de forma global la lentificación del espectro, de manera análoga a lo que ocurría con (PR_2) . Por lo tanto, los resultados obtenidos parecen indicar que este tipo de índices son capaces de describir de manera aceptable la evolución que se produce en el contenido espectral de la actividad MEG espontánea en los distintos estados de la EA.

Las Tabla 23, 24 y 25 resumen los resultados obtenidos. Al analizarlas se observa como los controles obtienen frecuencias mayores que los enfermos de Alzheimer con diferencias significativas en todas las comparaciones, a excepción de la región central del parámetro $\langle TF^{(F)} \rangle$. En relación a la distribución regional de los p -valores, la $\langle MF^{(F)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p=0.0000052$) con un valor de precisión del 85.4% (SEN=75.0%; ESP=95.2%). En el caso de $\langle IAF^{(F)} \rangle$, las diferencias más significativas se alcanzan de nuevo en la región lateral derecha ($p=0.0000100$) con una precisión del 75.6% (SEN=70.0%; ESP=81.0%). Sin embargo, es en la zona central donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=85.4%; SEN=75.0%; ESP=95.2%). En cuanto a $\langle TF^{(F)} \rangle$, las diferencias entre los

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.537	0.0002970	-0.639	0.0000069
Central	0.556	0.0001596	-0.621	0.0000145
Lateral derecha	0.553	0.0001777	-0.647	0.0000049
Lateral izquierda	0.545	0.0002299	-0.639	0.0000068
Posterior	0.536	0.0003005	-0.656	0.0000032

Tabla 20. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle MF^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.502	0.0008213	-0.558	0.0001492
Central	0.515	0.0005655	-0.569	0.0001041
Lateral derecha	0.556	0.0001610	-0.611	0.0000222
Lateral izquierda	0.549	0.0002044	-0.589	0.0000507
Posterior	0.486	0.0012863	-0.515	0.0005692

Tabla 21. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle IAF^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.489	0.0011658	-0.593	0.0000441
Central	0.365	0.0191224	-0.424	0.0056981
Lateral derecha	0.374	0.0158925	-0.432	0.0048404
Lateral izquierda	0.398	0.0098891	-0.470	0.0019558
Posterior	0.353	0.0234550	-0.441	0.0039401

Tabla 22. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle TF^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

grupos son mayores en la zona anterior ($p=0.0003076$) con una precisión del 75.6% (SEN=70.0%; ESP=81.0%).

La comparación entre las frecuencias características indica que el parámetro $\langle MF^{(F)} \rangle$ es el que obtiene las diferencias más significativas, tanto en la estadística global como en los análisis regionales. Sin embargo, la $\langle IAF^{(F)} \rangle$ alcanza un valor de precisión

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	11.281 ± 4.305	4.758 ± 3.117	0.0000298	75.0	85.7	80.5
Central	14.498 ± 3.483	8.146 ± 3.994	0.0000232	70.0	95.2	82.9
Lateral derecha	11.665 ± 2.941	5.965 ± 3.080	0.0000052	75.0	95.2	85.4
Lateral izquierda	11.219 ± 3.178	5.941 ± 3.017	0.0000231	75.0	90.5	82.9
Posterior	11.200 ± 2.036	6.408 ± 2.859	0.0000089	70.0	90.5	80.5

Tabla 23. Valores de $\langle MF^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	9.037 ± 0.738	7.677 ± 1.127	0.0000927	70.0	85.7	78.0
Central	9.699 ± 0.612	8.226 ± 1.244	0.0000508	75.0	95.2	85.4
Lateral derecha	9.547 ± 0.784	7.928 ± 1.154	0.0000100	70.0	81.0	75.6
Lateral izquierda	9.326 ± 0.708	7.900 ± 1.138	0.0000406	70.0	76.2	73.2
Posterior	9.273 ± 0.959	7.992 ± 1.172	0.0008203	70.0	71.4	70.7

Tabla 24. Valores de $\langle IAF^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	3.152 ± 0.847	1.999 ± 1.023	0.0003076	70.0	81.0	75.6
Central	4.520 ± 1.402	3.358 ± 1.558	0.0159062	55.0	81.0	68.3
Lateral derecha	4.019 ± 1.426	2.858 ± 1.590	0.0081690	60.0	71.4	65.9
Lateral izquierda	4.050 ± 1.398	2.804 ± 1.521	0.0064057	75.0	76.2	75.6
Posterior	4.754 ± 1.798	3.150 ± 1.679	0.0070271	65.0	81.0	73.2

Tabla 25. Valores de $\langle TF^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

máxima igual que la $\langle MF^{(F)} \rangle$, si bien la significación estadística es menor. Finalmente, la $\langle TF^{(F)} \rangle$ consigue los mayores *p*-valores y las precisiones más bajas.

6.2.4. Parámetros espectrales

Para complementar la descripción del espectro de potencia de la FT obtenida con los índices anteriores, se calcularon dos parámetros destinados a cuantificar la dispersión del contenido espectral: el ancho de banda espectral ($SB^{(F)}$) y el factor de cresta ($SCF^{(F)}$).

El análisis multivariante sobre los valores promediados para el parámetro $SB^{(F)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F(1,38)=2.036$; $p=0.1618120$), ni en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F(4,152)=0.786$; $p=0.4883454$).

Por otro lado, en el caso del parámetro $SCF^{(F)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=18.924$; $p=0.0000986$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=2.821$; $p=0.0395720$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se ilustra en la Figura 32, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. Como se observa en la gráfica anterior, el $\langle SCF^{(F)} \rangle$ toma valores significativamente menores para los controles que para los pacientes. Este hecho indica que los controles tienen un espectro más uniforme que los enfermos de Alzheimer, cuyo espectro se encuentra más concentrado en torno a ciertas frecuencias. Aunque los resultados para el parámetro $\langle SB^{(F)} \rangle$ no fueron significativos, los valores del diagrama de cajas parecen indicar, en sintonía con lo que ocurre con el $\langle SCF^{(F)} \rangle$, que los controles tienen un espectro más disperso que los pacientes. Finalmente, se aprecia como los enfermos de Alzheimer presentan una mayor variabilidad que los sujetos de control en el $\langle SCF^{(F)} \rangle$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global de $\langle SCF^{(F)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad, así como un análisis de clasificación LDA LOO-CV para cada región. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros

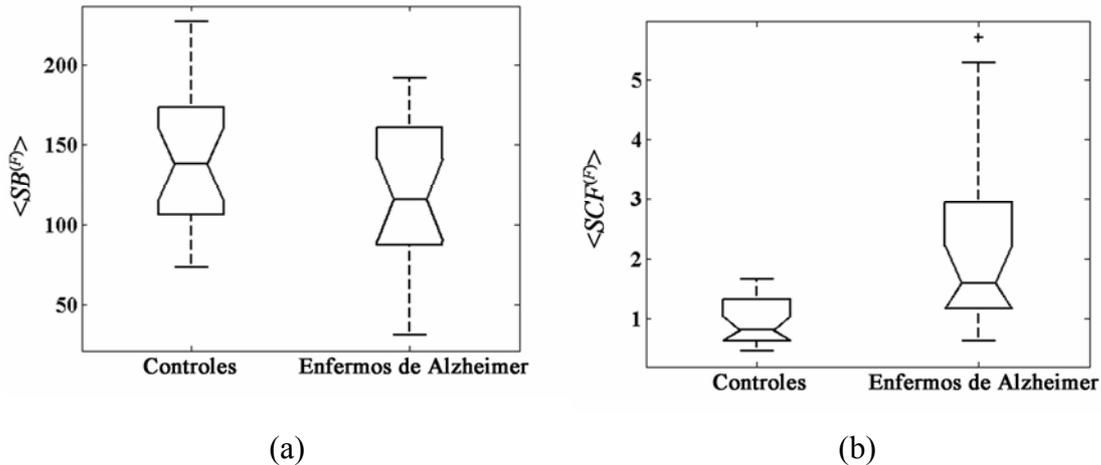


Figura 32. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los parámetros espectrales. (a) Ancho de banda espectral, $\langle SB^{(F)} \rangle$ (controles: 141.219 ± 43.90 ; enfermos de Alzheimer: 118.100 ± 46.404 , media \pm SD). (b) Factor de cresta, $\langle SCF^{(F)} \rangle$ (controles: 0.954 ± 0.379 ; enfermos de Alzheimer: 2.100 ± 1.412).

medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

La Tabla 26 recoge las correlaciones obtenidas al comparar el $\langle SCF^{(F)} \rangle$ en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico. Por otro lado, no ocurrió lo mismo con el sexo. Al analizar los valores que aparecen en la tabla se aprecia como todas las correlaciones son significativas. En concreto, $\langle SCF^{(F)} \rangle$ en la zona anterior es el parámetro que consigue la mayor correlación con los tests MMSE ($r=0.538$; $p=0.0002821$) y FAST ($r=0.652$; $p=0.0000038$). Estos valores son similares a los obtenidos con la $\langle MF^{(F)} \rangle$, por lo que el $\langle SCF^{(F)} \rangle$ puede ser también un parámetro adecuado para caracterizar la evolución de la EA.

La Tabla 27 resume los resultados obtenidos en cada región para este parámetro. En ella se aprecia como los controles tiene valores de tonalidad menores que los pacientes, lo cual indica un contenido espectral más uniforme. Además, las diferencias fueron significativas en todas las comparaciones. De hecho, el p -valor más pequeño se alcanzó en la zona anterior ($p=0.0000045$) con un valor de precisión del 85.4% (SEN=85.0%; ESP=85.7%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	-0.538	0.0002821	0.652	0.0000038
Central	-0.439	0.0040774	0.544	0.0002348
Lateral derecha	-0.477	0.0016064	0.555	0.0001666
Lateral izquierda	-0.430	0.0049860	0.525	0.0004231
Posterior	-0.320	0.0412121	0.405	0.0086171

Tabla 26. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle SCF^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.101 \pm 0.654	2.660 \pm 1.377	0.0000045	85.0	85.7	85.4
Central	0.616 \pm 0.270	1.636 \pm 1.342	0.0001548	65.0	81.0	73.2
Lateral derecha	0.899 \pm 0.335	2.144 \pm 1.697	0.0001021	65.0	81.0	73.2
Lateral izquierda	0.984 \pm 0.435	2.125 \pm 1.517	0.0006603	65.0	76.2	70.7
Posterior	1.184 \pm 0.540	2.142 \pm 1.373	0.0078822	55.0	57.1	56.1

Tabla 27. Valores de $\langle SCF^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

6.2.5. Entropías espectrales

Finalmente, para cuantificar de manera indirecta la irregularidad de los registros MEG, se calcularon tres entropías basadas en el espectro de potencia de la FT: la entropía de Shannon ($SE^{(F)}$), la entropía de Tsallis ($TE^{(F)}[q]$) y la entropía de Rényi ($RE^{(F)}[q]$).

La TE y la RE están controladas por un índice entrópico q . Debido a ello, en un primer paso se realizó un estudio encaminado a determinar el valor óptimo del índice entrópico para los parámetros $TE^{(F)}[q]$ y $RE^{(F)}[q]$, en términos de significación estadística a la hora de diferenciar las poblaciones. Inicialmente se calcularon los valores promediados en todos los canales de $\langle TE^{(F)}[q] \rangle$ y de $\langle RE^{(F)}[q] \rangle$, variando el índice entrópico desde 0.25 hasta 5, en pasos de 0.25. En un segundo paso, se estudió más detalladamente el comportamiento de la TE , RE y SE en cada región, utilizando los valores previamente optimizados de q .

Siguiendo el esquema anterior, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas sin el efecto de la edad, para $TE^{(F)}[q]$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=19.051$; $p=0.0001126$) y un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=8.404$; $p=0.0044294$). La Figura 33 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad en función del índice entrópico q . Son los valores extremos de q los que consiguen las diferencias menos significativas. Por otro lado, el menor p -valor es alcanzado por $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ ($p=0.0000054$).

En el caso del parámetro $RE^{(F)}[q]$, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad, reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=27.275$; $p=0.0000066$). Sin embargo, no se observó una interacción significativa entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=2.807$; $p=0.0947359$). La Figura 34 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad en función del índice entrópico q . De manera similar a la TE , los valores extremos de q son los que alcanzan las diferencias menos significativas. Mientras que el menor p -valor se obtiene con $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ ($p=0.0000040$).

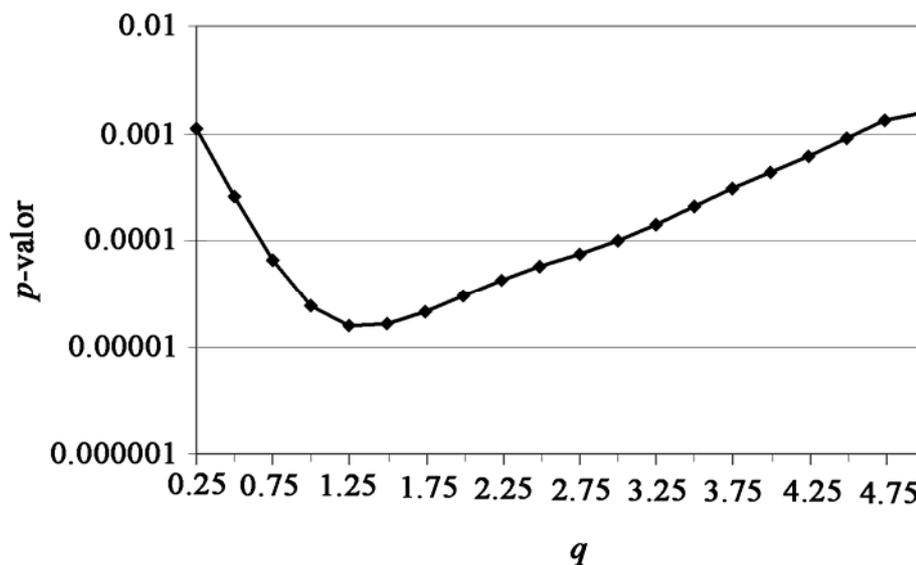


Figura 33. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle TE^{(F)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

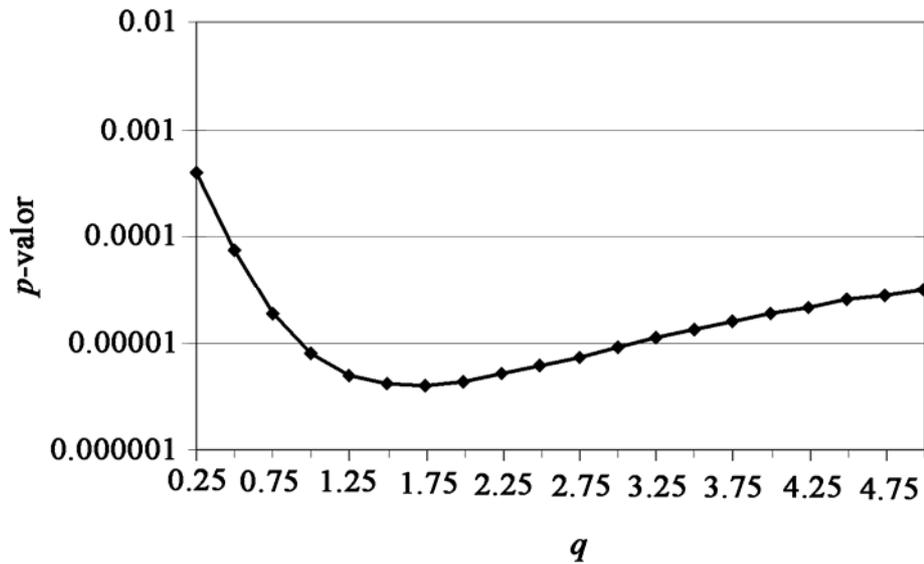


Figura 34. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle RE^{(F)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

Una vez optimizadas la TE y la RE , se estudiaron las diferencias estadísticas en cada región. En este sentido, en el caso del parámetro $SE^{(F)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=27.443$; $p=0.0000063$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=3.938$; $p=0.0183817$).

El análisis multivariante sobre los valores promediados de $TE^{(F)}[1.25]$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=29.139$; $p=0.0000038$), así como en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=4.734$; $p=0.0069617$).

Finalmente, el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RE^{(F)}[1.75]$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=30.296$; $p=0.0000027$) y en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=4.732$; $p=0.0060107$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones queda ilustrada en la Figura 35, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. Como se observa en la gráfica anterior, con las tres entropías los enfermos de Alzheimer obtienen valores significativamente menores que los controles. Este resultado implica que la EA lleva

asociado un decremento de la irregularidad en las señales MEG de actividad base, en términos de pérdida de componentes espectrales. Finalmente, se aprecia como los enfermos de Alzheimer presentan una mayor variabilidad que los sujetos de control.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global de las entropías anteriores, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, también se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

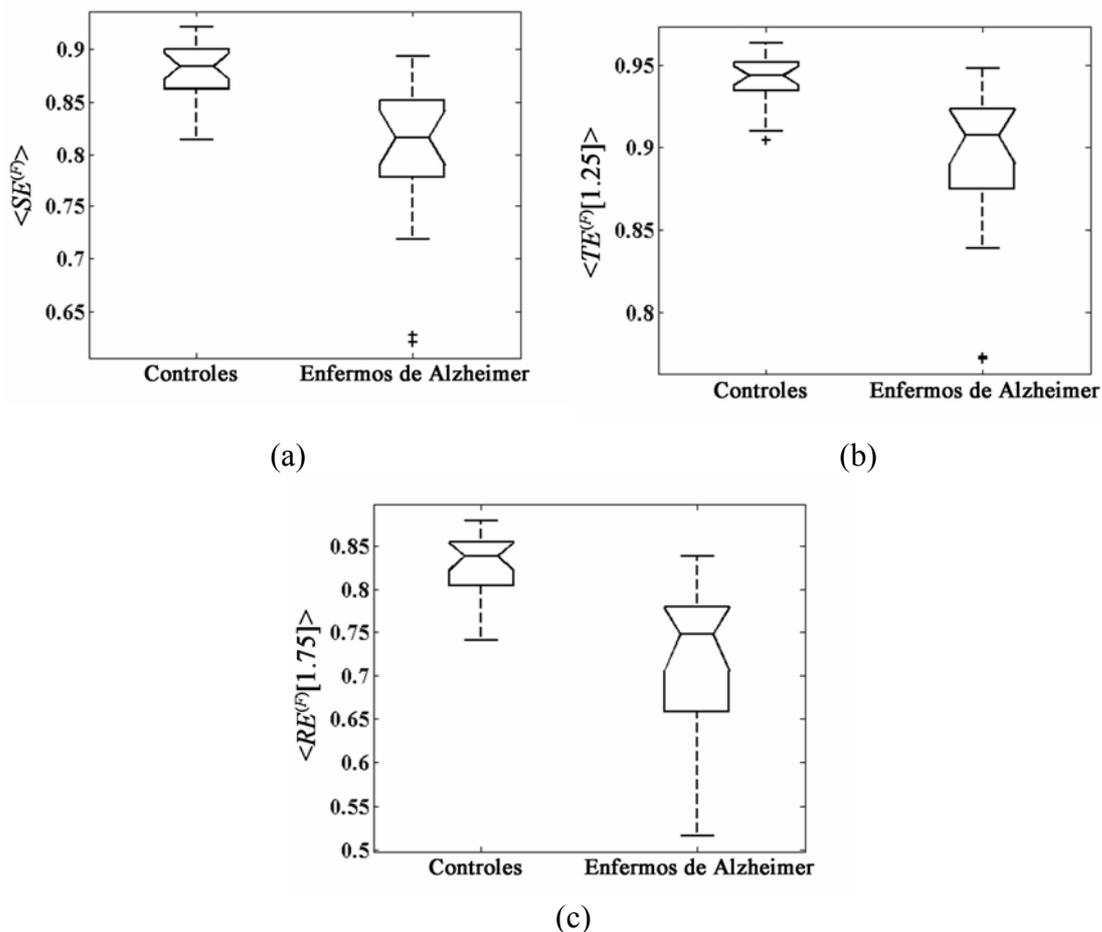


Figura 35. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para las tres entropías. (a) Entropía de Shannon, $\langle SE^{(F)} \rangle$ (controles: 0.879 ± 0.029 ; enfermos de Alzheimer: 0.799 ± 0.074 , media \pm SD). (b) Entropía de Tsallis, $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ (controles: 0.942 ± 0.016 ; enfermos de Alzheimer: 0.892 ± 0.050). (c) Entropía de Rényi, $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ (controles: 0.828 ± 0.038 ; enfermos de Alzheimer: 0.718 ± 0.093).

Las Tabla 28, 29 y 30 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al estudiar los valores que aparecen en las tablas se aprecia como todas las correlaciones son significativas, a excepción de la comparación con el MMSE en la zona posterior para la $\langle SE^{(F)} \rangle$ y la $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$. Si se compara con los parámetros de las secciones anteriores, las correlaciones observadas para la $\langle SE^{(F)} \rangle$, la $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ y la $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ son similares a las observadas con la $\langle MF^{(F)} \rangle$. En este caso, es concretamente la $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ en la zona anterior el parámetro que consigue la mayor correlación con los tests MMSE ($r=0.555$; $p=0.0001659$) y FAST ($r=-0.667$; $p=0.0000020$). Los resultados obtenidos sugieren que este tipo de índices, encaminados a describir la irregularidad de la actividad MEG espontánea, pueden ser útiles para caracterizar los distintos grados de severidad de la demencia.

La Tabla 31, 32 y 33 resumen los resultados obtenidos en cada región. De nuevo los controles alcanzan valores de entropía mayores que los pacientes en todas las regiones, con diferencias significativas en todas las comparaciones. En relación a la distribución regional de los p -valores, la $\langle SE^{(F)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p=0.0000029$) con un valor de precisión del 78.0% (SEN=75.0%; ESP=81.0%). Sin embargo, en la zona anterior la precisión es mayor (PRE=85.4%; SEN=90.0%; ESP=81.0%). En el caso de $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$, las diferencias más significativas se alcanzan de nuevo en la región lateral derecha ($p=0.0000019$) con una precisión del 78.0% (SEN=75.0%; ESP=81.0%). No obstante, es otra vez en la zona anterior donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=87.8%; SEN=90.0%; ESP=85.7%). Para la $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ las diferencias entre los grupos son también mayores en la zona lateral derecha ($p=0.0000015$), con una precisión del 80.5% (SEN=80.0%; ESP=81.0%), aunque este estadístico es se maximiza de nuevo en la zona anterior (PRE=85.4%; SEN=90.0%; ESP=81.0%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.523	0.0004450	-0.629	0.0000105
Central	0.464	0.0022234	-0.590	0.0000491
Lateral derecha	0.499	0.0009043	-0.643	0.0000057
Lateral izquierda	0.478	0.0015665	-0.619	0.0000158
Posterior	0.396	0.0103564	-0.574	0.0000883

Tabla 28. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle SE^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.543	0.0002405	-0.652	0.0000039
Central	0.471	0.0018686	-0.597	0.0000374
Lateral derecha	0.517	0.0005397	-0.655	0.0000034
Lateral izquierda	0.490	0.0011516	-0.631	0.0000098
Posterior	0.395	0.0104890	-0.570	0.0001002

Tabla 29. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.555	0.0001659	-0.667	0.0000020
Central	0.480	0.0015074	-0.608	0.0000246
Lateral derecha	0.529	0.0003788	-0.658	0.0000030
Lateral izquierda	0.499	0.0008964	-0.635	0.0000084
Posterior	0.412	0.0074983	-0.575	0.0000850

Tabla 30. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Al comparar entre las entropías espectrales, se observa que con el parámetro $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ se obtienen las diferencias más significativas, tanto en la estadística global como en los análisis regionales. Sin embargo, la $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ alcanza una precisión máxima mayor que $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$, aunque su significación estadística es menor. Finalmente, el parámetro $\langle SE^{(F)} \rangle$ es el que consigue los mayores p -valores, mientras que sus valores de precisión son similares a los de las otras entropías.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.878 ± 0.056	0.774 ± 0.087	0.0000107	90.0	81.0	85.4
Central	0.906 ± 0.023	0.837 ± 0.074	0.0000571	75.0	87.5	80.5
Lateral derecha	0.877 ± 0.029	0.790 ± 0.077	0.0000029	75.0	81.0	78.0
Lateral izquierda	0.872 ± 0.034	0.790 ± 0.078	0.0000227	65.0	81.0	73.2
Posterior	0.866 ± 0.027	0.796 ± 0.075	0.0001562	70.0	85.7	78.0

Tabla 31. Valores de $\langle SE^{(F)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.940 ± 0.033	0.873 ± 0.058	0.0000038	90.0	85.7	87.8
Central	0.957 ± 0.011	0.914 ± 0.049	0.0000353	75.0	90.5	82.9
Lateral derecha	0.941 ± 0.015	0.887 ± 0.053	0.0000019	75.0	81.0	78.0
Lateral izquierda	0.939 ± 0.019	0.887 ± 0.053	0.0000172	65.0	85.7	75.6
Posterior	0.934 ± 0.015	0.891 ± 0.050	0.0002150	65.0	85.7	75.6

Tabla 32. Valores de $\langle TE^{(F)}[1.25] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.822 ± 0.077	0.676 ± 0.097	0.0000024	90.0	81.0	85.4
Central	0.867 ± 0.031	0.763 ± 0.102	0.0000177	75.0	90.5	82.9
Lateral derecha	0.828 ± 0.037	0.711 ± 0.095	0.0000015	80.0	81.0	80.5
Lateral izquierda	0.820 ± 0.046	0.710 ± 0.096	0.0000174	70.0	85.7	78.0
Posterior	0.806 ± 0.037	0.715 ± 0.092	0.0001661	60.0	90.5	75.6

Tabla 33. Valores de $\langle RE^{(F)}[1.75] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

6.3. Transformada corta de Fourier

De manera similar a la FT, el análisis de los valores obtenidos para cada parámetro se llevó a cabo en dos pasos. Sin embargo, a diferencia que la FT la STFT da

lugar a una representación espectral que depende del tiempo, por lo que inicialmente se calculó la evolución temporal de cada parámetro en segmentos de actividad MEG de duración 10 s, tomando ventanas temporales no solapadas de 0.5 s. Para ello, se calculó la PSD_n en cada ventana de 0.5 s y se promediaron los espectrogramas obtenidos en los segmentos de 10 s, para obtener una evolución media de la PSD_n por canal y sujeto. A partir de esta función se calculó la evolución media de cada parámetro en 10 s por canal y sujeto. A continuación, se estimó la media temporal de los parámetros en cada canal y, finalmente, se promediaron estas medias en las cinco regiones cerebrales previamente comentadas, para obtener un solo valor promedio por región y sujeto. Estos valores promedio se exploraron en busca de interacciones significativas en las variables *Grupo* y *Region*, mediante un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad. Además, al igual que se hizo para la FT, para poder detectar visualmente la existencia de diferencias significativas entre las poblaciones, no sólo se han incluido los resultados de los análisis estadístico, sino también los diagramas de cajas para los valores medios de cada parámetro.

En segundo término, se estudiaron los valores medios en cada región de los parámetros que mostraron interacciones significativas. Para ello, se empleó un análisis ANOVA univariado con contrastes sin el efecto de la edad. Asimismo, se evaluó su habilidad para clasificar con un análisis LDA LOO-CV. Para cada parámetro significativo se incluye una tabla con los coeficientes de correlación de Pearson y la significación correspondiente, así como otra con los valores medios, las SDs de cada parámetro para los dos grupos, el p -valor y los estadísticos de clasificación. A diferencia de los resultados obtenidos con la FT, donde sólo se tenían los valores medios de los parámetros, en el caso de la STFT se dispone también de la SD en la evolución temporal de los mismos. Para investigar si la SD aportaba información adicional al valor medio de la evolución temporal, se repitió el análisis LDA LOO-CV, incluyendo ambas variables simultáneamente. Así, en los parámetros en los que la precisión alcanzada utilizando ambas variables fue mayor a la obtenida sólo con la media, se incluyó también un diagrama con la evolución media en las cinco regiones cerebrales.

6.3.1. Potencia relativa

De manera similar a los resultados de la FT, inicialmente se calculó la potencia relativa en las bandas de frecuencia convencionales del EEG: delta ($RP_{\delta}^{(STF)}$), zeta ($RP_{\theta}^{(STF)}$), alfa ($RP_{\alpha}^{(STF)}$), beta 1 ($RP_{\beta_1}^{(STF)}$), beta 2 ($RP_{\beta_2}^{(STF)}$) y gamma ($RP_{\gamma}^{(STF)}$).

Tras realizar el análisis multivariante de las distribuciones promediadas de RP en las diferentes bandas de frecuencia, se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=8.519$; $p=0.0058764$), así como un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* y *Banda de frecuencia* ($F_{5,190}=14.034$; $p=0.0000003$). Dada la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones se procedió a realizar un análisis estadístico más detallado para cada banda de frecuencia.

En este sentido, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\delta}^{(STF)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=22.412$; $p=0.0000304$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.632$; $p=0.5496879$).

En el caso del parámetro $RP_{\theta}^{(STF)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=6.459$; $p=0.0152420$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=4.179$; $p=0.0192665$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_{\alpha}^{(STF)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=1.424$; $p=0.2401575$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=2.312$; $p=0.1061126$).

Al realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=19.303$; $p=0.0000864$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=2.806$; $p=0.0632119$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del

parámetro $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=22.030$; $p=0.0000344$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.156$; $p=0.3229443$).

Finalmente, tras estudiar el parámetro $RP_{\gamma}^{(STF)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados no reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=5.681$; $p=0.0222457$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.372$; $p=0.7427581$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones queda ilustrada en los diagramas de cajas de la Figura 36. De esta manera, si las muescas de las cajas no se superponen, tal y como ocurre para $RP_{\delta}^{(STF)}$, $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ y $RP_{\beta_2}^{(STF)}$, se determina que las poblaciones difieren de forma significativa. Los resultados obtenidos están en la línea de los observados con la FT, si bien los resultados de la STFT alcanzan un nivel de significación estadística ligeramente superior. En este sentido, se observa un aumento significativo de la RP de los pacientes en las bandas de frecuencias bajas ($\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$), junto con un descenso significativo en las bandas de frecuencias altas ($\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$). En el caso de las bandas zeta, alfa y gamma, sus diagramas de cajas también sugieren un aumento de potencia de los ritmos lentos ($\langle RP_{\theta}^{(STF)} \rangle$) y un descenso de la potencia de las oscilaciones rápidas ($\langle RP_{\alpha}^{(STF)} \rangle$ y $\langle RP_{\gamma}^{(STF)} \rangle$) en los enfermos de Alzheimer respecto a los controles. Estos resultados, sugieren que la EA lleva asociada una lentificación significativa de la actividad MEG espontánea. Al igual que ocurría con la FT, la variabilidad de los resultados es mayor en los pacientes que en los sujetos de control para las bandas bajas de frecuencia ($\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ y $\langle RP_{\theta}^{(STF)} \rangle$), mientras que para las bandas altas ocurre lo contrario ($\langle RP_{\alpha}^{(STF)} \rangle$ y $\langle RP_{\gamma}^{(STF)} \rangle$).

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$, $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ y $RP_{\beta_2}^{(STF)}$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, también se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

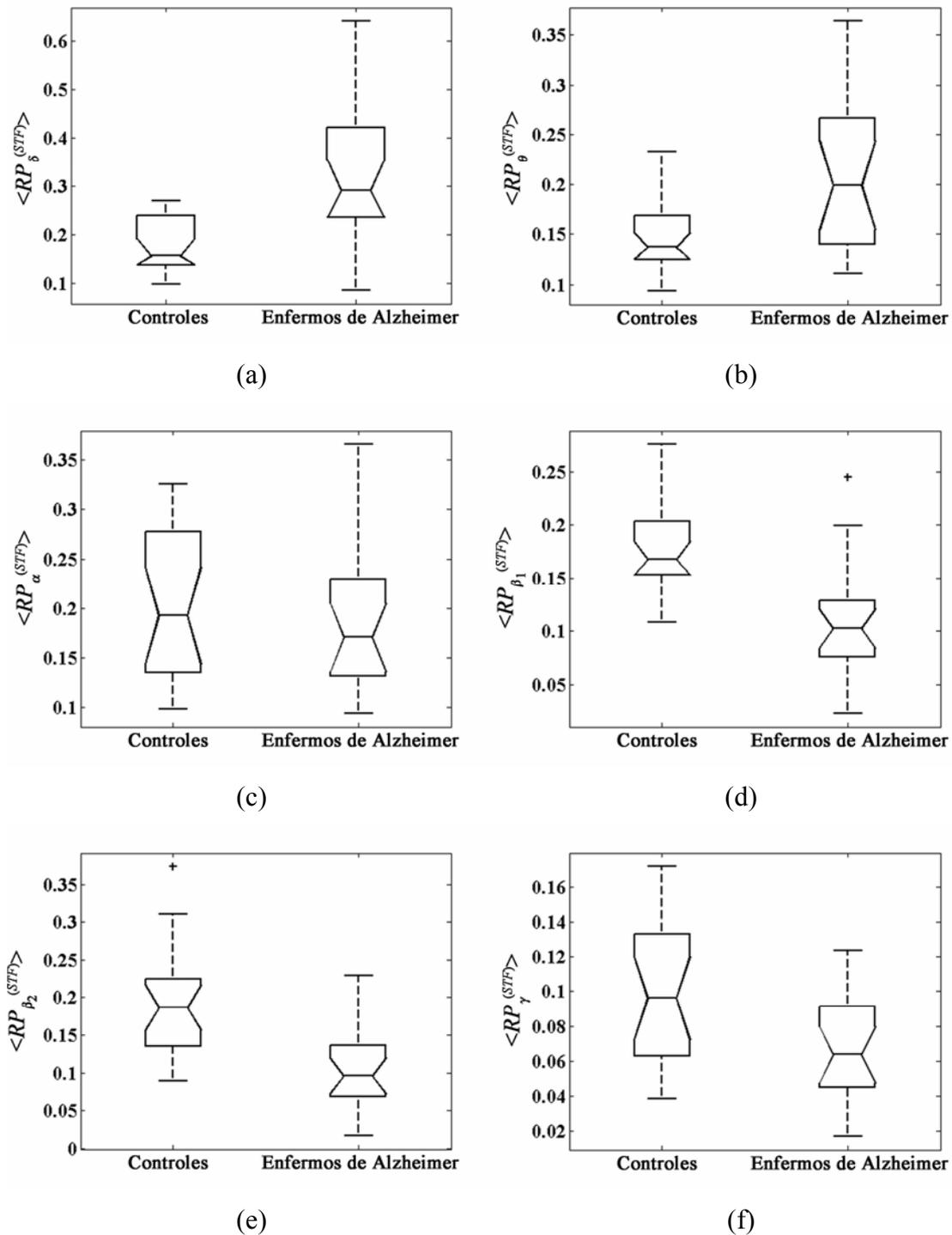


Figura 36. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los valores de RP en cada banda de frecuencia. (a) Banda delta, $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.175 ± 0.057 ; enfermos de Alzheimer: 0.330 ± 0.134 , media \pm SD). (b) Banda zeta, $\langle RP_{\theta}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.148 ± 0.039 ; enfermos de Alzheimer: 0.208 ± 0.084). (c) Banda alfa, $\langle RP_{\alpha}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.204 ± 0.075 ; enfermos de Alzheimer: 0.184 ± 0.070). (d) Banda beta 1, $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.179 ± 0.041 ; enfermos de Alzheimer: 0.110 ± 0.053). (e) Banda beta 2, $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.195 ± 0.071 ; enfermos de Alzheimer: 0.101 ± 0.051). (f) Banda gamma, $\langle RP_{\gamma}^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.098 ± 0.041 ; enfermos de Alzheimer: 0.067 ± 0.030).

Las Tabla 34, 35 y 36 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en la tabla por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo.

Al analizar las correlaciones de los parámetros con los tests, se aprecia que todos consiguen diferencias significativas en cada región estudiada, a excepción de $RP_{\beta_i}^{(STF)}$ con el MMSE en la zona central. Estos resultados son análogos a los obtenidos para la FT, si bien en el caso de la STFT son ligeramente más significativos. Concretamente, es de nuevo el parámetro $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ en la región anterior el que consigue las mayores correlaciones tanto con el MMSE ($r=-0.567$; $p=0.0001101$) como con el FAST ($r=0.643$; $p=0.0000058$). En este sentido, como se comentó en el caso de la FT, se ha

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	-0.567	0.0001101	0.643	0.0000058
Central	-0.508	0.0007040	0.563	0.0001288
Lateral derecha	-0.518	0.0005219	0.567	0.0001125
Lateral izquierda	-0.515	0.0005688	0.584	0.0000622
Posterior	-0.474	0.0017365	0.565	0.0001182

Tabla 34. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación, entre los valores de $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.456	0.0027643	-0.525	0.0004209
Central	0.376	0.0153561	-0.461	0.0024235
Lateral derecha	0.488	0.0012040	-0.591	0.0000473
Lateral izquierda	0.448	0.0032876	-0.553	0.0001792
Posterior	0.433	0.0047276	-0.564	0.0001211

Tabla 35. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $RP_{\beta_i}^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.449	0.0032067	-0.503	0.0008096
Central	0.446	0.0035039	-0.499	0.0009045
Lateral derecha	0.489	0.0011740	-0.572	0.0000946
Lateral izquierda	0.482	0.0014192	-0.563	0.0001268
Posterior	0.432	0.0047619	-0.566	0.0001162

Tabla 36. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

descrito una mayor actividad en las bandas de frecuencias bajas conforme avanza la severidad de la demencia (Adeli *et ál.* 2005; Coben *et ál.* 1985; Soininen & Riekkinen 1992). Este resultado coincide con la elevada correlación observada en la banda delta.

Las Tabla 37, 38 y 39 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizar los resultados en cada región, de nuevo se aprecia que los enfermos de Alzheimer presentan valores de $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ mayores que los controles, con diferencias significativas en todas las comparaciones. Este resultado es justamente el contrario a lo que ocurre con $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ y $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$, donde los controles presentan valores significativamente más elevados que los pacientes. En relación a la distribución regional de los *p*-valores, los resultados observados siguen un patrón similar al de la FT. Así, el parámetro $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ muestra las mayores diferencias en la zona anterior ($p=0.0000257$), con un valor de precisión del 82.9% (SEN=80.0%; ESP=85.7%). En cuanto a la *RP* en la banda beta las diferencias entre los grupos son mayores en la zona lateral derecha tanto para $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ ($p=0.0000213$) como para $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ ($p=0.0000127$) con precisiones del 87.8% (SEN=80.0%; ESP=95.2%) y del 75.6% (SEN=65.0%; ESP=85.7%), respectivamente. No obstante, en el caso de $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ la máxima precisión se alcanza en la zona anterior (PRE=80.5%; SEN=80.0%; ESP=81.0%).

La disminución de la $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ para los enfermos de Alzheimer también se observa al analizar su evolución media durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustra la Figura 37. Además, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro como variable adicional en el análisis LDA se produjo un aumento de la precisión del 4.9% en la zona central (PRE=80.5%; SEN=80.0%, ESP=81.0%) y del 2.5% en la zona

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.226 \pm 0.110	0.425 \pm 0.150	0.0000257	80.0	85.7	82.9
Central	0.133 \pm 0.044	0.266 \pm 0.140	0.0000437	70.0	85.7	78.0
Lateral derecha	0.187 \pm 0.061	0.344 \pm 0.142	0.0001863	70.0	81.0	75.6
Lateral izquierda	0.189 \pm 0.076	0.346 \pm 0.143	0.0001611	70.0	71.4	70.7
Posterior	0.157 \pm 0.064	0.307 \pm 0.135	0.0001594	80.0	81.0	80.5

Tabla 37. Valores de $\langle RP_{\delta}^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.160 \pm 0.048	0.094 \pm 0.052	0.0002433	80.0	81.0	80.5
Central	0.190 \pm 0.043	0.132 \pm 0.060	0.0014366	70.0	95.2	82.9
Lateral derecha	0.180 \pm 0.041	0.104 \pm 0.053	0.0000213	80.0	95.2	87.8
Lateral izquierda	0.175 \pm 0.042	0.106 \pm 0.056	0.0001323	80.0	95.2	87.8
Posterior	0.183 \pm 0.050	0.109 \pm 0.050	0.0000777	65.0	90.5	78.0

Tabla 38. Valores de $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.192 \pm 0.074	0.098 \pm 0.051	0.0003851	80.0	81.0	80.5
Central	0.245 \pm 0.092	0.140 \pm 0.072	0.0001736	70.0	81.0	75.6
Lateral derecha	0.191 \pm 0.073	0.093 \pm 0.052	0.0000127	65.0	85.7	75.6
Lateral izquierda	0.185 \pm 0.075	0.091 \pm 0.049	0.0000351	65.0	76.2	70.7
Posterior	0.170 \pm 0.060	0.089 \pm 0.045	0.0000405	70.0	85.7	78.0

Tabla 39. Valores de $\langle RP_{\beta_2}^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

posterior (PRE=80.5%; SEN=75.0%, ESP=85.7%). Al observar los valores medios y las desviaciones estándar de la Tabla 39, se aprecia que los controles presentan una mayor variabilidad que los pacientes en todas las regiones. Asimismo, el aumento de precisión en la zona central se puede deber a que las desviaciones estándar de ambos grupos son mayores en esta región que en el resto.

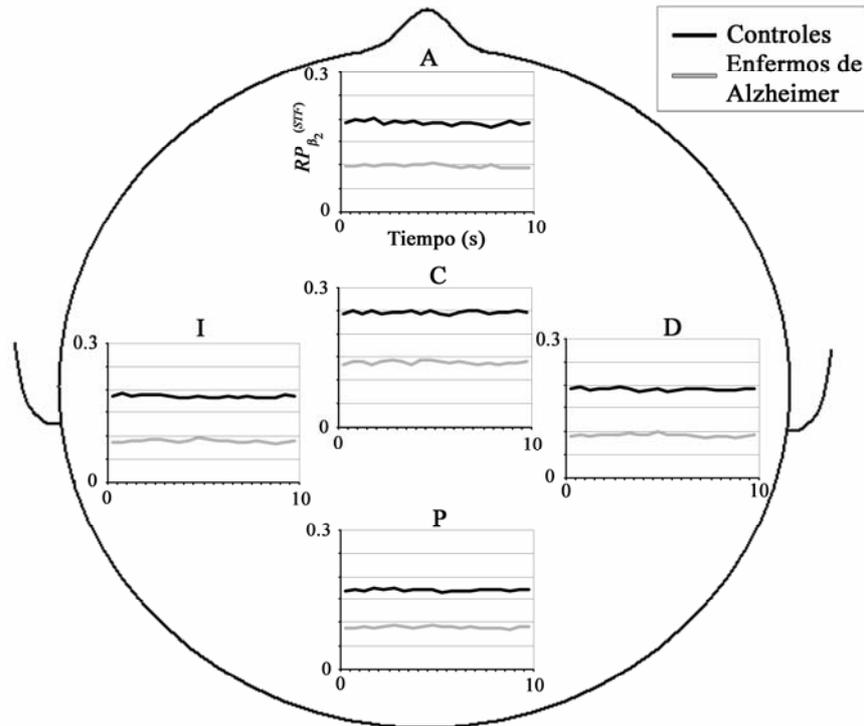


Figura 37. Promedio de la evolución del parámetro $RP_{\beta_2}^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

6.3.2. Ratios de potencia

Tras analizar el comportamiento de los valores de potencia relativa, se procedió a calcular cuatro ratios de potencia destinados a resumir el contenido del espectro de potencia en un único índice: $PR_1^{(STF)}$, $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$.

En el caso del primero de los ratios de potencia, $PR_1^{(STF)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=7.856$; $p=0.0079293$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.374$; $p=0.6876655$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $PR_2^{(STF)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=25.949$; $p=0.0000099$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.416$; $p=0.6895963$).

En cuanto al parámetro $PR_3^{(STF)}$, el análisis multivariante sobre los valores

promediados reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=26.815$; $p=0.0000076$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.709$; $p=0.5064149$).

Finalmente, tras realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $PR_4^{(STF)}$ se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=22.908$; $p=0.0000258$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.037$; $p=0.3619550$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se aprecian en la Figura 38, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. Los resultados obtenidos con la STFT son similares a los observados con la FT, si bien con ésta última fueron ligeramente más significativos. De esta manera, de nuevo los ratios toman valores significativamente mayores para los controles que para los pacientes. Este hecho vuelve a sugerir la lentificación de los ritmos MEG espontáneos. De forma paralela a lo obtenido con la FT, las diferencias estadísticas entre los grupos han aumentado respecto a los p -valores alcanzados por las bandas de *RP*. Finalmente, también se observa que la variabilidad de los resultados es ligeramente superior en los controles que en los pacientes, como se aprecia para $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $PR_1^{(STF)}$, $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, también se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 40, 41, 42 y 43 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Aunque no se han incluido explícitamente en la tabla por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico. No ocurrió lo mismo con el sexo. Las tablas muestran como todas las correlaciones son significativas, a excepción de $PR_1^{(STF)}$ con el

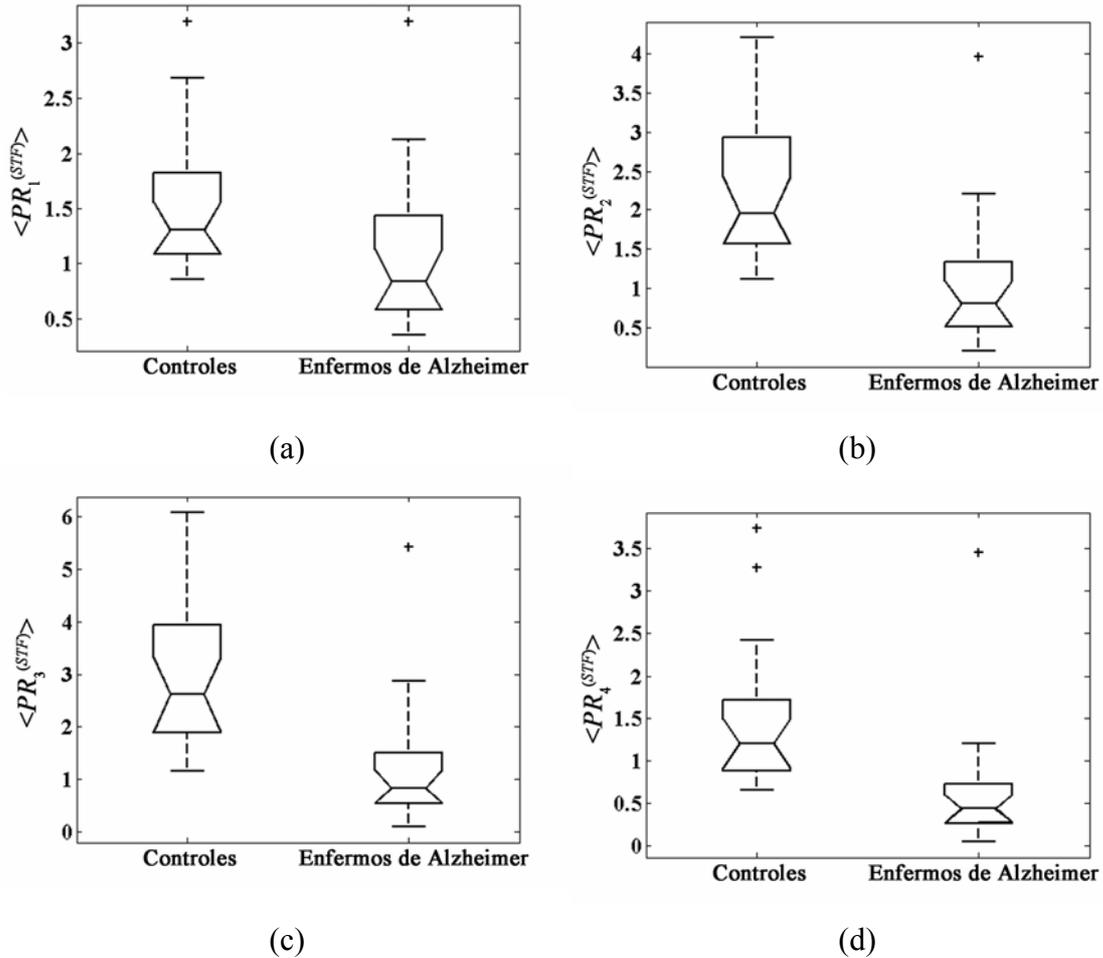


Figura 38. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los ratios de potencia. (a) $\langle PR_1^{(STF)} \rangle$ (controles: 1.547 ± 0.670 ; enfermos de Alzheimer: 1.080 ± 0.715 , media \pm SD). (b) $\langle PR_2^{(STF)} \rangle$ (controles: 2.222 ± 0.863 ; enfermos de Alzheimer: 1.037 ± 0.866). (c) $\langle PR_3^{(STF)} \rangle$ (controles: 2.997 ± 1.384 ; enfermos de Alzheimer: 1.157 ± 1.203). (d) $\langle PR_4^{(STF)} \rangle$ (controles: 1.456 ± 0.824 ; enfermos de Alzheimer: 0.616 ± 0.731).

test MMSE en la zona central y con el FAST en las zonas central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior. En el caso de los ratios $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$, las correlaciones fueron similares a las obtenidas con los valores de $\langle RP_\delta^{(STF)} \rangle$. Sin embargo, fue éste parámetro el que consiguió las correlaciones más significativas.

A diferencia de los que ocurría con la FT, el ratio $PR_2^{(STF)}$ en la zona lateral derecha es el que consigue la mayor correlación con el test MMSE ($r=0.559$; $p=0.0001432$), mientras que $PR_3^{(STF)}$ en la zona posterior es el que obtiene la mayor correlación con el FAST ($r=-0.614$; $p=0.0000194$), respectivamente. No obstante, de manera similar a lo obtenido con la FT, los ratios que fueron definidos para resumir de

forma global la lentificación del espectro (PR_2) y para detectar cambios en estados avanzados de la enfermedad (PR_3 y PR_4) son los que mejor reflejan la evolución de los ritmos MEG espontáneos en la EA.

Las Tabla 44, 45, 46 y 47 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizarlas se observa como los enfermos de Alzheimer obtienen ratios mayores que los controles, con diferencias significativas en todas las comparaciones a excepción de las regiones central y posterior con $PR_1^{(STF)}$. En relación a la distribución regional de los p -valores, los resultados observados siguen un patrón similar al de la FT. $PR_1^{(STF)}$ muestra las diferencias más significativas en la zona anterior ($p=0.0033734$) con un valor de precisión del 68.3% (SEN=65.0%; ESP = 71.4%). Sin embargo, es en la zona lateral derecha donde la precisión es mayor (PRE=73.2%; SEN=70.0%; ESP=76.2%). En el caso de $PR_2^{(STF)}$ la zona con un menor p -valor es la lateral derecha ($p=0.0000098$) con una precisión del 80.5% (SEN=75.0%; ESP=85.7%). Aún así, es en la zona anterior donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=85.4%; SEN=85.0%; ESP=85.7%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.410	0.0077753	-0.425	0.0055871
Central	0.408	0.0081053	-0.367	0.0183929
Lateral derecha	0.426	0.0054864	-0.395	0.0105712
Lateral izquierda	0.436	0.0044206	-0.397	0.0102350
Posterior	0.385	0.0128656	-0.338	0.0305684

Tabla 40. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $PR_1^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.537	0.0002942	-0.598	0.0000366
Central	0.530	0.0003655	-0.566	0.0001161
Lateral derecha	0.559	0.0001432	-0.603	0.0000299
Lateral izquierda	0.551	0.0001909	-0.595	0.0000403
Posterior	0.536	0.0003037	-0.597	0.0000382

Tabla 41. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $PR_2^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.533	0.0003290	-0.598	0.0000365
Central	0.501	0.0008552	-0.554	0.0001725
Lateral derecha	0.546	0.0002210	-0.613	0.0000206
Lateral izquierda	0.519	0.0005111	-0.586	0.0000562
Posterior	0.512	0.0006223	-0.614	0.0000194

Tabla 42. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $PR_3^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.532	0.0003446	-0.601	0.0000324
Central	0.465	0.0021650	-0.526	0.0004093
Lateral derecha	0.526	0.0004117	-0.595	0.0000401
Lateral izquierda	0.494	0.0010339	-0.566	0.0001139
Posterior	0.490	0.0011521	-0.587	0.0000544

Tabla 43. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $PR_4^{(STF)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

$PR_3^{(STF)}$ obtiene de nuevo las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p=0.0000045$) con una precisión del 80.5% (SEN=75.0%; ESP=85.7%), mientras que es la zona anterior donde consigue la mayor precisión (PRE=87.8%; SEN=90.0%; ESP=85.7%). En cuanto a $PR_4^{(STF)}$, al igual que con $PR_3^{(STF)}$, las diferencias entre los grupos son mayores en la zona lateral derecha ($p=0.0000166$) con una precisión del 85.4% (SEN=75.0%; ESP=95.2%).

Al comparar los ratios entre sí, $PR_3^{(STF)}$ consigue las diferencias más significativas, tanto en la estadística global como en los análisis regionales, así como los estadísticos de clasificación más elevados. Por otro lado, $PR_2^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$ alcanzan resultados ligeramente menos significativos con precisiones similares entre ellos. Mientras que, al igual que ocurrió con la FT, $PR_1^{(STF)}$ es el ratio que obtiene los resultados menos significativos. En este sentido, $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $PR_4^{(STF)}$ utilizan en su definición la *RP* de las bandas delta y beta, lo cual vuelve a sugerir la importancia de estos rangos de frecuencia en la EA.

Los parámetros $PR_1^{(STF)}$, $PR_2^{(STF)}$ y $PR_3^{(STF)}$ toman también valores mayores para los controles que para los enfermos de Alzheimer cuando se analiza su evolución media durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustran las Figura 39, 40 y 41. Además, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $PR_1^{(STF)}$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 12.2% en la zona anterior (PRE = 80.5%; SEN = 80.0%, ESP = 81.0%). Al observar los valores medios y las desviaciones estándar de la Tabla 44, se aprecia que los pacientes presentan una variabilidad ligeramente mayor que los controles en la zona anterior, con unas desviaciones estándar de ambos grupos menores que en las restantes regiones. En el caso del parámetro $PR_2^{(STF)}$, al introducir la desviación estándar de su evolución como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 7.3% en la zona central (PRE = 87.8%; SEN = 80.0%, ESP = 95.2%). Las desviaciones estándar de la Tabla 45 indican en este caso que la variabilidad de los controles es mayor que la de los enfermos de forma generalizada en todas las regiones.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	p-valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.105 ± 0.310	0.802 ± 0.473	0.0033734	65.0	71.4	68.3
Central	1.590 ± 0.663	1.160 ± 0.760	0.0138788	65.0	66.7	65.9
Lateral derecha	1.650 ± 0.753	1.116 ± 0.816	0.0074477	70.0	76.2	73.2
Lateral izquierda	1.526 ± 0.650	1.062 ± 0.681	0.0084225	65.0	71.4	68.3
Posterior	1.654 ± 0.947	1.138 ± 0.802	0.0298206	70.0	66.7	68.3

Tabla 44. Valores de $\langle PR_1^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	p-valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.592 ± 0.643	0.688 ± 0.605	0.0000421	85.0	85.7	85.4
Central	2.859 ± 1.162	1.398 ± 1.113	0.0000401	70.0	90.5	80.5
Lateral derecha	2.165 ± 0.824	0.988 ± 0.903	0.0000098	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	2.036 ± 0.880	0.953 ± 0.799	0.0000336	70.0	85.7	78.0
Posterior	2.245 ± 1.131	1.040 ± 0.898	0.0000303	70.0	85.7	78.0

Tabla 45. Valores de $\langle PR_2^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	2.043 \pm 0.983	0.691 \pm 0.734	0.0000343	90.0	85.7	87.8
Central	4.276 \pm 2.184	1.818 \pm 1.763	0.0000536	80.0	90.5	85.4
Lateral derecha	2.706 \pm 1.211	0.998 \pm 1.103	0.0000045	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	2.613 \pm 1.341	1.020 \pm 1.108	0.0000380	65.0	76.2	70.7
Posterior	3.063 \pm 1.734	1.123 \pm 1.266	0.0000077	75.0	90.5	82.9

Tabla 46. Valores de $\langle PR_3^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.924 \pm 0.480	0.342 \pm 0.421	0.0000404	80.0	85.7	82.9
Central	1.898 \pm 1.136	0.897 \pm 0.974	0.0002491	75.0	90.5	82.9
Lateral derecha	1.339 \pm 0.710	0.543 \pm 0.675	0.0000166	75.0	95.2	85.4
Lateral izquierda	1.275 \pm 0.737	0.567 \pm 0.700	0.0001187	70.0	85.7	78.0
Posterior	1.646 \pm 1.162	0.633 \pm 0.796	0.0000333	70.0	85.7	78.0

Tabla 47. Valores de $\langle PR_4^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

De manera similar, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $PR_3^{(STF)}$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 4.8% en la zona central (PRE = 90.2%; SEN = 80.0%, ESP = 100.0%) y del 2.5% en la zona lateral izquierda (PRE = 73.2%; SEN = 70.0%, ESP = 76.2%). Al observar las desviaciones estándar de la Tabla 46, se aprecia que los controles presentan una variabilidad mayor que los enfermos de Alzheimer en todas las regiones y, concretamente, en la zona central sus magnitudes son las mayores.

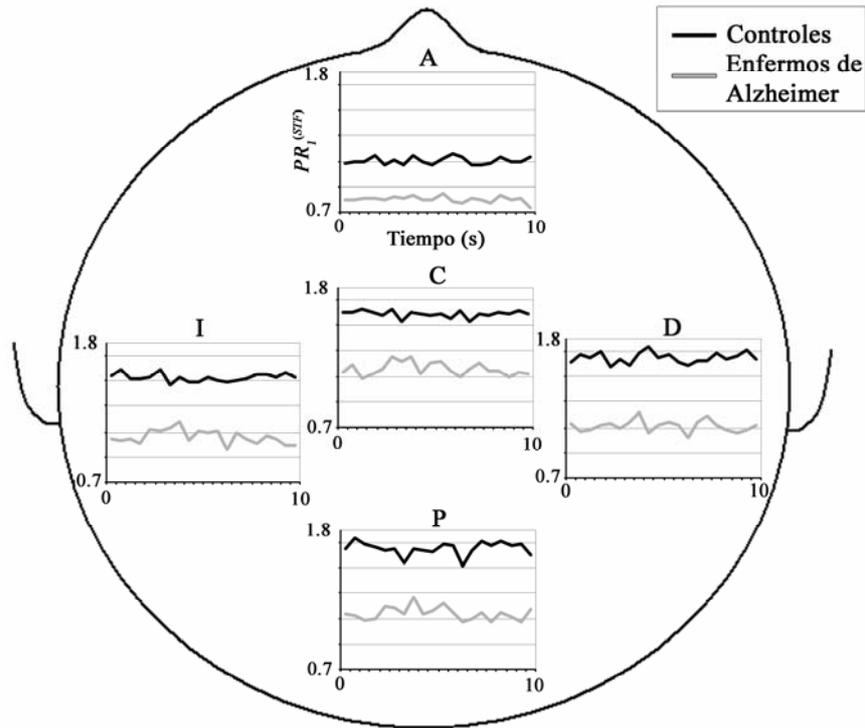


Figura 39. Promedio de la evolución del parámetro $PR_1^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

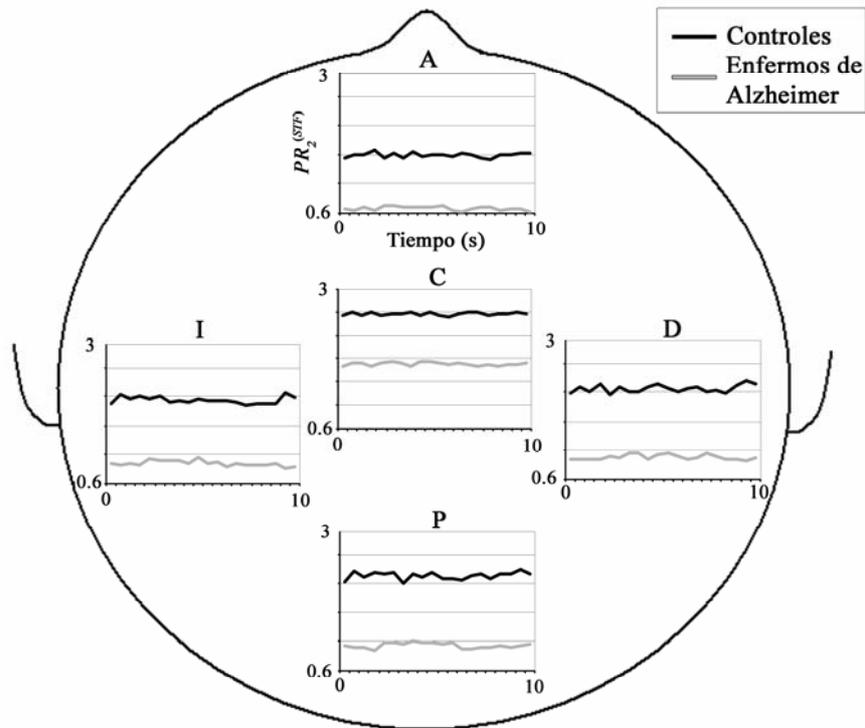


Figura 40. Promedio de la evolución del parámetro $PR_2^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

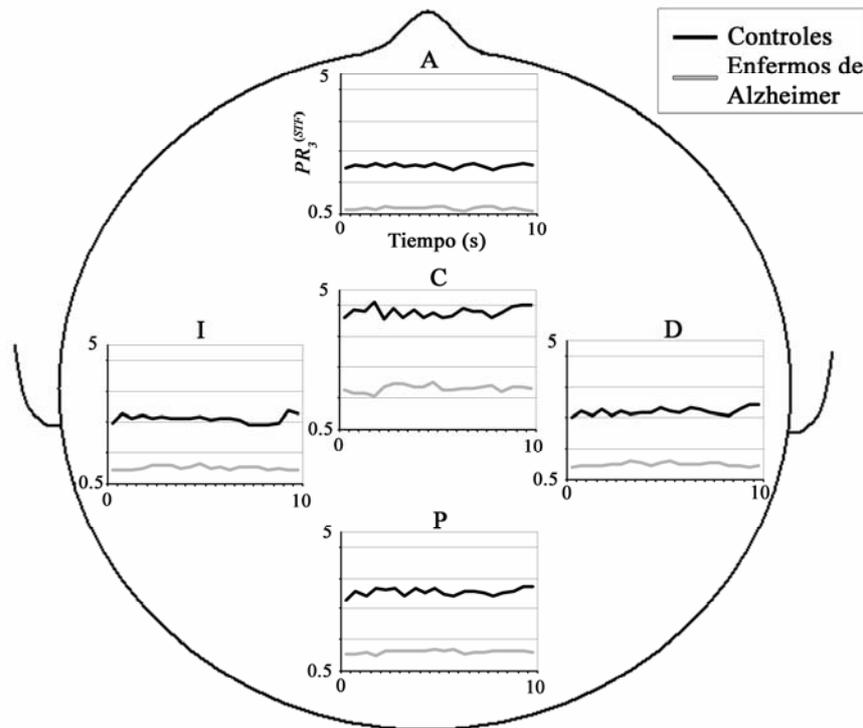


Figura 41. Promedio de la evolución del parámetro $PR_3^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

6.3.3. Frecuencias características

Igual que se hizo para la FT, en el caso de la STFT se calcularon también cuatro frecuencias características: la frecuencia mediana ($MF^{(STF)}$), la frecuencia alfa individual ($IAF^{(STF)}$), la frecuencia de transición ($TF^{(STF)}$) y la frecuencia límite ($SEF95^{(STF)}$).

Al analizar las frecuencias características, en el caso del parámetro $MF^{(STF)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=31.581$; $p=0.0000019$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=2.281$; $p=0.1168011$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $IAF^{(STF)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=20.204$; $p=0.0000634$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y

Región no fue significativa ($F_{4,152}=0.679$; $p=0.5204985$).

Igualmente, tras estudiar el parámetro $TF^{(STF)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=10.955$; $p=0.0020520$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.765$; $p=0.4818738$).

Por otro lado, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $SEF95^{(STF)}$ no reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=3.708$; $p=0.0616581$), ni la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.586$; $p=0.5916237$).

La existencia de diferencias significativas en la $\langle MF^{(STF)} \rangle$, la $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ y la $\langle TF^{(STF)} \rangle$ se aprecia en la Figura 42, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. En las gráficas anteriores se observa una lentificación de todas las frecuencias características en la EA, con diferencias estadísticas más acusadas que las obtenidas con la FT para la $\langle MF^{(STF)} \rangle$ y la $\langle TF^{(STF)} \rangle$. En el caso del parámetro $SEF95^{(F)}$ el diagrama de cajas indica que el contenido espectral de los controles está más extendido que el de los enfermos de Alzheimer, si bien, las diferencias observadas no fueron significativas. Finalmente, la variabilidad de los resultados es ligeramente superior en los controles que en los pacientes, como se aprecia para la $\langle IAF^{(STF)} \rangle$, justo lo contrario a lo que ocurre con la $\langle TF^{(STF)} \rangle$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global para $\langle MF^{(STF)} \rangle$, $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ y $\langle TF^{(STF)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 48, 49 y 50 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Aunque no se han incluido explícitamente en la tabla, las

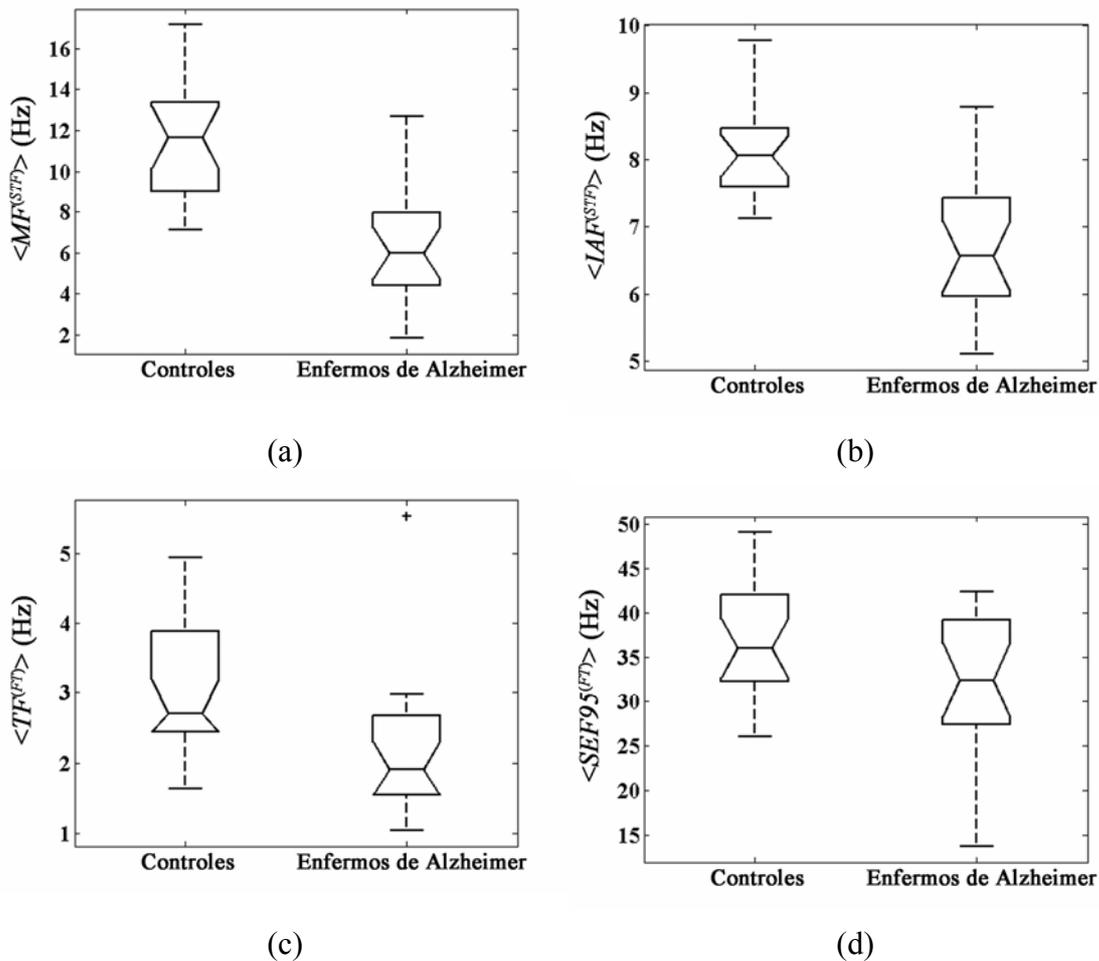


Figura 42. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para las frecuencias características. (a) Frecuencia mediana, $\langle MF^{(STF)} \rangle$ (controles: 11.512 ± 2.795 Hz; enfermos de Alzheimer: 6.233 ± 2.793 Hz, media \pm S.D.). (b) Frecuencia alfa dominante, $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ (controles: 8.079 ± 0.689 Hz; enfermos de Alzheimer: 6.786 ± 1.059 Hz). (c) Frecuencia de transición, $\langle TF^{(STF)} \rangle$ (controles: 3.083 ± 1.028 Hz; enfermos de Alzheimer: 2.154 ± 1.028 Hz). (d) Frecuencia límite, $\langle SEF95^{(STF)} \rangle$ (controles: 37.318 ± 6.554 Hz; enfermos de Alzheimer: 31.950 ± 8.249 Hz).

correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo.

Los resultados obtenidos están en la misma línea que los de la FT, ya que todas las correlaciones son significativas, a excepción del parámetro $\langle TF^{(STF)} \rangle$ en la zona central. Sin embargo, las correlaciones obtenidas con la STFT fueron más significativas que con la FT, si no se tiene en cuenta la $\langle IAF^{(STF)} \rangle$. Asimismo, las correlaciones observadas con la $\langle MF^{(STF)} \rangle$ son mayores que las obtenidas con los valores de *RP* para

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.549	0.0001989	-0.618	0.0000170
Central	0.551	0.0001863	-0.613	0.0000205
Lateral derecha	0.577	0.0000790	-0.659	0.0000027
Lateral izquierda	0.579	0.0000733	-0.659	0.0000028
Posterior	0.566	0.0001134	-0.679	0.0000011

Tabla 48. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle MF^{(STF)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.500	0.0008612	-0.548	0.0002110
Central	0.522	0.0004612	-0.556	0.0001588
Lateral derecha	0.559	0.0001438	-0.596	0.0000400
Lateral izquierda	0.552	0.0001832	-0.579	0.0000725
Posterior	0.499	0.0008960	-0.528	0.0003923

Tabla 49. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.552	0.0001815	-0.600	0.0000334
Central	0.384	0.0131813	-0.415	0.0070223
Lateral derecha	0.435	0.0045196	-0.445	0.0035269
Lateral izquierda	0.438	0.0042106	-0.463	0.0022831
Posterior	0.409	0.0078837	-0.446	0.0034304

Tabla 50. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle TF^{(STF)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

cada banda, así como con los ratios de potencia. En este sentido, es la $\langle MF^{(STF)} \rangle$ en la zona lateral derecha el parámetro que consigue la mayor correlación con el test MMSE ($r=0.579$; $p=0.0000733$) y en la zona posterior con el FAST ($r=-0.679$; $p=0.0000011$). Estos resultados refuerzan la hipótesis planteada con la FT, según la cual este tipo de índices son capaces de describir de manera aceptable la evolución que se produce en el contenido espectral de la actividad MEG espontánea para los distintos grados de severidad de la demencia.

Las Tabla 51, 52 y 53 resumen los resultados obtenidos. En ellas se observa como los controles obtienen frecuencias mayores que los enfermos de Alzheimer, con diferencias significativas en todas las comparaciones, a excepción de la región central del parámetro $\langle TF^{(STF)} \rangle$. En relación a la distribución regional de los p -valores, el patrón observado es similar al obtenido con la FT. Así, la $\langle MF^{(STF)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona posterior ($p=0.0000016$) con un valor de precisión del 80.5% (SEN=70.0%; ESP=90.5%), aunque la máxima precisión se alcanza en la región anterior (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%). En el caso de $\langle IAF^{(STF)} \rangle$, las diferencias más significativas se alcanzan de nuevo en la región lateral derecha ($p=0.0000262$) con una precisión del 78.0% (SEN=70.0%; ESP=85.7%). Sin embargo, es en la zona central donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=82.9%; SEN=70.0%; ESP=95.2%). En cuanto a $\langle TF^{(STF)} \rangle$, las diferencias entre los grupos son mayores en la zona anterior ($p=0.0002252$) con una precisión del 78.0% (SEN=75.0%; ESP=81.0%).

De manera similar a la FT, la comparación entre las frecuencias características indica que el parámetro $\langle MF^{(STF)} \rangle$ es el que obtiene las diferencias más significativas, tanto en la estadística global como en los análisis regionales, así como los máximos valores de precisión. En el caso del parámetro $\langle IAF^{(STF)} \rangle$, las diferencias estadísticas y los valores de precisión son ligeramente inferiores a los alcanzados con la $\langle MF^{(STF)} \rangle$. Mientras que el parámetro $\langle TF^{(STF)} \rangle$ es el que consigue los mayores p -valores y las precisiones más bajas.

La lentificación de la actividad alfa asociada a la EA, también queda patente cuando se estudia la evolución media del parámetro $IAF^{(STF)}$ durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustra la Figura 43. Al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 2.5% en la zona lateral derecha (PRE=80.5%; SEN=70.0%, ESP=90.5%,) y del 2.4% en la zona lateral izquierda (PRE=75.6%; SEN=70.0%, ESP=81.0%,). En este sentido, al observar las desviaciones estándar de la Tabla 52, se aprecia que los pacientes presentan una variabilidad mayor que los controles en todas las regiones.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± S.D.)	(Media ± S.D.)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	10.995 ± 4.156	4.906 ± 2.924	0.0000577	85.0	90.5	87.8
Central	13.967 ± 3.402	7.980 ± 3.752	0.0000137	70.0	90.5	80.5
Lateral derecha	11.268 ± 2.922	5.903 ± 2.786	0.0000018	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	10.789 ± 3.107	5.786 ± 2.725	0.0000069	75.0	85.7	80.5
Posterior	10.674 ± 2.089	6.198 ± 2.487	0.0000016	70.0	90.5	80.5

Tabla 51. Valores de $\langle MF^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± S.D.)	(Media ± S.D.)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	7.574 ± 0.808	6.355 ± 1.022	0.0002290	75.0	81.0	78.0
Central	8.356 ± 0.635	7.034 ± 1.161	0.0001040	70.0	95.2	82.9
Lateral derecha	8.193 ± 0.763	6.748 ± 1.081	0.0000262	70.0	85.7	78.0
Lateral izquierda	8.025 ± 0.693	6.752 ± 1.063	0.0000833	70.0	76.2	73.2
Posterior	8.047 ± 0.904	6.864 ± 1.062	0.0007212	75.0	76.2	75.6

Tabla 52. Valores de $\langle IAF^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± S.D.)	(Media ± S.D.)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	2.271 ± 0.669	1.482 ± 0.668	0.0002252	75.0	81.0	78.0
Central	3.362 ± 1.116	2.509 ± 1.105	0.0154009	50.0	76.2	63.4
Lateral derecha	2.953 ± 1.100	2.071 ± 1.086	0.0052175	70.0	66.7	68.3
Lateral izquierda	2.967 ± 1.047	2.099 ± 1.042	0.0067832	70.0	71.4	70.7
Posterior	3.494 ± 1.381	2.326 ± 1.227	0.0047996	65.0	81.0	73.2

Tabla 53. Valores de $\langle TF^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

6.3.4. Parámetros espectrales

A continuación, se calcularon tres parámetros espectrales que describieran la dispersión del espectro de potencia de la STFT. Estos fueron el ancho de banda espectral ($SB^{(STF)}$), el factor de cresta ($SCF^{(STF)}$) y la turbulencia espectral ($ST^{(STF)}$).

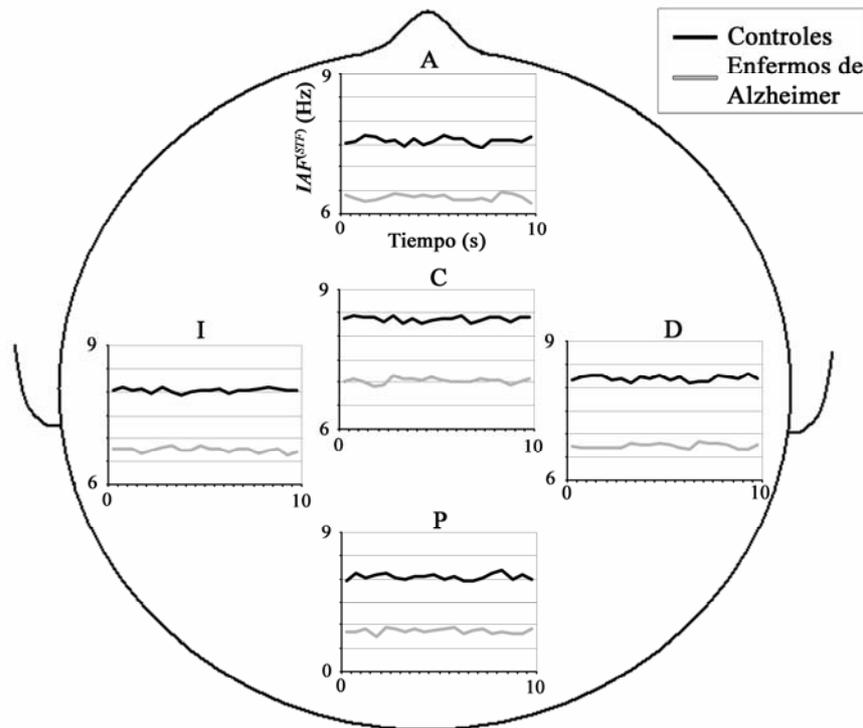


Figura 43. Promedio de la evolución del parámetro $IAF^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

El análisis multivariante sobre los valores promediados para el parámetro $SB^{(STF)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=1.398$; $p=0.2444627$), ni en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.615$; $p=0.5949625$).

Por otro lado, en el caso del parámetro $SCF^{(STF)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=32.288$; $p=0.0000016$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=3.572$; $p=0.0213867$).

Finalmente, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $ST^{(STF)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=7.089$; $p=0.0113063$), ni tampoco en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=3.813$; $p=0.0237922$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones para el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ se aprecia en la Figura 44, que recoge las distribuciones

promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. De estas gráficas se deduce que el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ toma valores significativamente menores para los controles que para los pacientes. Este hecho indica que los controles tienen un espectro más uniforme que los pacientes, cuyo contenido espectral se encuentra más concentrado en torno a ciertas frecuencias.

En el caso del parámetro $\langle SB^{(STF)} \rangle$, los resultados no fueron significativos. Los valores del diagrama de cajas parecen indicar, en sintonía con lo que ocurre con el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$, que los controles tienen un espectro más disperso que los pacientes. Asimismo, en el diagrama de cajas de la $\langle ST^{(STF)} \rangle$ se aprecia como los controles

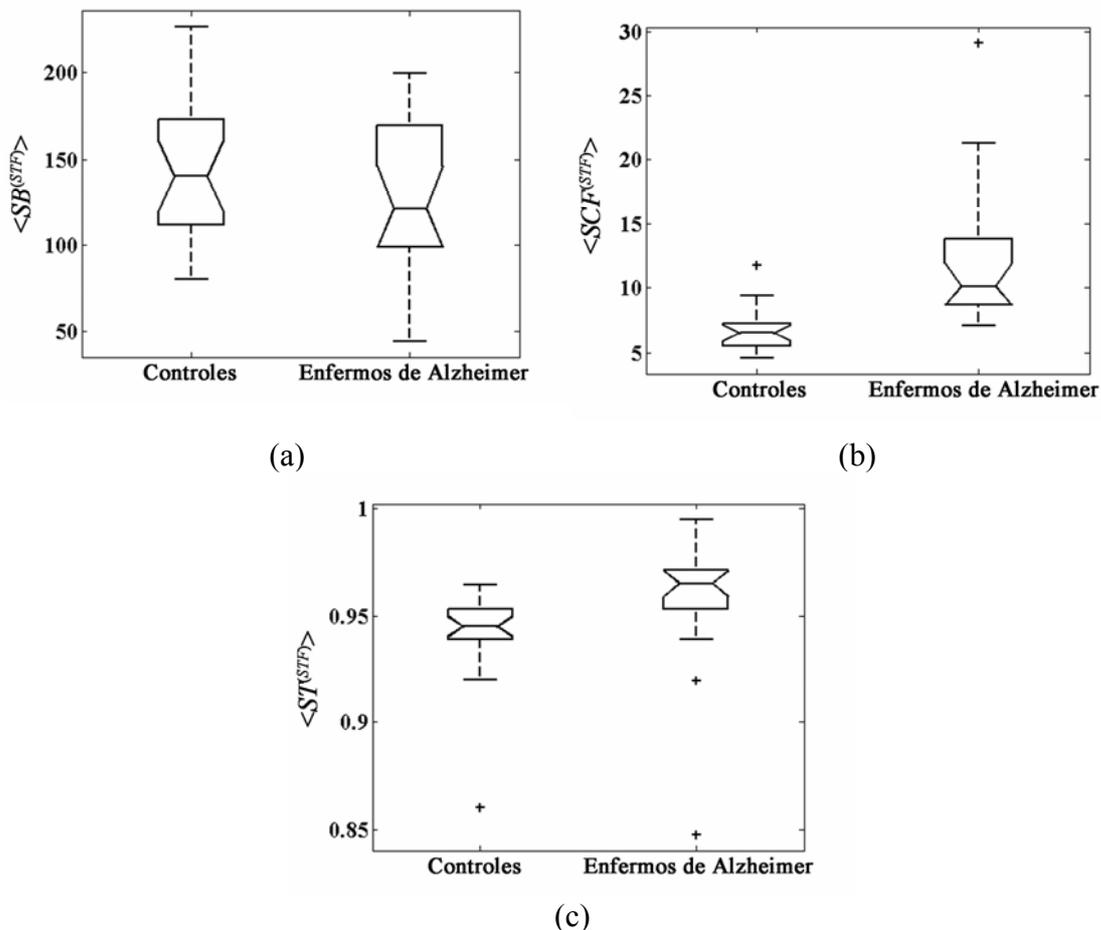


Figura 44. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para los parámetros espectrales. (a) Ancho de banda espectral, $\langle SB^{(STF)} \rangle$ (controles: 145.691 ± 40.909 ; enfermos de Alzheimer: 127.005 ± 44.279 , media \pm SD). (b) Factor de cresta, $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ (controles: 6.724 ± 1.634 ; enfermos de Alzheimer: 12.381 ± 5.766). (c) Turbulencia espectral, $\langle ST^{(STF)} \rangle$ (controles: $.0941 \pm 0.022$; enfermos de Alzheimer: 0.957 ± 0.030).

muestran unos valores menores que los de los enfermos, aunque no llegan a ser significativos. Este resultado parece sugerir que el contenido espectral de la PSD_n está más correlado para los pacientes que para los controles. De esta manera, los cambios en el contenido espectral de la actividad MEG espontánea de los controles son mayores y, por lo tanto, también la irregularidad de dicha actividad oscilatoria. Finalmente, se observa como los pacientes presentan una mayor variabilidad que los controles.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global de $\langle SCF^{(F)} \rangle$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad, así como un análisis de clasificación LDA LOO-CV para cada región. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

La Tabla 54 recoge las correlaciones obtenidas al comparar el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Aunque no se han incluido explícitamente en la tabla, las correlaciones con la edad fueron significativas, por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Las correlaciones del $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ son significativas en todas las regiones y, además, son las mayores obtenidas por los parámetros analizados hasta ahora. Al igual que para la FT, el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ en la zona anterior es el parámetro que consigue la mayor correlación con los tests MMSE ($r=-0.607$; $p=0.0000259$) y FAST ($r=0.710$; $p=0.0000002$). De esta manera, es posible concluir que el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ es un parámetro muy adecuado para caracterizar la evolución de la EA.

La Tabla 55 resume los resultados obtenidos en cada región para este parámetro. Los controles presentan valores de tonalidad menores que los pacientes, lo cual indica un contenido espectral más uniforme. Además, las diferencias fueron significativas en todas las comparaciones. El p -valor más pequeño se alcanzó en la zona anterior ($p=0.0000016$) con un valor de precisión del 82.9% (SEN=85.0%; ESP=81.0%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	-0.607	0.0000259	0.710	0.0000002
Central	-0.515	0.0005639	0.641	0.0000063
Lateral derecha	-0.569	0.0001029	0.695	0.0000005
Lateral izquierda	-0.526	0.0004088	0.669	0.0000017
Posterior	-0.460	0.0024954	0.615	0.0000190

Tabla 54. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle SCF^{(F)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	7.186 \pm 4.166	15.420 \pm 7.033	0.0000016	85.0	81.0	82.9
Central	5.072 \pm 1.174	10.069 \pm 5.869	0.0000196	70.0	95.2	82.9
Lateral derecha	7.001 \pm 1.593	12.781 \pm 5.823	0.0000023	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	7.049 \pm 2.537	12.818 \pm 6.337	0.0000344	70.0	90.5	80.5
Posterior	7.278 \pm 1.842	11.970 \pm 5.422	0.0001980	65.0	76.2	70.7

Tabla 55. Valores de $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

La disminución de la irregularidad en la EA, en términos del aumento de la concentración de las componentes espectrales, también se observa cuando se estudia la evolución media del parámetro $SCF^{(STF)}$ durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustra la Figura 45. Además, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 7.3% en la zona lateral derecha (PRE=87.8%; SEN=80.0%, ESP=95.2%). En este sentido, las desviaciones estándar de la Tabla 55 indican que los controles muestran una variabilidad mayor que los pacientes en todas las regiones.

6.3.5. Entropías espectrales

Para completar el análisis del espectro de potencia de la STFT, se calcularon tres entropías: la entropía de Shannon ($SE^{(STF)}$), la entropía de Tsallis ($TE^{(STF)}[q]$) y la entropía de Rényi ($RE^{(STF)}[q]$).

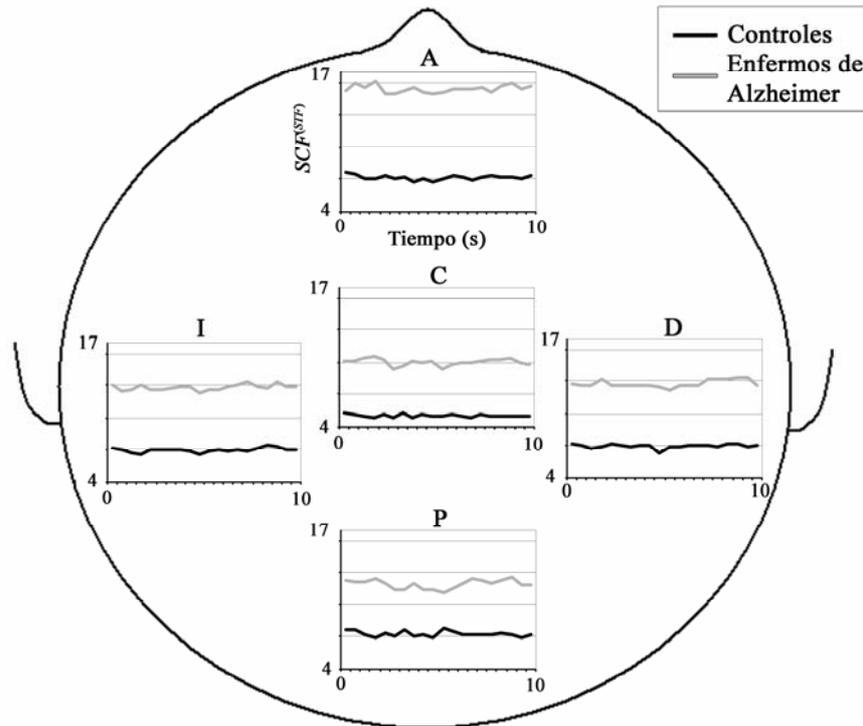


Figura 45. Promedio de la evolución del parámetro $SCF^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

De forma análoga a lo que ocurría con la FT, la TE y la RE están controlados por un índice entrópico q . Debido a ello, en un primer paso se tuvo que realizar un estudio encaminado a determinar el valor óptimo del índice entrópico para los parámetros $TE^{(STF)}[q]$ y $RE^{(STF)}[q]$, en términos de significación estadística a la hora de diferenciar las poblaciones. Inicialmente se calcularon los valores promediados en todos los canales de $\langle TE^{(STF)}[q] \rangle$ y de $\langle RE^{(STF)}[q] \rangle$, variando el índice entrópico desde 0.25 hasta 5, en pasos de 0.25. En un segundo paso, se estudió más detalladamente en cada región el comportamiento de la TE y de la RE , utilizando los valores previamente optimizados de q , así como de la SE .

Siguiendo el esquema anterior, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad para $TE^{(STF)}[q]$, reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=24.721$; $p=0.0000145$), así como un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=10.722$; $p=0.0018746$). La Figura 46 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad, en función

del índice entrópico q . De nuevo son los valores extremos de q los que consiguen las diferencias menos significativas. Por otro lado, el menor p -valor es alcanzado por $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ ($p=0.0000054$). La gráfica anterior es similar a la obtenida con la FT, si bien el valor de q óptimo es ligeramente mayor en el caso de la STFT.

En el caso del parámetro $RE^{(STF)}[q]$, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=33.779$; $p=0.0000010$). Sin embargo, no se observó una interacción significativa entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=6.949$; $p=0.0105349$). La Figura 47 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad en función del índice entrópico q . A diferencia de la TE , los valores bajos de q son los que básicamente proporcionan las diferencias menos significativas. Además, el menor p -valor es alcanzado por $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ ($p=0.0000008$). Si se compara esta gráfica con la obtenida para la FT se ve que la tendencia de la RE es similar en ambas, si bien en el caso de la FT el aumento de los p -valores para índices entrópicos elevados se aprecia más claramente. Además, al igual que ocurrió con la TE , para la STFT el valor óptimo de q es ligeramente superior al obtenido con la FT.

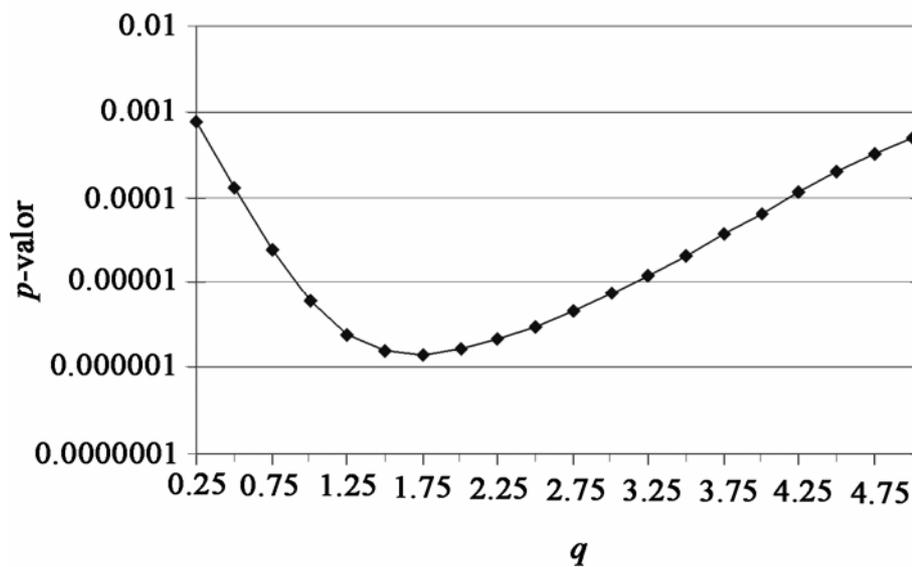


Figura 46. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle TE^{(STF)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

Una vez optimizadas la TE y la RE , se estudiaron las diferencias estadísticas en cada región. En el caso del parámetro $SE^{(STF)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable $Grupo$ ($F_{1,38}=27.905$; $p=0.0000055$), mientras que la interacción entre las variables $Grupo$ y $Región$ no fue significativa ($F_{4,152}=2.907$; $p=0.0573401$).

El análisis multivariante sobre los valores promediados de $TE^{(STF)}[1.75]$ mostró un efecto principal significativo en la variable $Grupo$ ($F_{1,38}=34.104$; $p=0.0000009$), así como en la interacción entre las variables $Grupo$ y $Región$ ($F_{4,152}=4.172$; $p=0.0140444$).

Finalmente, el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RE^{(STF)}[2.5]$ reveló un efecto principal significativo en la variable $Grupo$ ($F_{1,38}=35.704$; $p=0.0000006$), pero no en la interacción entre las variables $Grupo$ y $Región$ ($F_{4,152}=3.919$; $p=0.0198640$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se aprecia en la Figura 48, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de las tres entropías para ambos grupos. Como se observa en la gráfica anterior, los valores de entropía para los enfermos de Alzheimer son significativamente menores que para los controles. Este resultado implica que la EA lleva asociado un

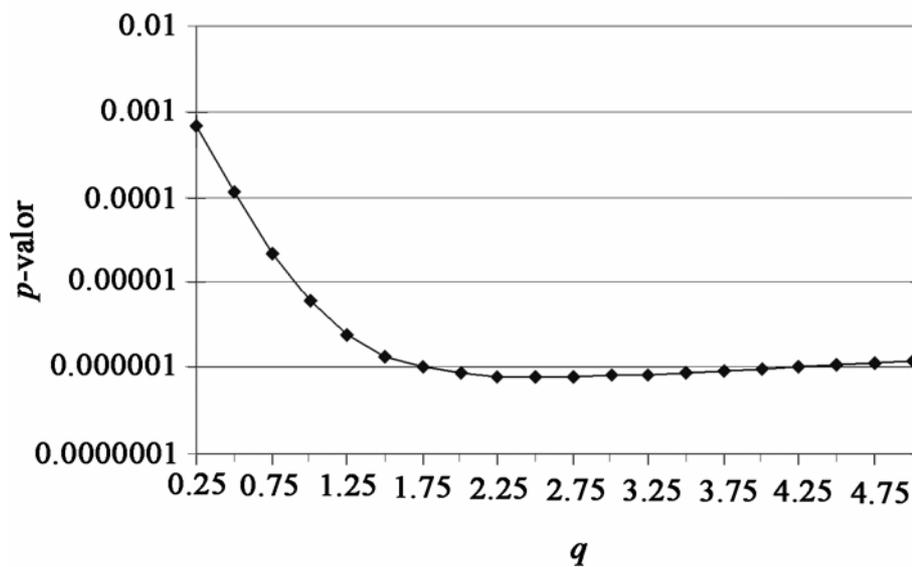


Figura 47. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle RE^{(STF)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

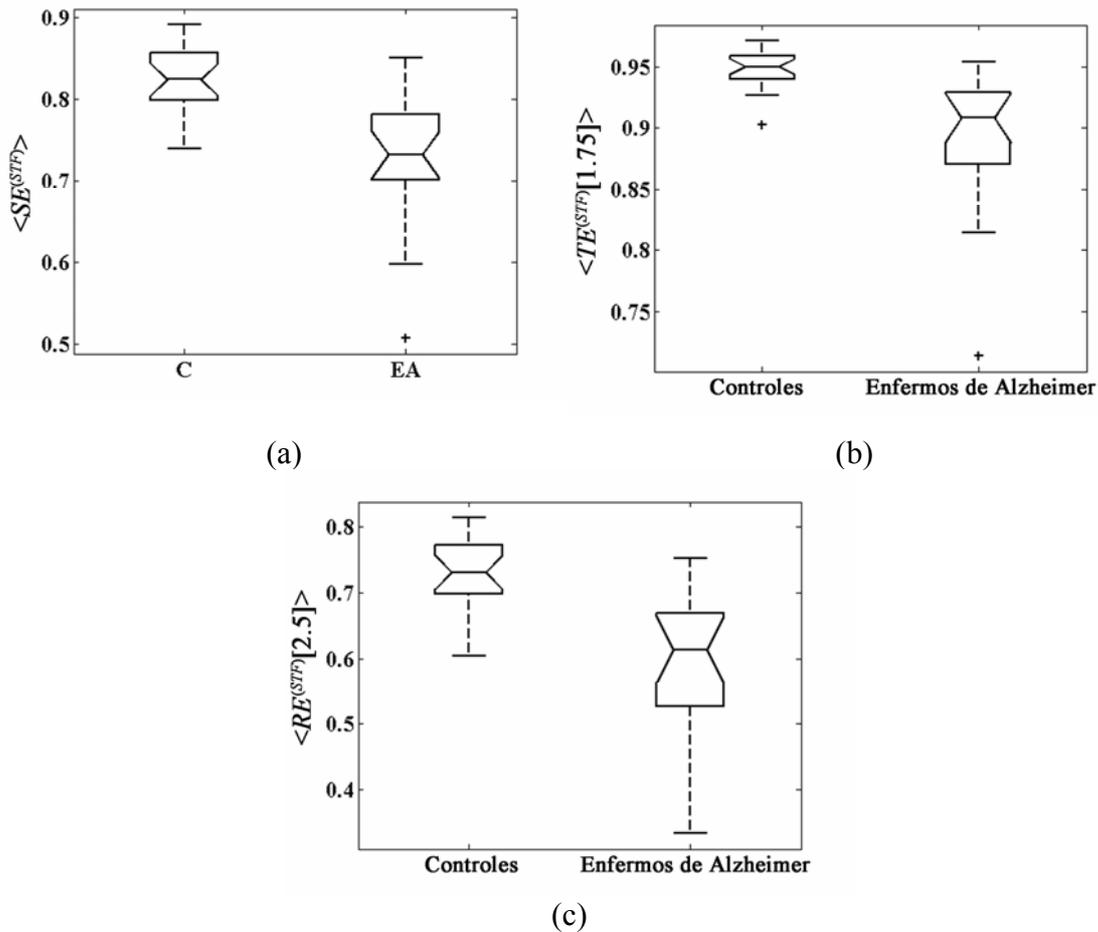


Figura 48. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para las tres entropías. (a) Entropía de Shannon, $\langle SE^{(STF)} \rangle$ (controles: 0.824 ± 0.041 ; enfermos de Alzheimer: 0.727 ± 0.080 , media \pm SD). (b) Entropía de Tsallis, $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ (controles: 0.948 ± 0.016 ; enfermos de Alzheimer: 0.891 ± 0.056). (c) Entropía de Rényi, $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ (controles: 0.730 ± 0.050 ; enfermos de Alzheimer: 0.588 ± 0.102).

decremento de la irregularidad en las señales MEG de actividad base, ya que su contenido espectral se reparte de manera menos uniforme que para los controles. Si se comparan los resultados con los obtenidos usando la FT, se aprecia que con la STFT las diferencias estadísticas se han acentuado en todos los parámetros. Finalmente, se muestra como los enfermos de Alzheimer presentan una mayor variabilidad que los sujetos de control.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global de las entropías anteriores, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los

parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 56, 57 y 58 muestran las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en las tablas por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Todas las correlaciones que aparecen en las tablas fueron significativas, además las correlaciones observadas para la $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ son similares a las observadas con el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$. Al comparar con los resultados obtenidos para la FT, se observa que la STFT obtiene correlaciones más significativas para las tres entropías. En este sentido, es la $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ en la zona anterior la que consigue la mayor correlación con el test MMSE ($r=0.586$; $p=0.0000569$) y en la zona lateral derecha con el FAST ($r=-0.697$; $p=0.0000004$). De esta manera, es posible concluir que las entropías usadas pueden ser útiles para caracterizar los distintos grados de severidad de la EA.

Las Tabla 59, 60 y 61 resumen los resultados obtenidos en cada región. De nuevo los controles alcanzan valores de entropía mayores que los pacientes en todas las regiones, con diferencias significativas en todas las comparaciones. En relación a la distribución regional de los p -valores, aunque la $\langle SE^{(STF)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p=0.0000033$) con un valor de precisión del 80.5% (SEN=80.0%; ESP=81.0%), es en la zona anterior donde la precisión es máxima (PRE=85.4%; SEN=85.0%; ESP=5.7%). En el caso de $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$, las diferencias más significativas se alcanzan de nuevo en la región lateral derecha ($p=0.0000008$) con una precisión del 80.5% (SEN=75.0%; ESP=85.7%). Sin embargo, es otra vez en la zona anterior donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=85.4%; SEN=85.0%; ESP=85.7%). Para la $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ las diferencias entre los grupos son también mayores en la zona lateral derecha ($p=0.0000006$) con una precisión del 78.0% (SEN=75.0%; ESP=81.0%), aunque este estadístico se maximiza de nuevo en la zona anterior (PRE=87.8%; SEN=90.0%; ESP=85.7%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.525	0.0004242	-0.622	0.0000140
Central	0.479	0.0015488	-0.597	0.0000382
Lateral derecha	0.506	0.0007324	-0.652	0.0000038
Lateral izquierda	0.501	0.0008550	-0.636	0.0000078
Posterior	0.437	0.0042620	-0.614	0.0000194

Tabla 56. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle SE^{(STF)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.573	0.0000903	-0.677	0.0000012
Central	0.509	0.0006787	-0.630	0.0000100
Lateral derecha	0.559	0.0001453	-0.696	0.0000004
Lateral izquierda	0.535	0.0003099	-0.677	0.0000011
Posterior	0.461	0.0024187	-0.645	0.0000052

Tabla 57. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	0.586	0.0000569	-0.686	0.0000008
Central	0.521	0.0004794	-0.646	0.0000050
Lateral derecha	0.562	0.0001297	-0.697	0.0000004
Lateral izquierda	0.545	0.0002288	-0.684	0.0000008
Posterior	0.495	0.0010081	-0.673	0.0000015

Tabla 58. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Al comparar entre las entropías espectrales, se observa que el parámetro $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ alcanza las diferencias más significativas tanto en la estadística global como en los análisis regionales, así como los valores máximos de precisión. No obstante, la $\langle SE^{(STF)} \rangle$ y la $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ consiguen p -valores y precisiones similares a los de la $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.827 ± 0.071	0.704 ± 0.104	0.0000266	85.0	85.7	85.4
Central	0.857 ± 0.034	0.777 ± 0.081	0.0000997	70.0	81.0	75.6
Lateral derecha	0.819 ± 0.043	0.713 ± 0.083	0.0000033	80.0	81.0	80.5
Lateral izquierda	0.813 ± 0.048	0.713 ± 0.085	0.0000181	75.0	81.0	78.0
Posterior	0.811 ± 0.038	0.725 ± 0.080	0.0000478	65.0	81.0	73.2

Tabla 59. Valores de $\langle SE^{(STF)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada correspondientes.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.946 ± 0.040	0.866 ± 0.079	0.0000033	85.0	85.7	85.4
Central	0.962 ± 0.011	0.917 ± 0.054	0.0000256	65.0	85.7	75.6
Lateral derecha	0.945 ± 0.016	0.885 ± 0.059	0.0000008	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	0.944 ± 0.021	0.885 ± 0.061	0.0000068	75.0	85.7	80.5
Posterior	0.943 ± 0.015	0.895 ± 0.051	0.0000396	70.0	90.5	80.5

Tabla 60. Valores de $\langle TE^{(STF)}[1.75] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada correspondientes.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.729 ± 0.103	0.537 ± 0.120	0.0000032	90.0	85.7	87.8
Central	0.779 ± 0.043	0.647 ± 0.117	0.0000129	70.0	90.5	80.5
Lateral derecha	0.723 ± 0.054	0.575 ± 0.102	0.0000006	75.0	81.0	78.0
Lateral izquierda	0.717 ± 0.065	0.574 ± 0.107	0.0000065	80.0	85.7	82.9
Posterior	0.711 ± 0.045	0.590 ± 0.100	0.0000119	75.0	95.2	85.4

Tabla 61. Valores de $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada correspondientes.

La disminución de la irregularidad en la EA, en términos de la pérdida de uniformidad del espectro, también queda patente cuando se estudia la evolución media de las entropías durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustran las Figura 49, 50 y 51.

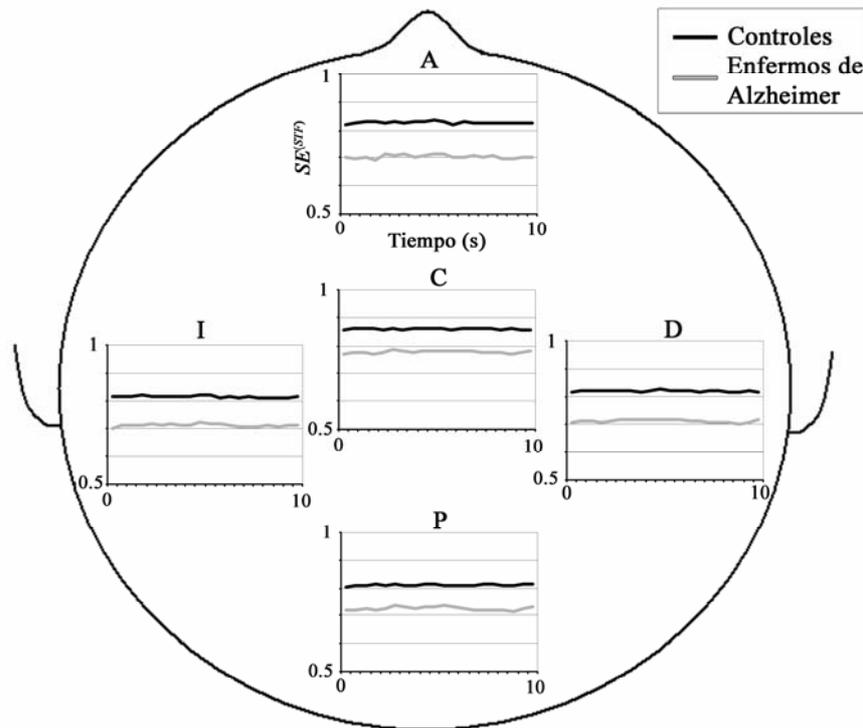


Figura 49. Promedio de la evolución del parámetro $SE^{(STF)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

Al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $SE^{(STF)}$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV, se produjo un aumento de la precisión del 4.8% en la zona posterior (PRE=78.0%; SEN=70.0%, ESP=85.7%). En este sentido, al observar las desviaciones estándar de la Tabla 59 se aprecia que los pacientes muestran una variabilidad mayor que los controles en todas las regiones. De manera similar, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $TE^{(STF)}[1.75]$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV la precisión aumentó un 2.4% en la zona central (PRE=78.0%; SEN=65.0%, ESP=90.5%) y en la zona lateral derecha (PRE=82.9%; SEN=75.0%, ESP=90.5%). De nuevo, las desviaciones estándar de la Tabla 60 son mayores para los pacientes que para los sujetos de control. Finalmente, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $RE^{(STF)}[2.5]$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 4.9% en la zona lateral derecha (PRE=82.9%; SEN=75.0%, ESP=90.5%). También se aprecia en este caso que las desviaciones estándar de la Tabla 61 son mayores para los pacientes que para los controles.

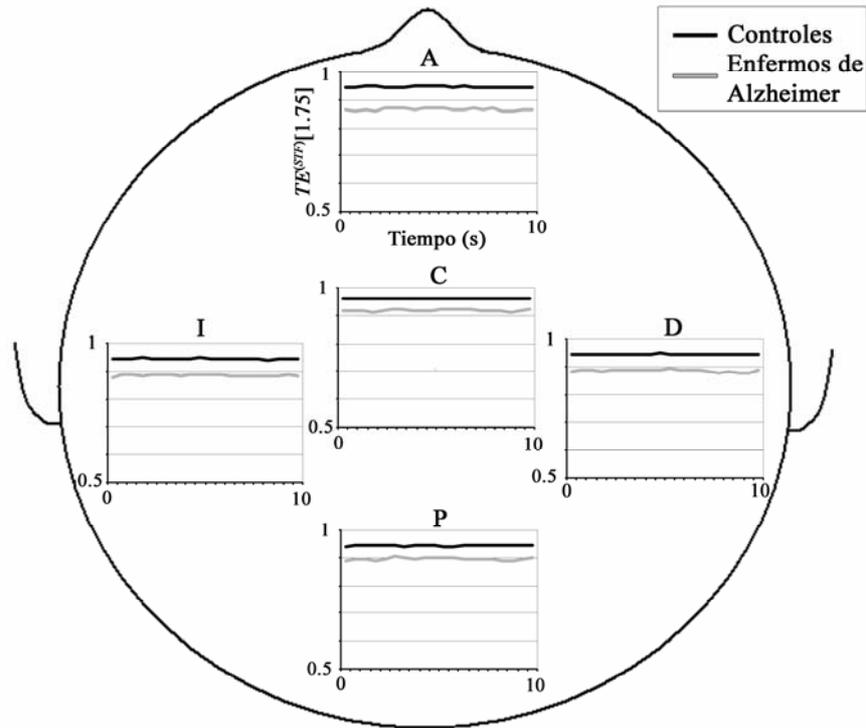


Figura 50. Promedio de la evolución del parámetro $TE^{(STF)}[1.75]$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

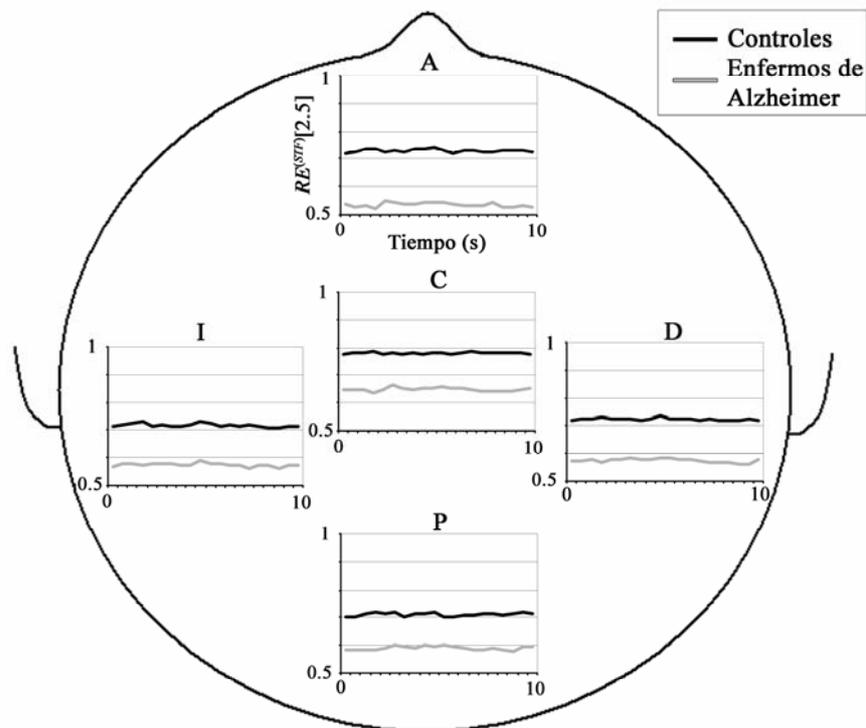


Figura 51. Promedio de la evolución del parámetro $RE^{(STF)}[2.5]$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

6.4. Transformada wavelet

Como en los casos anteriores, el análisis de los resultados para cada parámetro se realizó en dos pasos. Al igual que la STFT, la WT proporciona una representación dependiente del tiempo. De nuevo se calculó la evolución de cada parámetro en segmentos MEG de 10 s, tomando ventanas temporales sin solapamiento de 0.5 s. En este caso se calculó la descomposición *wavelet* hasta nivel 5 en cada ventana de 0.5 s, para tener no menos de un coeficiente *wavelet* en cada nivel (Rosso 2002, 2006). Como función base de la descomposición se empleó una *wavelet* Daubechies de orden 4, dada su simplicidad y su amplio uso en estudios previos con señales EEG de enfermos de Alzheimer (Jacques *et ál.* 2004; Petrosian *et ál.* 2001; Polikar *et ál.* 2001, 2007). Los escalogramas obtenidos en los segmentos de 10 s se promediaron para obtener una evolución media del espectro *wavelet* por canal y sujeto. Con esta función se calculó la evolución media de cada parámetro en 10 s por canal y sujeto. A continuación, se estimó la media temporal de los parámetros en cada canal, así como su promedio en las cinco regiones cerebrales para obtener un único valor por región y sujeto. Finalmente, los valores promedio se exploraron en busca de interacciones significativas en las variables *Grupo* y *Region*, mediante un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad. Además, al igual que para la FT y la STFT, no sólo se han incluido los resultados de los análisis estadístico, sino también los diagrama de cajas para los valores medios de cada parámetro.

En segundo lugar, se estudiaron los valores medios en cada región de los parámetros que mostraron efectos significativos. En este sentido, se empleó un análisis ANOVA univariado con contrastes sin el efecto de la edad. Asimismo, se evaluó su habilidad para clasificar con un análisis LDA LOO-CV. Para cada parámetro significativo se incluye una tabla con los coeficientes de correlación de Pearson y la significación correspondiente, así como otra con los valores medios, las desviaciones estándar de cada parámetro para los dos grupos, el *p*-valor y los estadísticos de clasificación correspondientes. Al igual que ocurrían para la STFT, se dispone también de la SD en la evolución temporal de los parámetro. Por ello, para investigar si la SD aportaba información adicional al valor medio de la evolución temporal, se repitió el análisis LDA LOO-CV incluyendo ambas variables simultáneamente. En los parámetros en los que la precisión alcanzada utilizando ambas variables fue mayor a la

obtenida sólo con la media, se incluyó también un diagrama con la evolución media en las cinco regiones.

6.4.1. Potencia relativa

De manera análoga a lo que se hizo con la FT y la STFT, a partir de la descomposición en escalas proporcionada por la DWT se calculó la potencia relativa en cada una de ellas. De esta manera, se hallaron los valores correspondientes a los cinco niveles de descomposición, junto con la aproximación para la última escala: $RP_1^{(w)}$, $RP_2^{(w)}$, $RP_3^{(w)}$, $RP_4^{(w)}$, $RP_5^{(w)}$ y $RP_6^{(w)}$.

Tras realizar el análisis multivariante de las distribuciones promediadas de RP en las diferentes escalas, se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=9.486$; $p=0.0038371$), así como un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* y *Escala de descomposición* ($F_{5,190}=11.565$; $p=0.0000031$). Dada la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones, se procedió a realizar un análisis estadístico más detallado para cada banda de frecuencia.

En este sentido, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_6^{(w)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=17.453$; $p=0.0001661$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.725$; $p=0.5100515$).

En el caso del parámetro $RP_5^{(w)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=2.323$; $p=0.1357445$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=1.538$; $p=0.2076440$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_4^{(w)}$ no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=0.000$; $p=0.9837819$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=2.356$; $p=0.0959522$).

Al realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RP_3^{(w)}$ se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=22.197$; $p=0.0000326$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.691$; $p=0.1933708$).

De manera similar, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $RP_2^{(w)}$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=18.526$; $p=0.0001134$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=1.273$; $p=0.2872164$).

Finalmente, tras estudiar el parámetro $RP_1^{(w)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=3.894$; $p=0.0557573$), ni una interacción significativa entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.381$; $p=0.7340008$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se aprecia en los diagramas de cajas de la Figura 52. Cuando las muescas de las cajas no se superponen, tal y como ocurre para $RP_6^{(w)}$, $RP_3^{(w)}$ y $RP_2^{(w)}$, se determina que las poblaciones difieren de forma significativa. Los resultados obtenidos están en la línea de los observados con la FT y la STFT, si bien con la STFT alcanzan un nivel de significación estadística ligeramente superior. Así, se observa un aumento significativo de la *RP* de los pacientes en las escalas altas ($\langle RP_6^{(w)} \rangle$), que se corresponden con bandas de frecuencias bajas. También se obtiene un decremento significativo de la *RP* en las escalas bajas ($\langle RP_3^{(w)} \rangle$ y $\langle RP_2^{(w)} \rangle$), que se corresponden con bandas de frecuencias altas. En el caso de las escalas 1, 4 y 5, sus diagramas de cajas también sugieren un aumento de potencia de los ritmos lentos ($\langle RP_5^{(w)} \rangle$) y un descenso de la potencia de las oscilaciones rápidas ($\langle RP_4^{(w)} \rangle$ y $\langle RP_1^{(w)} \rangle$) en los pacientes respecto a los controles.

Estos resultados indican de nuevo que la EA lleva asociada una lentificación significativa de la actividad MEG base. Al igual que ocurría con la FT y con la STFT, la variabilidad de los resultados es mayor en los pacientes que en los sujetos de control para las bandas bajas de frecuencia ($\langle RP_6^{(w)} \rangle$, $\langle RP_5^{(w)} \rangle$ y $\langle RP_4^{(w)} \rangle$), mientras que para las bandas altas ocurre lo contrario ($\langle RP_1^{(w)} \rangle$).

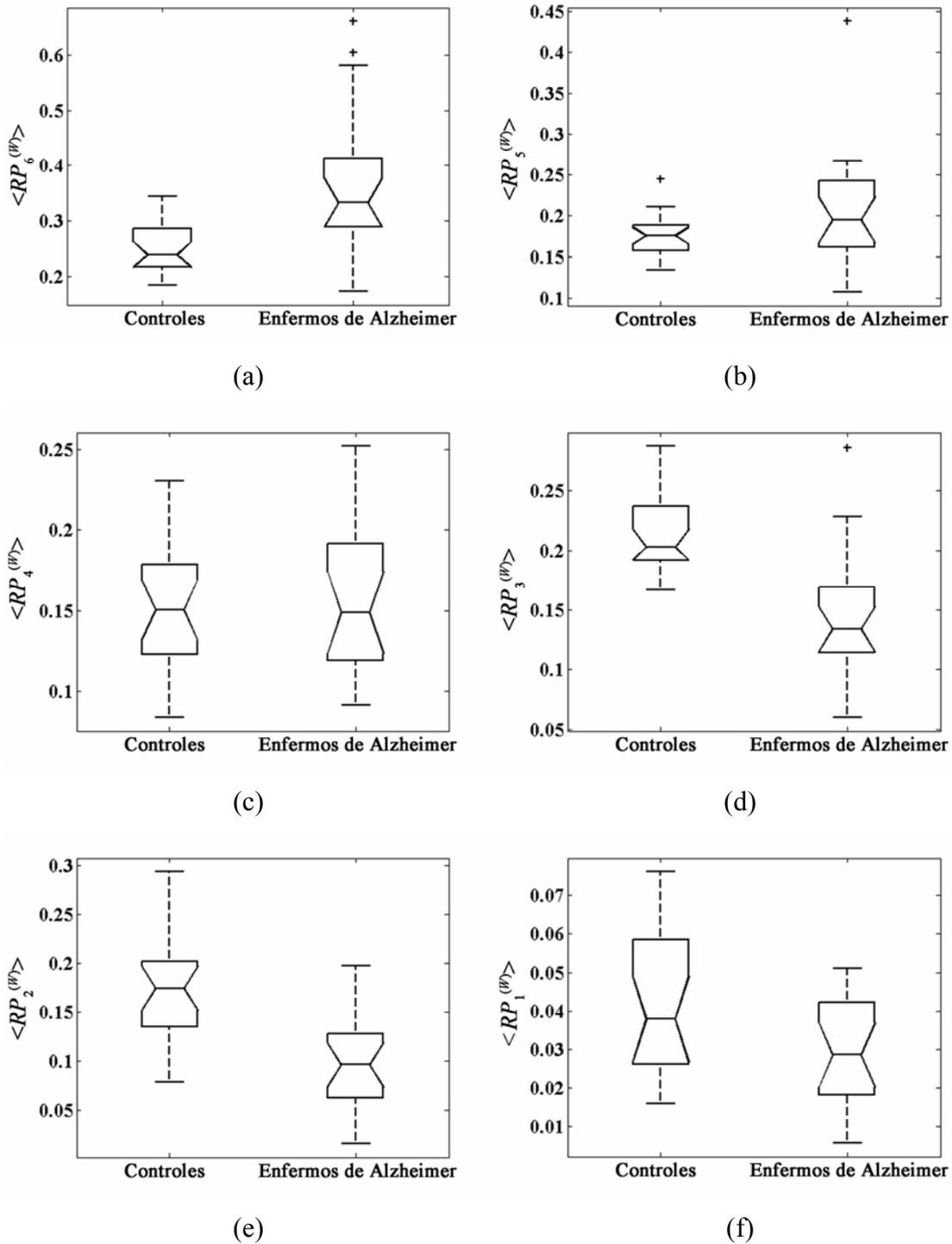


Figura 52. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales: para los valores de RP en cada escala. (a) $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ (controles: 0.249 ± 0.043 ; enfermos de Alzheimer: 0.371 ± 0.124 , media \pm SD). (b) $\langle RP_5^{(w)} \rangle$ (controles: 0.174 ± 0.026 ; enfermos de Alzheimer: 0.206 ± 0.071). (c) $\langle RP_4^{(w)} \rangle$ (controles: 0.150 ± 0.039 ; enfermos de Alzheimer: 0.157 ± 0.047). (d) $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ (controles: 0.215 ± 0.032 ; enfermos de Alzheimer: 0.143 ± 0.057). (e) $\langle RP_2^{(w)} \rangle$ (controles: 0.169 ± 0.056 ; enfermos de Alzheimer: 0.094 ± 0.046). (f) $\langle RP_1^{(w)} \rangle$ (controles: 0.043 ± 0.019 ; enfermos de Alzheimer: 0.030 ± 0.014).

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $RP_6^{(w)}$, $RP_3^{(w)}$ y $RP_2^{(w)}$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 62, 63 y 64 resumen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al analizar las correlaciones de los parámetros con los tests, se observa que todos consiguen diferencias significativas en cada región estudiada. Los resultados son análogos a los obtenidos para la FT y la SFTT, si bien en este caso han sido ligeramente menos significativos. En concreto, el parámetro $RP_6^{(w)}$ en la región anterior consigue la mayor correlación con el MMSE ($r=-0.523$; $p=0.0004465$), mientras que $RP_3^{(w)}$ en la región posterior la obtiene con el FAST ($r=-0.630$; $p=0.0000102$). Este resultado coincide con lo observado para la FT y la STFT, ya que la potencia de los coeficientes de aproximación en la escala 5 refleja la actividad oscilatoria de las bandas de frecuencias bajas, mientras que los coeficientes de detalle de la escala 3 recogen parte de los ritmos de altas frecuencias de las bandas alfa y beta 1.

Las Tabla 65, 66 y 67 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizar los resultados en cada región, de nuevo se aprecia que los enfermos de Alzheimer presentan valores de $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ mayores que los controles con diferencias significativas en todas las comparaciones. Este resultado es justamente el contrario a lo que ocurre con $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ y $\langle RP_2^{(w)} \rangle$, donde son los controles los que presentan valores significativamente más elevados que los pacientes. En relación a la distribución regional de los p -valores, los resultados observados siguen un patrón similar al de la FT. En este sentido, el parámetro $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ muestra las mayores diferencias en la zona anterior ($p=0.0002860$) con un valor de precisión del 80.5%

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	-0.523	0.0004465	0.602	0.0000314
Central	-0.468	0.0020496	0.546	0.0002187
Lateral derecha	-0.474	0.0017354	0.529	0.0003821
Lateral izquierda	-0.462	0.0023473	0.545	0.0002317
Posterior	-0.436	0.0043789	0.569	0.0001019

Tabla 62. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.454	0.0028959	-0.518	0.0005224
Central	0.424	0.0057108	-0.484	0.0013388
Lateral derecha	0.520	0.0004887	-0.581	0.0000680
Lateral izquierda	0.510	0.0006499	-0.579	0.0000721
Posterior	0.520	0.0004910	-0.630	0.0000102

Tabla 63. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.404	0.0088740	-0.467	0.0021083
Central	0.421	0.0061818	-0.492	0.0010844
Lateral derecha	0.429	0.0051810	-0.526	0.0004127
Lateral izquierda	0.420	0.0062440	-0.522	0.0004617
Posterior	0.408	0.0081520	-0.545	0.0002303

Tabla 64. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle RP_2^{(w)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

(SEN=75.0%; ESP=85.7%). En cuanto a la $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ las diferencias entre los grupos son mayores en la zona posterior ($p=0.0000139$) con una precisión del 87.8% (SEN=80.0%; ESP=95.2%). En el caso de la $\langle RP_2^{(w)} \rangle$, aunque las diferencias más significativas se alcanzan en la zona lateral derecha ($p=0.0000755$) con una precisión del 75.6% (SEN=65.0%; ESP=85.7%), es en la zona anterior donde se obtiene la máxima precisión (PRE=82.9%; SEN=80.0%; ESP=85.7%).

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.296 \pm 0.095	0.451 \pm 0.138	0.0002860	75.0	85.7	80.5
Central	0.211 \pm 0.043	0.317 \pm 0.124	0.0006931	55.0	85.7	70.7
Lateral derecha	0.258 \pm 0.050	0.376 \pm 0.129	0.0006439	60.0	85.7	73.2
Lateral izquierda	0.261 \pm 0.067	0.385 \pm 0.133	0.0009812	70.0	76.2	73.2
Posterior	0.237 \pm 0.049	0.355 \pm 0.126	0.0005085	60.0	90.5	75.6

Tabla 65. Valores de $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.183 \pm 0.041	0.116 \pm 0.058	0.0005410	75.0	90.5	82.9
Central	0.225 \pm 0.036	0.166 \pm 0.060	0.0009399	55.0	90.5	73.2
Lateral derecha	0.218 \pm 0.037	0.141 \pm 0.058	0.0000241	75.0	95.2	85.4
Lateral izquierda	0.213 \pm 0.036	0.137 \pm 0.064	0.0000447	80.0	95.2	87.8
Posterior	0.222 \pm 0.040	0.144 \pm 0.057	0.0000139	70.0	95.2	82.9

Tabla 66. Valores de $\langle RP_3^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.167 \pm 0.064	0.088 \pm 0.044	0.0011212	80.0	85.7	82.9
Central	0.210 \pm 0.074	0.127 \pm 0.058	0.0003293	65.0	81.0	73.2
Lateral derecha	0.165 \pm 0.053	0.089 \pm 0.050	0.0000755	65.0	85.7	75.6
Lateral izquierda	0.160 \pm 0.062	0.085 \pm 0.043	0.0001693	65.0	85.7	75.6
Posterior	0.149 \pm 0.045	0.085 \pm 0.045	0.0000755	65.0	81.0	73.2

Tabla 67. Valores de $\langle RP_2^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

La lentificación de la actividad electromagnética cerebral asociada a la EA también queda patente cuando se analiza la evolución media del parámetro $RP_6^{(w)}$ durante 10 s en cada región, tal y como ilustra la Figura 53. Además, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV aumenta la precisión un 2.4% en la zona anterior (PRE=82.9%; SEN=75.0%, ESP=90.5%) y en la zona lateral izquierda (PRE=75.6%; SEN=70.0%,

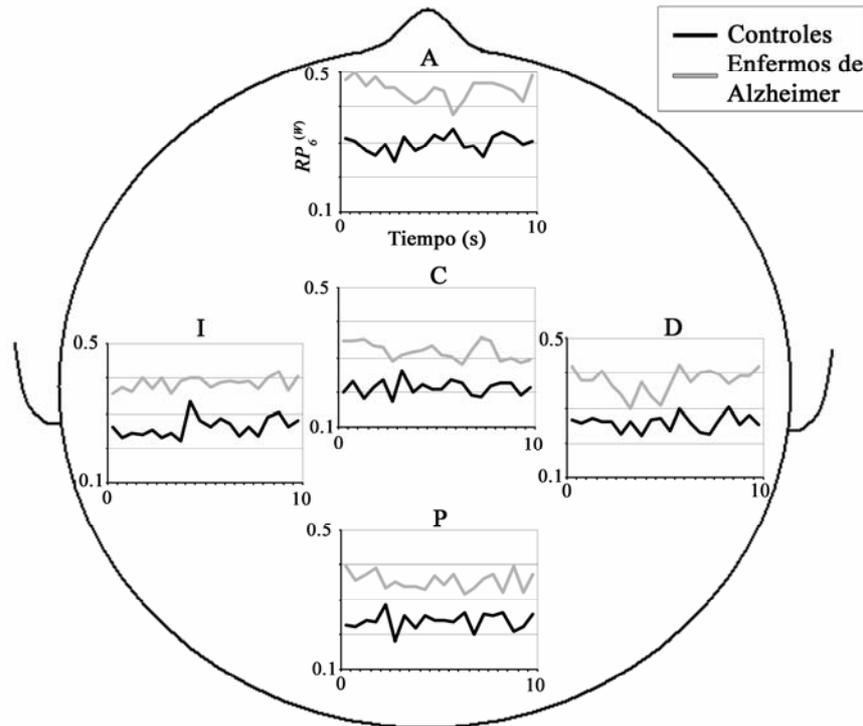


Figura 53. Promedio de la evolución del parámetro $RP_6^{(w)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

ESP=81.0%). Al examinar las desviaciones estándar de la Tabla 65, se aprecia que la variabilidad de los pacientes es mayor que la de los controles en todas las regiones, así como que las magnitudes son mayores en las regiones anterior y lateral izquierda.

6.4.2. Ratios de potencia

Los siguientes parámetros calculados fueron cuatro ratios de potencia, que hacían un balance entre las escalas bajas y las altas, para resumir la lentificación asociada a la EA: $PR_1^{(w)}$, $PR_2^{(w)}$, $PR_3^{(w)}$ y $PR_4^{(w)}$.

En el caso del primero de los ratios de potencia, $PR_1^{(w)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados no mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=5.551$; $p=0.0237294$), ni la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=0.672$; $p=0.5686504$).

Por otro lado, el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $PR_2^{(w)}$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=28.069$; $p=0.0000052$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.681$; $p=0.5290452$).

En cuanto al parámetro $PR_3^{(w)}$, el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=28.331$; $p=0.0000048$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.566$; $p=0.6202366$).

Finalmente, tras realizar el análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $PR_4^{(w)}$ se observó un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=26.531$; $p=0.0000083$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=0.489$; $p=0.6914049$).

La existencia de diferencias significativas en $PR_2^{(w)}$, $PR_3^{(w)}$ y $PR_4^{(w)}$ se aprecia en la Figura 54, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. Los resultados obtenidos con la FT y la STFT son similares a los observados con la WT, si bien con ésta última fueron ligeramente más significativos, a excepción de $PR_1^{(w)}$. Al igual que para las otras dos transformadas, los ratios toman valores significativamente mayores para los controles que para los pacientes. Este resultado vuelve a sugerir la lentificación de los ritmos MEG espontáneos en los pacientes con la EA. De forma análoga a lo obtenido con la FT y la STFT, las diferencias estadísticas entre los grupos han aumentado respecto a los p -valores alcanzados por las bandas de *RP*. Conviene notar que la variabilidad de los resultados es ligeramente superior en los controles que en los pacientes como se aprecia para $PR_2^{(w)}$, $PR_3^{(w)}$ y $PR_4^{(w)}$.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global tras analizar $PR_2^{(w)}$, $PR_3^{(w)}$ y $PR_4^{(w)}$, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

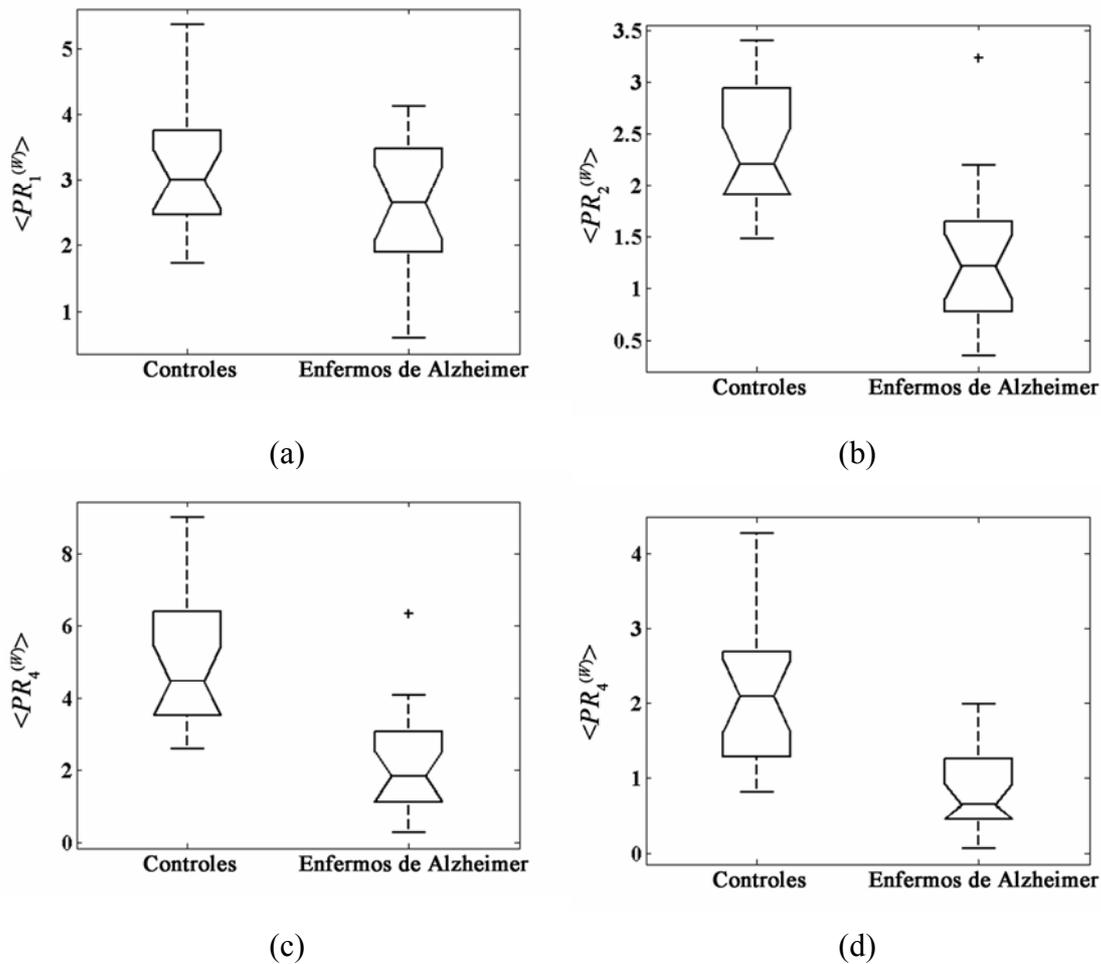


Figura 54. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales: para cada ratio de potencia. (a) $\langle PR_1^{(w)} \rangle$ (controles: 3.197 ± 0.950 ; enfermos de Alzheimer: 2.610 ± 1.018 , media \pm S.D.). (b) $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ (controles: 2.414 ± 0.580 ; enfermos de Alzheimer: 1.281 ± 0.701). (c) $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ (controles: 4.902 ± 1.730 ; enfermos de Alzheimer: 2.092 ± 1.498). (d) $\langle PR_4^{(w)} \rangle$ (controles: 2.107 ± 0.932 ; enfermos de Alzheimer: 0.797 ± 0.576).

Las Tabla 68, 69 y 70 recogen las correlaciones obtenidas al comparar los parámetros medios en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente, las correlaciones con la edad fueron significativas por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo.

Los valores que aparecen en las tablas muestran como todas las correlaciones son significativas y además superiores, en general, a las obtenidas con los valores de $\langle RP_6^{(w)} \rangle$ y $\langle RP_3^{(w)} \rangle$. En concreto, es el ratio $PR_2^{(w)}$ en la zona lateral derecha el que

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.548	0.0002111	-0.600	0.0000337
Central	0.522	0.0004594	-0.581	0.0000692
Lateral derecha	0.556	0.0001626	-0.606	0.0000271
Lateral izquierda	0.530	0.0003608	-0.590	0.0000488
Posterior	0.510	0.0006635	-0.594	0.0000431

Tabla 68. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $PR_2^{(W)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.514	0.0005812	-0.585	0.0000593
Central	0.478	0.0015805	-0.562	0.0001318
Lateral derecha	0.553	0.0001759	-0.628	0.0000109
Lateral izquierda	0.511	0.0006324	-0.574	0.0000860
Posterior	0.504	0.0007723	-0.629	0.0000106

Tabla 69. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $PR_3^{(W)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.465	0.0022123	-0.544	0.0002345
Central	0.480	0.0015128	-0.570	0.0001006
Lateral derecha	0.513	0.0006131	-0.600	0.0000343
Lateral izquierda	0.473	0.0018015	-0.554	0.0001698
Posterior	0.483	0.0013922	-0.619	0.0000158

Tabla 70. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $PR_4^{(W)}$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

consigue la mayor correlación con el test MMSE ($r=0.556$; $p=0.0001626$), mientras que $PR_3^{(W)}$ en la zona posterior es el parámetro que presenta la mayor correlación con el FAST ($r=-0.629$; $p=0.0000106$). Finalmente, de manera similar a lo obtenido con la FT y la STFT, se concluye que los ratios definidos para resumir de forma global la lentificación del espectro (PR_2) y para detectar cambios en estados avanzados de la enfermedad (PR_3 y PR_4) describen de manera adecuada los distintos grados de severidad de la EA.

Las Tabla 71, 72 y 73 resumen los resultados obtenidos en cada región para los parámetros anteriores. Al analizarlas se observa de nuevo que los enfermos de Alzheimer obtienen ratios mayores que los controles, con diferencias significativas en todas las comparaciones. En relación a la distribución regional de los p -valores, los resultados observados siguen un patrón similar al de la FT y la STFT. Así, en el caso de $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ la zona con un menor p -valor es la lateral derecha ($p=0.0000063$) con una precisión del 80.5% (SEN=70.0%; ESP=90.5%). Sin embargo, es en la zona anterior donde la precisión alcanzada es máxima (PRE=82.9%; SEN=85.0%; ESP=90.5%). $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ obtiene de nuevo las diferencias más significativas en la zona lateral derecha ($p=0.0000024$) con una precisión del 80.5% (SEN=70.0%; ESP=90.5%), mientras que es en la zona anterior donde se consigue la mayor precisión (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%). En cuanto a $\langle PR_4^{(w)} \rangle$, al igual que con $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ y $\langle PR_3^{(w)} \rangle$, las diferencias entre los grupos son mayores en la zona lateral derecha ($p=0.0000049$) con una precisión del 75.6% (SEN=65.0%; ESP=85.7%), mientras que es la zona anterior donde se alcanza la mayor precisión (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%).

Al comparar los ratios entre sí, se aprecia que $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ consigue las diferencias más significativas tanto en la estadística global como en los análisis regionales, así como los estadísticos de clasificación más elevados. No obstante, $\langle PR_4^{(w)} \rangle$ alcanza resultados ligeramente menos significativos con precisiones similares. Mientras que $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ obtiene los resultados menos significativos.

Los parámetros $PR_3^{(w)}$ y $PR_4^{(w)}$ toman también valores mayores para los controles que para los enfermos de Alzheimer cuando se analiza su evolución media durante 10 s en cada región cerebral, tal y como ilustran las Figura 55 y 56. Además, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $PR_3^{(w)}$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 12.2% en la zona central (PRE=87.8%; SEN=85.0%, ESP=90.5%). Al examinar la Tabla 72, se aprecia como las desviaciones estándar de los controles son mayores que la de los enfermos de Alzheimer en todas las regiones y, concretamente, en la zona central toman las mayores magnitudes.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.823 ± 0.605	0.844 ± 0.512	0.0000801	75.0	90.5	82.9
Central	2.984 ± 0.748	1.641 ± 0.872	0.0000305	65.0	90.5	78.0
Lateral derecha	2.401 ± 0.663	1.218 ± 0.720	0.0000063	70.0	90.5	80.5
Lateral izquierda	2.274 ± 0.763	1.192 ± 0.706	0.0000464	70.0	81.0	75.6
Posterior	2.389 ± 0.667	1.348 ± 0.855	0.0000583	75.0	85.7	80.5

Tabla 71. Valores de $\langle PR_2^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	3.198 ± 1.384	1.276 ± 1.152	0.0001222	85.0	90.5	87.8
Central	6.556 ± 2.552	3.151 ± 2.325	0.0000895	65.0	85.7	75.6
Lateral derecha	4.807 ± 1.642	1.904 ± 1.483	0.0000024	70.0	90.5	80.5
Lateral izquierda	4.668 ± 2.364	1.899 ± 1.526	0.0000411	70.0	85.7	78.0
Posterior	4.751 ± 2.287	1.973 ± 1.533	0.0000138	65.0	85.7	75.6

Tabla 72. Valores de $\langle PR_3^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media ± SD)	(Media ± SD)	<i>p</i> -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	1.535 ± 0.852	0.536 ± 0.482	0.0002839	85.0	90.5	87.8
Central	3.195 ± 1.711	1.295 ± 1.057	0.0000346	75.0	85.7	80.5
Lateral derecha	2.017 ± 0.916	0.712 ± 0.579	0.0000049	65.0	85.7	75.6
Lateral izquierda	1.892 ± 1.042	0.687 ± 0.477	0.0000533	65.0	81.0	73.2
Posterior	1.787 ± 0.776	0.702 ± 0.541	0.0000072	65.0	90.5	78.0

Tabla 73. Valores de $\langle PR_4^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los *p*-valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

En el caso del parámetro $PR_4^{(w)}$, al introducir la desviación estándar de su evolución como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV se produjo un aumento de la precisión del 4.9% en la zona posterior (PRE=82.9%; SEN=75.0%, ESP=90.5%). Al observar las desviaciones estándar de la Tabla 73, se aprecia que los controles presentan una variabilidad mayor que los enfermos de Alzheimer en todas las regiones.

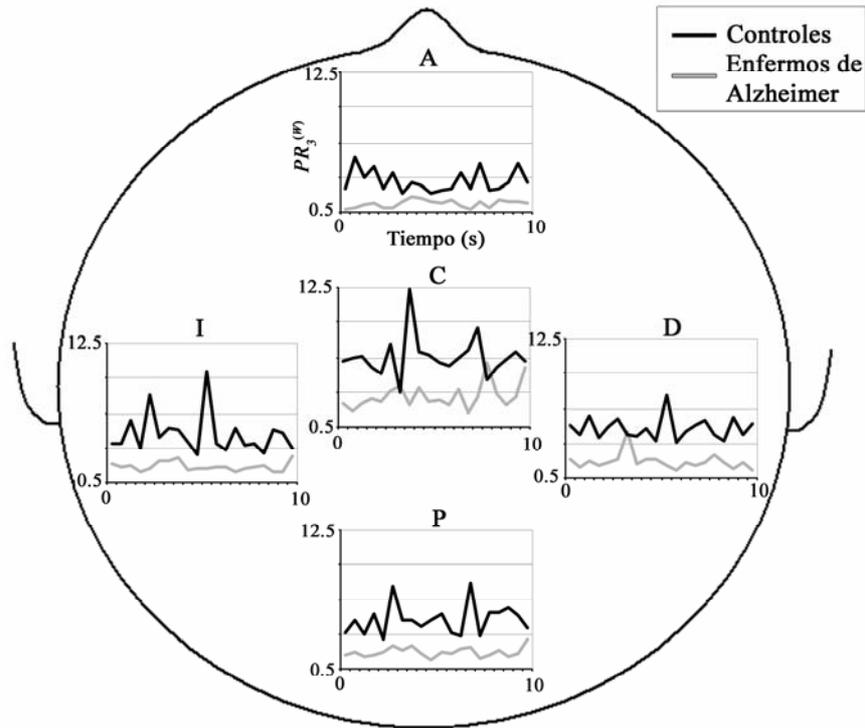


Figura 55. Promedio de la evolución del parámetro $PR_3^{(w)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

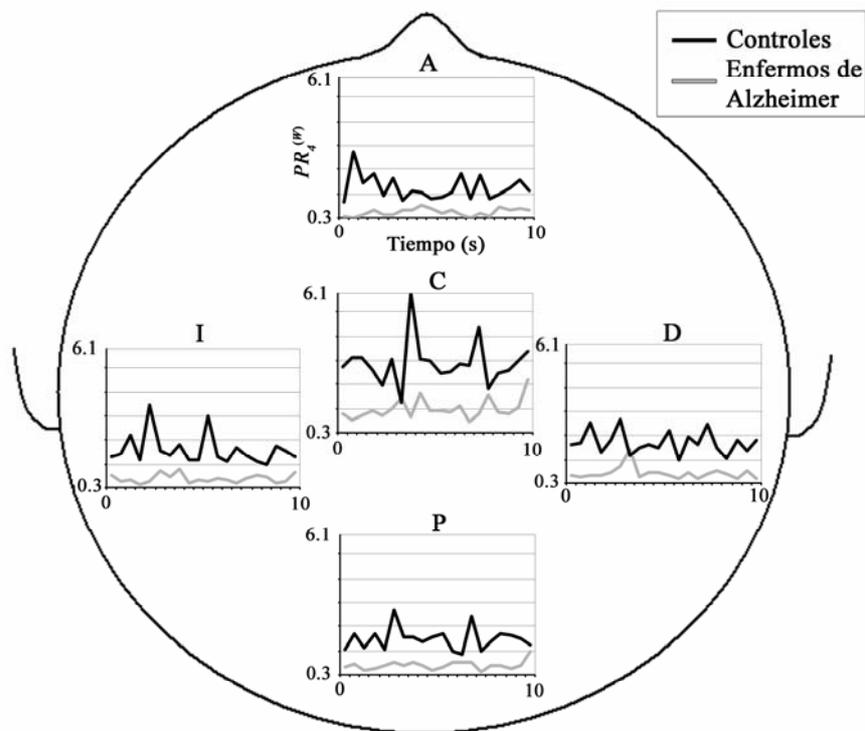


Figura 56. Promedio de la evolución del parámetro $PR_4^{(w)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

6.4.3. Parámetros espectrales

La descripción del espectro de potencia de la DWT, proporcionada por los parámetros anteriores, se complementó con un parámetro espectral definido para cuantificar la relación entre las descomposiciones *wavelet* adyacentes en cada segmento de 0.5 s: la turbulencia espectral ($ST^{(w)}$).

El análisis multivariante sobre los valores promediados del parámetro $ST^{(w)}$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=15.122$; $p=0.0003923$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=2.034$; $p=0.1160434$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones se determina gráficamente mediante los diagramas de cajas de la Figura 57. Ésta recoge las distribuciones promediadas en todos los canales del parámetro $ST^{(w)}$ para ambos grupos, donde se observa que las muescas de las cajas no se superponen. Además, también se aprecia como los controles muestran unos valores significativamente menores que los enfermos, lo que es similar a lo observado con la STFT, si bien en ese caso los resultados no fueron significativos. De esta manera, el contenido de la descomposición *wavelet* está más correlado para los pacientes que para los controles, lo cual indica una mayor variabilidad en los cambios del contenido espectral de la actividad MEG espontánea en los sujetos de control. Este hecho indica que la irregularidad de dicha actividad oscilatoria es mayor en los controles que en los enfermos de Alzheimer. Finalmente, los pacientes presentan una mayor variabilidad que los controles.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

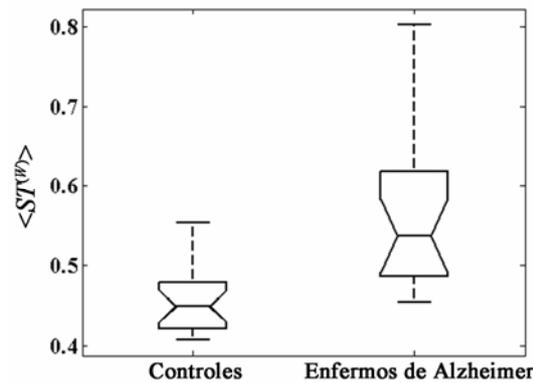


Figura 57. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para la turbulencia espectral, $\langle ST^{(w)} \rangle$ (controles: 0.457 ± 0.040 ; enfermos de Alzheimer: 0.569 ± 0.108 , media \pm S.D.).

La Tabla 74 muestra las correlaciones obtenidas al comparar la $\langle ST^{(w)} \rangle$ en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de la tabla son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Al analizar las correlaciones de la tabla, se aprecia como todas son significativas, a excepción de las calculadas en la zona central. Conviene destacar que las magnitudes de las correlaciones son inferiores a las obtenidas para los parámetros anteriores. En este sentido, es en la zona anterior donde se observa la mayor correlación con el test MMSE ($r=-0.490$; $p=0.0011567$), mientras que en la zona posterior se alcanza con el FAST ($r=0.606$; $p=0.0000264$). Dados los resultados obtenidos, es posible decir que la $\langle ST^{(w)} \rangle$ puede ser un parámetro adecuado para caracterizar la evolución de la severidad de la EA.

La Tabla 75 resume los resultados obtenidos en cada región para el parámetro medio $\langle ST^{(w)} \rangle$. Los controles presentan valores correlación menores que los pacientes, lo cual indica un contenido espectral más irregular. Además, las diferencias fueron significativas en todas las comparaciones a excepción de la región central. En concreto, el p -valor más pequeño se alcanzó en la zona posterior ($p=0.0001237$) con un valor de precisión del 75.6% (SEN=70.0%; ESP=81.0%). Sin embargo, la precisión fue máxima en la zona anterior (PRE=82.9%; SEN=70.0%; ESP=95.2%).

Región	MMSE		FAST	
	r	p -valor	r	p -valor
Anterior	-0.283	0.0725279	0.377	0.0152191
Central	-0.474	0.0017244	0.567	0.0001126
Lateral derecha	-0.431	0.0049144	0.541	0.0002613
Lateral izquierda	-0.490	0.0011567	0.566	0.0001166
Posterior	-0.481	0.0014401	0.606	0.0000264

Tabla 74. Coeficientes de correlación de Pearson (r) y nivel de significación entre los valores de $\langle ST^{(w)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm S.D.)	(Media \pm S.D.)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.483 \pm 0.094	0.630 \pm 0.122	0.0008323	70.0	95.2	82.9
Central	0.451 \pm 0.073	0.524 \pm 0.119	0.0340904	45.0	76.2	61.0
Lateral derecha	0.453 \pm 0.042	0.568 \pm 0.116	0.0007317	70.0	100.0	85.4
Lateral izquierda	0.470 \pm 0.047	0.583 \pm 0.120	0.0012268	60.0	90.5	75.6
Posterior	0.441 \pm 0.049	0.561 \pm 0.108	0.0001237	70.0	81.0	75.6

Tabla 75. Valores de $\langle ST^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

6.4.4. Entropías *wavelet*

Para terminar, a partir del espectro de potencia *wavelet* se calcularon tres entropías destinadas a cuantificar la uniformidad del mismo: la entropía de Shannon ($SE^{(w)}$), la entropía de Tsallis ($TE^{(w)}[q]$) y la entropía de Rényi ($RE^{(w)}[q]$).

Al igual que ocurría con la FT y la STFT, la TE y la RE están controladas por un índice entrópico q . Debido a ello, en un primer paso de nuevo se realizó un estudio encaminado a determinar el valor óptimo del índice entrópico para los parámetros $TE^{(w)}[q]$ y $RE^{(w)}[q]$, en términos de significación estadística a la hora de diferenciar las poblaciones. Inicialmente se calcularon los valores promediados en todos los canales de $\langle TE^{(w)}[q] \rangle$ y de $\langle RE^{(w)}[q] \rangle$, variando el índice entrópico desde 0.25 hasta 5, en pasos de 0.25. En un segundo paso, se estudió más detalladamente el comportamiento de la TE ,

RE y SE en cada región, utilizando los valores previamente optimizados de q .

Siguiendo el esquema anterior, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad para $TE^{(w)}[q]$ reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=19.789$; $p=0.0000731$), así como un efecto significativo en la interacción entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=18.426$; $p=0.0000881$). La Figura 58 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad, en función de q . Los valores pequeños de q son los que consiguen las diferencias menos significativas, de manera que conforme aumenta q también lo hace la significación estadística. En este sentido, el menor p -valor es alcanzado por $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ ($p=0.0000495$). Si se compara esta gráfica con las obtenidas para la FT y la STFT se ve que la tendencia de la TE es distinta. Las diferencias fundamentales se dan con los valores elevados de q , ya que en el caso de la WT al aumentar el valor de q disminuye el p -valor correspondiente. Este hecho hace que el valor óptimo de q sea mayor al obtenido con la FT y la STFT.

En el caso del parámetro $RE^{(w)}[q]$, el análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas eliminando el efecto de la edad reveló un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=18.430$; $p=0.0001173$). Sin embargo, no se observó una

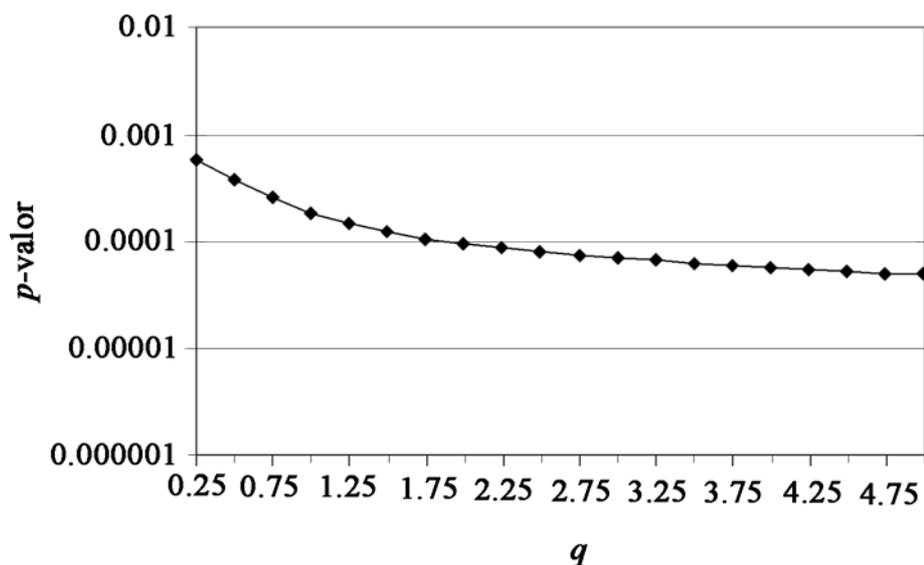


Figura 58. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle TE^{(w)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

interacción significativa entre las variables *Grupo* e *Índice entrópico* ($F_{19,722}=2.956$; $p=0.0838111$). La Figura 59 muestra la evolución de los p -valores de los análisis ANOVA univariados con contrastes y sin el efecto de la edad en función del índice entrópico q . De manera similar a la *TE*, los valores bajos de q son los que básicamente proporcionan las diferencias menos significativas. De esta manera, el menor p -valor es alcanzado por $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ ($p=0.0000889$). En el caso de la *RE*, si se compara esta gráfica con las obtenidas para la *FT* y la *STFT* se ve que la tendencia es similar en todas ellas, si bien los niveles de significación son inferiores para la *WT*. En relación al valor óptimo de q , para la *WT* es ligeramente superior que para la *FT* y la *STFT*.

Tras optimizar los valores de q para la *TE* y la *RE*, se estudiaron las diferencias estadísticas en cada región. En este sentido, en el caso del parámetro $SE^{(w)}$ el análisis multivariante sobre los valores promediados mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=16.994$; $p=0.0001961$), mientras que la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* no fue significativa ($F_{4,152}=3.035$; $p=0.0522907$).

El análisis multivariante sobre los valores promediados de $TE^{(w)}[5]$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=21.509$; $p=0.0000409$), pero no en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=2.706$; $p=0.0580444$).

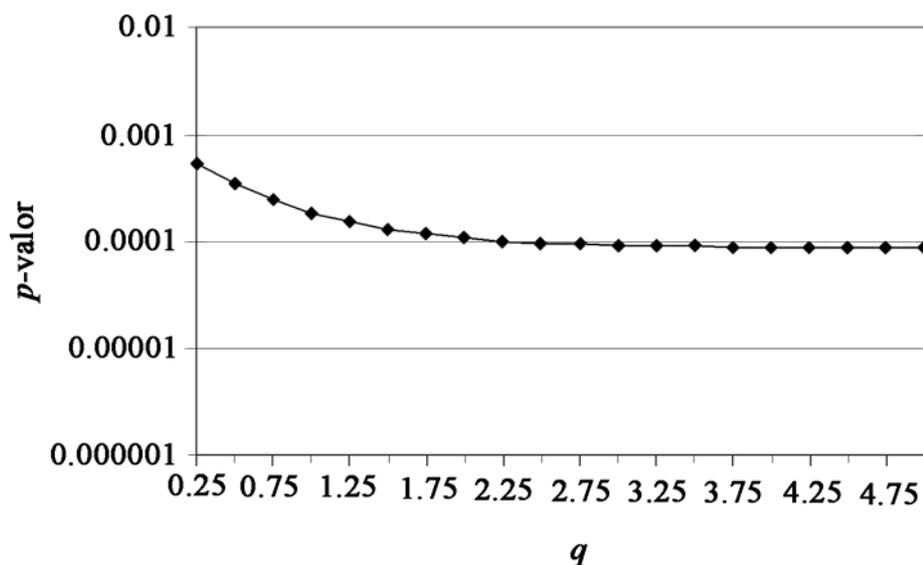


Figura 59. Evolución de la significación estadística en función del índice entrópico q , tras comparar los valores promediados en todos los canales para $\langle RE^{(w)}[q] \rangle$ entre enfermos de Alzheimer y controles.

Finalmente, el análisis multivariante sobre los valores promediados de $RE^{(w)}[4.5]$ mostró un efecto principal significativo en la variable *Grupo* ($F_{1,38}=18.915$; $p=0.0000989$), pero no en la interacción entre las variables *Grupo* y *Región* ($F_{4,152}=3.453$; $p=0.0348090$).

La existencia de diferencias significativas en los valores medios las tres entropías se aprecia en la Figura 60, que recoge las distribuciones promediadas en todos los canales de los parámetros anteriores para ambos grupos. En la gráfica anterior se aprecia que los valores de entropía para los enfermos de Alzheimer son significativamente menores que para los controles. Este hecho vuelve a apoyar la idea según la cual la EA tiene asociado un descenso de la irregularidad de las señales MEG, por lo menos en términos de un reparto menos uniforme del contenido espectral. Si se comparan los resultados con los obtenidos con la FT y la STFT, se observa que las diferencias estadísticas son menores en todos los parámetros. Finalmente, los enfermos de Alzheimer presentan una mayor variabilidad que los sujetos de control.

Dada la existencia de diferencias significativas en el análisis estadístico global de las entropías anteriores, se realizó un análisis ANOVA univariante con contrastes eliminando el efecto de la edad en cada región cerebral para cada uno de estos parámetros. Este análisis se complementó con el cálculo de las correlaciones entre los parámetros medios y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Asimismo, se llevaron a cabo los análisis de clasificación LDA LOO-CV.

Las Tabla 76, 77 y 78 recogen las correlaciones obtenidas al comparar las entropías medias en cada región con la puntuación de los tests MMSE y FAST. Los valores de las tablas son muy similares a los obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Además, aunque no se han incluido explícitamente en la tabla por simplicidad, las correlaciones con la edad fueron significativas por lo que se incluyó como covariable en el análisis estadístico, mientras que no ocurrió lo mismo con el sexo. Todas las correlaciones que aparecen en las tablas fueron significativas, a excepción de la $\langle SE^{(w)} \rangle$ con el MMSE en las regiones central, lateral derecha y posterior, así como la de la $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ con el MMSE en la región central. Las correlaciones observadas son menores que las que se obtuvieron con la FT y la STFT. En este sentido, la $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ en la zona anterior consigue las mayores correlaciones con

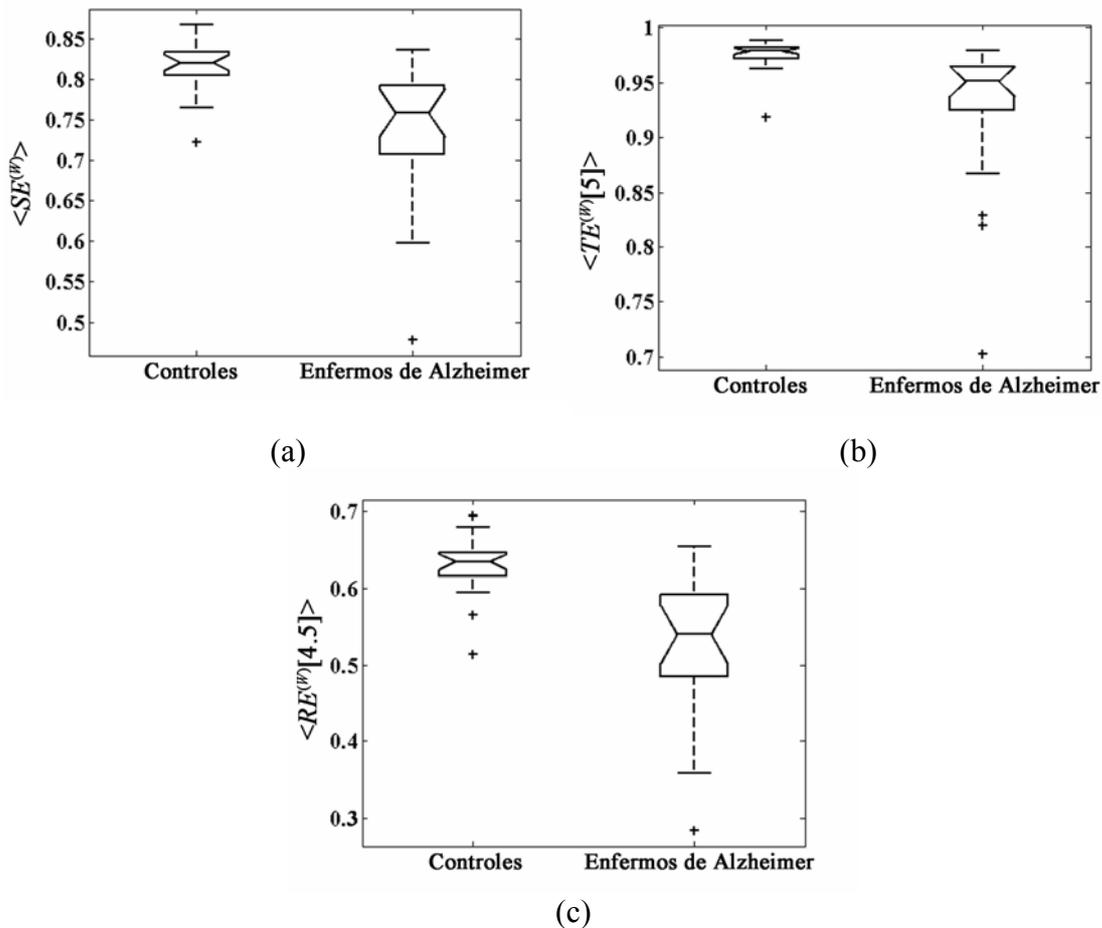


Figura 60. Diagramas de cajas con la distribución de los valores promediados en todos los canales para las tres entropías. (a) Entropía de Shannon, $\langle SE^{(w)} \rangle$ (controles: 0.819 ± 0.033 ; enfermos de Alzheimer: 0.734 ± 0.091 , media \pm S.D.). (b) Entropía de Tsallis, $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ (controles: 0.975 ± 0.015 ; enfermos de Alzheimer: 0.925 ± 0.070). (c) Entropía de Rényi, $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ (controles: 0.630 ± 0.041 ; enfermos de Alzheimer: 0.523 ± 0.099).

los tests MMSE ($r=0.529$; $p=0.0003749$) y FAST ($r=-0.613$; $p=0.0000203$). Finalmente, se deduce que las entropías usadas pueden ser útiles para describir la evolución de la EA en sus distintas fases.

La Tabla 79, 80 y 81 resumen los resultados obtenidos en cada región. Se observa como de nuevo los controles alcanzan valores de entropía mayores que los pacientes en todas las regiones, con diferencias significativas en todas las comparaciones. En relación a la distribución regional de los p -valores, la $\langle SE^{(w)} \rangle$ muestra las diferencias más significativas en la zona lateral izquierda ($p=0.0002687$), con un valor de precisión del 70.7% (SEN=55.0%; ESP=85.7%). Sin embargo, es en la zona anterior donde la precisión es máxima (PRE=85.4%; SEN=80.0%; ESP=90.5%).

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.469	0.0019980	-0.555	0.0001669
Central	0.369	0.0177500	-0.486	0.0012810
Lateral derecha	0.397	0.0101673	-0.529	0.0003811
Lateral izquierda	0.448	0.0033305	-0.565	0.0001194
Posterior	0.372	0.0166809	-0.551	0.0001917

Tabla 76. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle SE^{(w)} \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.529	0.0003749	-0.613	0.0000203
Central	0.410	0.0077838	-0.517	0.0005334
Lateral derecha	0.449	0.0032577	-0.560	0.0001415
Lateral izquierda	0.503	0.0008123	-0.605	0.0000275
Posterior	0.400	0.0095693	-0.574	0.0000863

Tabla 77. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

Región	MMSE		FAST	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
Anterior	0.496	0.0009787	-0.579	0.0000739
Central	0.381	0.0138556	-0.494	0.0010393
Lateral derecha	0.421	0.0061430	-0.537	0.0002973
Lateral izquierda	0.483	0.0013827	-0.595	0.0000403
Posterior	0.426	0.0054706	-0.593	0.0000434

Tabla 78. Coeficientes de correlación de Pearson (*r*) y nivel de significación entre los valores de $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ promediados en cada región y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.

En el caso de $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$, las diferencias más significativas se alcanzan en la región anterior ($p=0.0000575$) con una precisión del 82.9% (SEN=80.0%; ESP=85.7%). Para la $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ las diferencias entre los grupos son también mayores en la zona posterior ($p=0.0001087$) con una precisión del 75.6% (SEN=60.0%; ESP=90.5%). Sin embargo, la precisión se maximiza de nuevo en la zona anterior (PRE=85.4%; SEN=80.0%; ESP=90.5%).

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.814 \pm 0.078	0.696 \pm 0.124	0.0004244	80.0	90.5	85.4
Central	0.838 \pm 0.026	0.780 \pm 0.081	0.0046109	60.0	85.7	73.2
Lateral derecha	0.812 \pm 0.030	0.724 \pm 0.100	0.0003551	65.0	85.7	75.6
Lateral izquierda	0.810 \pm 0.042	0.721 \pm 0.097	0.0002687	55.0	85.7	70.7
Posterior	0.820 \pm 0.030	0.740 \pm 0.088	0.0004459	65.0	85.7	75.6

Tabla 79. Valores de $\langle SE^{(w)} \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.966 \pm 0.055	0.889 \pm 0.106	0.0000575	80.0	85.7	82.9
Central	0.982 \pm 0.009	0.948 \pm 0.057	0.0016270	55.0	95.2	75.6
Lateral derecha	0.972 \pm 0.012	0.920 \pm 0.079	0.0001947	70.0	90.5	80.5
Lateral izquierda	0.972 \pm 0.021	0.918 \pm 0.078	0.0000927	55.0	81.0	68.3
Posterior	0.978 \pm 0.009	0.934 \pm 0.058	0.0004202	65.0	85.7	75.6

Tabla 80. Valores de $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación		
	(Media \pm SD)	(Media \pm SD)	p -valor	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
Anterior	0.623 \pm 0.092	0.473 \pm 0.125	0.0002741	80.0	90.5	85.4
Central	0.654 \pm 0.037	0.575 \pm 0.100	0.0039019	55.0	85.7	70.7
Lateral derecha	0.622 \pm 0.039	0.514 \pm 0.107	0.0002514	75.0	85.7	80.5
Lateral izquierda	0.621 \pm 0.054	0.507 \pm 0.102	0.0001242	60.0	90.5	75.6
Posterior	0.632 \pm 0.037	0.529 \pm 0.099	0.0001087	60.0	90.5	75.6

Tabla 81. Valores de $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ para cada grupo promediados en cada región, junto con los p -valores y los estadísticos de clasificación obtenidos con validación cruzada.

Al comparar entre las entropías espectrales, se observa que el parámetro $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$ es el que obtiene las diferencias más significativas tanto en la estadística global como en los análisis regionales. Este resultado difiere respecto a lo que ocurría con la FT y la STFT, donde la RE era la entropía que obtenía los mejores resultados. Sin embargo, aunque la $\langle SE^{(w)} \rangle$ y la $\langle RE^{(w)}[4.5] \rangle$ alcanzan p -valores ligeramente superiores, las precisiones son mayores a las de la $\langle TE^{(w)}[5] \rangle$.

La disminución de la irregularidad en la EA, también se observa en la evolución media de las entropías durante 10 s en cada región, tal y como ilustran las Figura 61, 62 y 63. Al introducir la desviación estándar del parámetro $SE^{(w)}$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV la precisión aumenta un 4.8% en la zona central (PRE=78.0%; SEN=65.0%; ESP=90.5%). En este sentido, las desviaciones estándar de la Tabla 79 indican que los pacientes presentan una variabilidad mayor que los controles en todas las regiones. De manera similar, al introducir la desviación estándar de la evolución del parámetro $TE^{(w)}[5]$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV la precisión aumenta un 2.5% en la zona anterior (PRE=85.4%; SEN=80.0%, ESP=90.5%). Las desviaciones estándar de la Tabla 80 sugieren que los enfermos presentan una mayor variabilidad que los controles en todas las regiones. Finalmente, al introducir la desviación estándar del parámetro $RE^{(w)}[4.5]$ como variable adicional en el análisis LDA LOO-CV la precisión aumenta un 4.9% en la zona central (PRE=75.6%; SEN=65.0%, ESP=85.7%) y del 2.4% en la zona posterior (PRE=78.0%; SEN=70.0%, ESP=85.7%). De nuevo, las desviaciones estándar de la Tabla 81 muestran como los pacientes obtienen variabilidades mayores que los controles en todas las regiones.

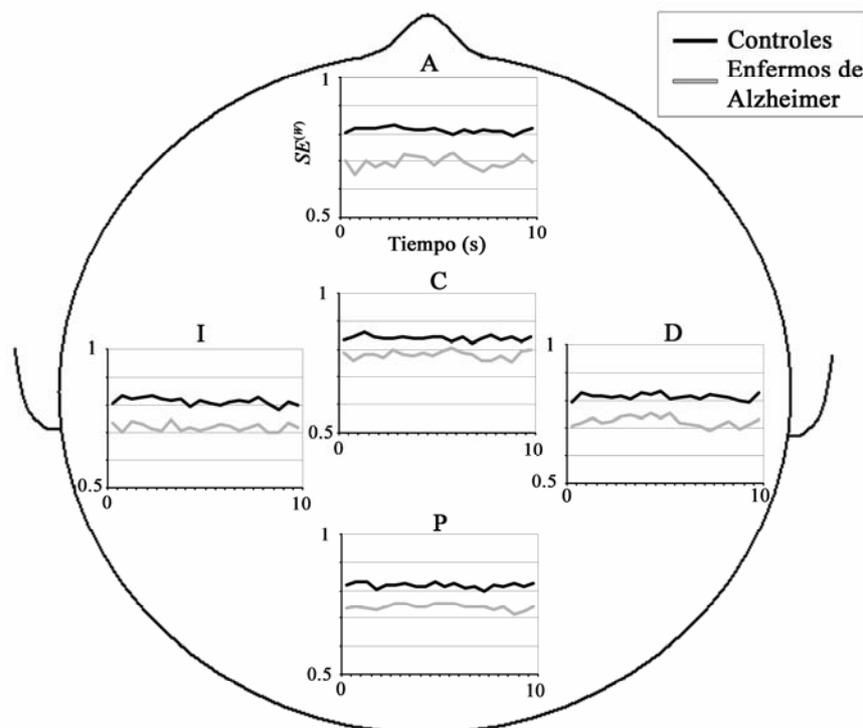


Figura 61. Promedio de la evolución del parámetro $SE^{(w)}$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

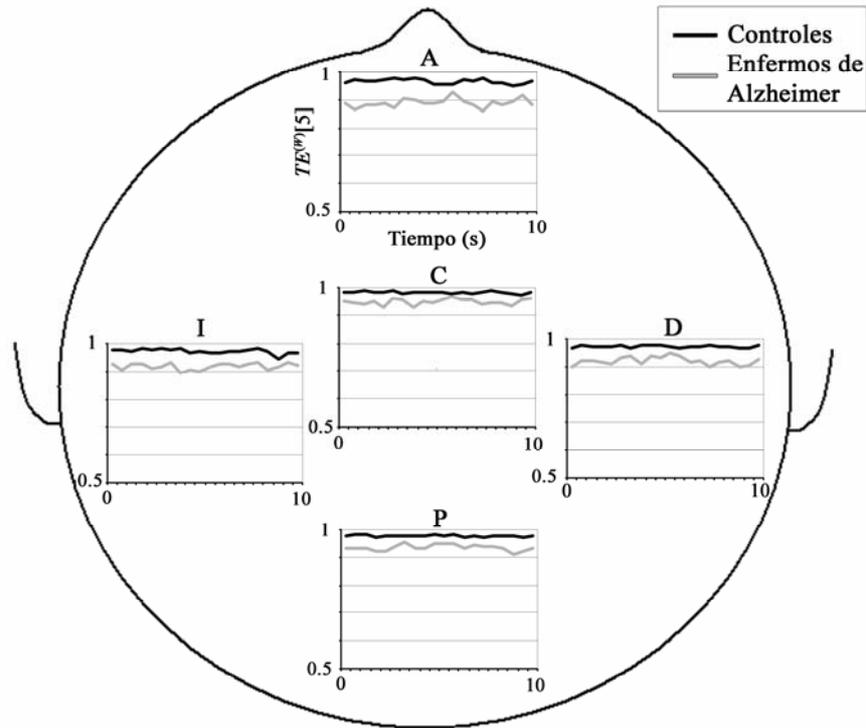


Figura 62. Promedio de la evolución del parámetro $TE^{(w)}[5]$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

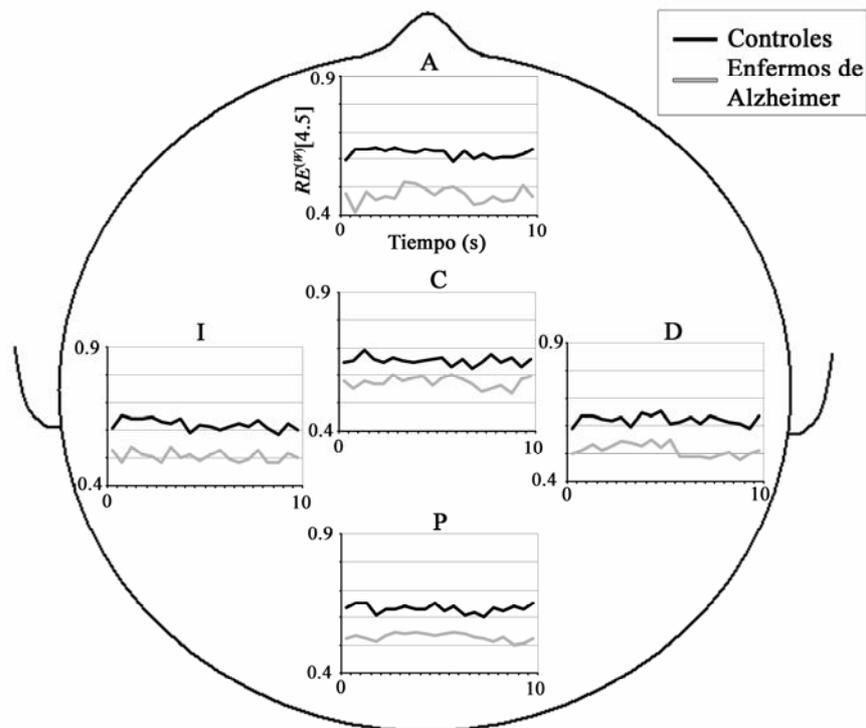


Figura 63. Promedio de la evolución del parámetro $RE^{(w)}[4.5]$ durante 10 s para los enfermos de Alzheimer y los controles en cada región cerebral: anterior (A), central (C), lateral derecha (D) lateral izquierda (I) y posterior (P).

Discusión

7.1. INTRODUCCIÓN	216
7.2. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE CADA PARÁMETRO	216
7.2.1. <i>Potencia relativa</i>	216
7.2.2. <i>Ratios de potencia</i>	219
7.2.3. <i>Frecuencias características</i>	222
7.2.4. <i>Parámetros espectrales</i>	225
7.2.5. <i>Entropías</i>	227
7.3. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSFORMADAS	231
7.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	237

7.1. Introducción

En este capítulo se van a discutir los resultados obtenidos con los distintos parámetros empleados. Se van a comparar entre sí los distintos índices utilizados, a la vez que se contrastan nuestros principales hallazgos con los cambios más significativos observados en estudios previos de la actividad electromagnética en la EA. Este análisis se va a complementar con varios diagramas donde aparecen los patrones obtenidos con los parámetros más significativos de cada tipo para los sujetos de control y los enfermos de Alzheimer. Asimismo, se analizará la habilidad de cada transformada para describir los cambios de los ritmos MEG en esta demencia, para lo cual se hará uso tanto de los p -valores obtenidos para la interacción principal en la variable *Grupo*, como de las precisiones alcanzadas en cada región para los parámetros que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Finalmente, el apartado concluirá mencionando las limitaciones de los análisis que se han llevado a cabo en este estudio.

7.2. Análisis del comportamiento de cada parámetro

En este primer apartado se discuten los hallazgos más significativos obtenidos para cada uno de los parámetros estudiados. Para facilitar su interpretación, la sección se desglosa en cinco partes en las que se discuten los resultados para la potencia relativa, los ratios de potencia, las frecuencias espectrales, los parámetros espectrales y las entropías.

7.2.1. Potencia relativa

En el caso de los valores de **potencia relativa**, los resultados obtenidos revelan que las diferencias más significativas ($p < 0.005$) se alcanzaron en las bandas delta y beta, para la FT y la STFT, y para las escalas 6, 2 y 3, en el caso de la WT. Nuestros resultados indican que la EA lleva asociada un incremento de la *RP* en las bandas de frecuencias bajas, junto con un decremento en las bandas de frecuencias altas. Estos

resultados coinciden con los obtenidos en estudios anteriores de la actividad MEG espontánea, donde se observó un incremento de potencia en los ritmos lentos (*i. e.* en las bandas delta y zeta) y un decremento en las oscilaciones rápidas (*i. e.* en las bandas alfa y beta) (Berendse *et ál.* 2000; Fernández *et ál.* 2006b; Osipova *et ál.* 2005, 2006b; Poza *et ál.* 2008a). De manera similar, los resultados obtenidos en estudios que han analizado señales EEG de enfermos de Alzheimer confirman la lentificación de los ritmos cerebrales (Huang *et ál.* 2000; Jelic *et ál.* 2000; Matousek *et ál.* 2001; Moretti *et ál.* 2004; Poza *et ál.* 2005a; Pucci *et ál.* 1998; Schreiter-Gasser *et ál.* 1993; Signorino *et ál.* 1995; Soininen *et ál.* 1989). En relación a los patrones espaciales, nuestras conclusiones son análogas a las indicadas por Berendse *et ál.* (2000), que observaron cambios significativos en los patrones de potencia absoluta sobre toda la cabeza, tras comparar la actividad base MEG de enfermos de Alzheimer y controles. Brevemente, sus hallazgos se resumen en un incremento significativo de la potencia de las bandas de frecuencias bajas en las áreas frontal y central y un decremento significativo en potencia de las bandas altas en las regiones occipital y temporal. Estos resultados coinciden con los obtenidos en esta Tesis Doctoral. En una línea similar, los análisis de fuentes con señales MEG también han revelado diferencias en las distintas áreas cerebrales al estudiar la EA. En este sentido, Fernández *et ál.* (2002, 2006c) han descrito un aumento de la densidad de dipolos en las bandas delta y zeta sobre la corteza parietal y la temporal. Por otro lado, Osipova *et ál.* observaron que los enfermos de Alzheimer mostraban una mayor activación en las fuentes de la banda zeta superior en la región temporal derecha (Osipova *et ál.* 2006b), junto con un déficit parieto-occipital (Osipova *et ál.* 2005).

Una posible hipótesis para explicar la lentificación del EEG en la EA es el déficit colinérgico, que implica una pérdida del neurotransmisor acetilcolina (Jeong 2004). Osipova *et ál.* (2003) investigaron los cambios inducidos en la actividad MEG espontánea tras la administración de escopolamina. Este medicamento es un antagonista de los receptores muscarínicos que bloquea la estimulación de los receptores post-sinápticos y produce alteraciones en la actividad EEG similares a las observadas en la EA. Estos investigadores observaron que el sistema colinérgico modulaba la actividad cortical espontánea en las bandas zeta y alfa, así como el acoplamiento funcional en la banda zeta. Por lo tanto, es posible realizar la hipótesis de que el déficit colinérgico puede ser responsable, parcialmente, de la lentificación de la actividad MEG en la EA.

No obstante, también podría ser posible que el déficit colinérgico no sea suficiente para explicar las distintas alteraciones observadas en las oscilaciones MEG espontáneas, debido a la heterogeneidad de esta demencia. De manera más reciente, Osipova *et ál.* (2005) llevaron a cabo un análisis de fuentes con señales MEG de enfermos de Alzheimer. Sus resultados sugerían que la lentificación de la actividad MEG en la EA podría no ser debido a la lentificación de las fuentes existentes, sino a un incremento en la activación de los generadores de frecuencias bajas. Esta hipótesis es apoyada por los hallazgos de Fernández *et ál.* (2002, 2006c), que observaron un incremento en la densidad de los dipolos de las bandas delta y zeta al analizar la actividad MEG base en la EA. Este resultado podría estar relacionado con el incremento de las oscilaciones lentas en la EA, aunque es necesario realizar estudios más exhaustivos para confirmar estas hipótesis.

Otro aspecto a destacar de los resultados obtenidos se refiere a la correlación que han mostrado los valores de potencia relativa en las bandas delta, beta 1 y beta 2, así como en las escalas 6, 3 y 2, con las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. En este sentido, para la banda delta o la escala 6, las correlaciones han sido significativas en todas las regiones tanto con el MMSE ($r < -0.436$; $p < 0.005$) como con el FAST ($r > 0.529$; $p < 0.0005$). De manera similar, los resultados con la banda beta 1 o la escala 3 también muestran que las correlaciones fueron estadísticamente significativas con el MMSE ($r > 0.417$; $p < 0.01$) y con el FAST ($r < -0.461$; $p < 0.005$) en todas las regiones, a excepción de la correlación con el MMSE en la zona anterior para la FT y la STFT. Lo mismo ocurre con la potencia relativa en beta 2 o en la escala 2, que consiguieron correlaciones significativas en todas las zonas con el MMSE ($r > 0.404$; $p < 0.01$) y con el FAST ($r < -0.467$; $p < 0.005$). A raíz de estos resultados es posible concluir que los valores de potencia relativa en las bandas y escalas anteriores describen de manera adecuada la severidad de la EA, por lo que pueden ser interesantes a la hora de realizar un diagnóstico precoz. Esta hipótesis es apoyada por los hallazgos obtenidos en estudios previos sobre la actividad EEG espontánea en la EA, que encontraron una elevada correlación entre las alteraciones espectrales del EEG y la severidad de la demencia (Brenner *et ál.* 1988; Rae-Grant *et ál.* 1987; Soininen *et ál.* 1982).

Para ilustrar la lentificación que se produce en la actividad oscilatoria MEG de los enfermos de Alzheimer mediante el parámetro de *RP*, que ha mostrado las

diferencias más significativas, se incluye la Figura 64. Ésta muestra los diagramas correspondientes a los patrones medios de $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ en cada canal para las dos poblaciones. Se aprecia como los enfermos de Alzheimer obtienen una potencia relativa menor que los controles en todos los canales, dando cuenta de la significativa reducción en la potencia de la banda beta 1 comentada en las líneas anteriores.

7.2.2. Ratios de potencia

Los resultados obtenidos al analizar la RP en las diferentes bandas o escalas fueron mejorados cuando estos parámetros se combinaron para formar **ratios de potencia**. De esta manera, los resultados obtenidos con PR_2 , PR_3 y PR_4 alcanzaron

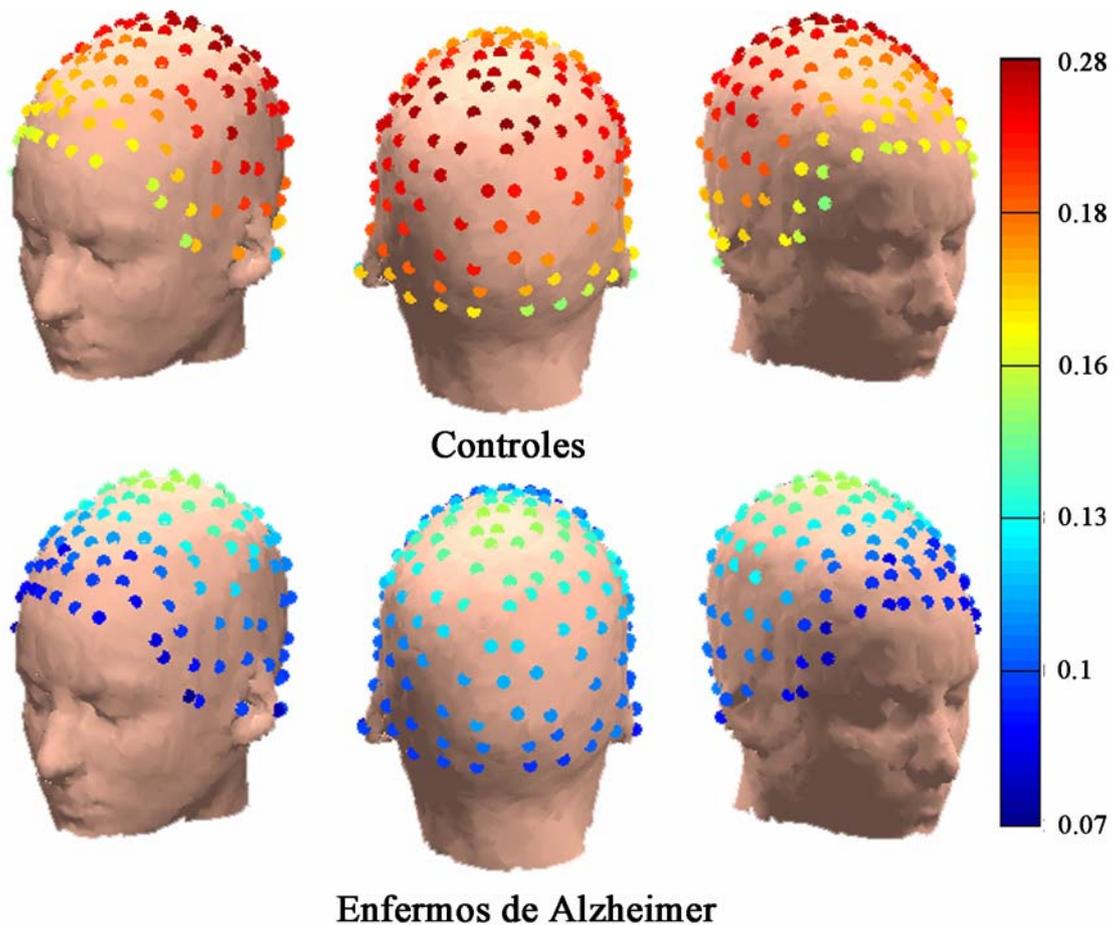


Figura 64. Valores medios de $\langle RP_{\beta_1}^{(STF)} \rangle$ en cada canal para los dos grupos: controles y enfermos de Alzheimer.

diferencias más significativas en general ($p < 0.0005$) que los valores de RP . En este sentido, el ratio PR_3 es el que consiguió, en términos generales, los menores p -valores y las precisiones más altas. No obstante, tanto PR_2 como PR_4 consiguieron estadísticos muy similares. PR_3 y PR_4 utilizaron en su definición las bandas delta y beta o las escalas 6, 3 y 2, lo cual sugiere un incremento significativo de la potencia en la banda delta o en la escala 6, junto con un decremento paralelo de la potencia en la banda beta o en las escalas 3 y 2. Este resultado viene apoyado por un estudio MEG previo donde se llevó a cabo un análisis exhaustivo de la distribución de la potencia en el dominio de la frecuencia en la EA (Fernández *et ál.* 2006b). Sus hallazgos indicaban que existían dos regiones de interés de 2 a 4 Hz y de 16 a 28 Hz, al comparar la actividad MEG espontánea de enfermos de Alzheimer y controles. Estos resultados han sido utilizados en un estudio con señales MEG de enfermos de Alzheimer y controles para explotar las diferencias locales en la distribución de los espectros de potencia (Poza *et ál.* 2008a).

La importancia de las bandas delta y beta, así como de sus escalas *wavelet* análogas, para caracterizar la EA mediante ratios espectrales también se ha observado en varios estudios EEG (Bennys *et ál.* 2001; Leuchter *et ál.* 1993; Jelic *et ál.* 1998; Matousek *et ál.* 2001; Poza *et ál.* 2005a; Soininen *et ál.* 1989). En este sentido, Bennys *et ál.* (2001) sugirieron la importancia de la banda beta para caracterizar la dinámica cerebral asociada a la EA. En un estudio parecido al realizado en la parte de la FT con los ratios de potencia, encontraron diferencias significativas entre enfermos de Alzheimer y controles tras analizar la señal de EEG. Para ello, utilizaron dos ratios similares a PR_1 y PR_2 . A diferencia de lo que se ha hecho en esta Tesis Doctoral, ellos descartaron el uso de la banda delta, debido a la actividad EOG y sugirieron el uso de la banda zeta en la definición de los ratios. No obstante, nuestros resultados indican que la banda delta debe ser tenida en cuenta al caracterizar la actividad electromagnética cerebral en la EA, tal y como queda patente con los resultados PR_2 , PR_3 y PR_4 . En este sentido, Leuchter *et ál.* (1993) observaron que las tasas de clasificación más altas, al estudiar las diferencias regionales en el EEG de enfermos con demencia y controles, se alcanzaban con ratios basados en las bandas de frecuencia bajas (*i. e.* con las bandas delta y zeta). Además, sus hallazgos indicaban que los ratios de potencia daban lugar a información complementaria, que podía representar diferentes procesos patológicos en la EA. La utilidad de la banda delta ha sido sugerida también por Jelic *et ál.* (1998), dado que observaron una elevada correlación entre los niveles CSF de tau y dos ratios

de potencia, obtenidos tras analizar la actividad EEG de enfermos de Alzheimer.

Por otro lado, Soininen *et ál.* (1989) no obtuvieron diferencias significativas en la potencia de la banda delta al analizar la actividad EEG de enfermos de Alzheimer y controles, aunque sí describieron una lentificación significativa del espectro de potencia. Al igual que nosotros, sus resultados mejoraron al emplear varios ratios de potencia. Sus conclusiones indicaban que la lentificación del EEG era diferente en el momento que se realizaba el primer diagnóstico de EA y al transcurrir un año, lo cual se podía explicar en términos de la heterogeneidad de la demencia en cada paciente (Soininen *et ál.* 1989). En este sentido, Matousek *et ál.* (2001) encontraron que el ratio RP_{δ}/RP_{α} estaba más correlado con la severidad de la demencia que las medidas de potencia relativa en bandas de frecuencia individuales. Además, la lentificación del EEG dependía en gran manera del tipo de síndrome regional que afectaba a cada paciente.

Para complementar la discusión anterior sobre los ratios espectrales, hay que añadir la existencia de una correlación significativa entre PR_2 , PR_3 y PR_4 y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. En el caso de PR_2 las correlaciones han sido significativas en todas las regiones tanto con el MMSE ($r > 0.510$; $p < 0.001$) como con el FAST ($r < -0.566$; $p < 0.0005$). De manera análoga, el ratio PR_3 consiguió correlaciones estadísticamente significativas con el MMSE ($r > 0.478$; $p < 0.005$) y con el FAST ($r < -0.554$; $p < 0.0005$) en todas las regiones. Similares resultados se obtuvieron con PR_4 , que alcanzó también correlaciones significativas en todas las zonas con el MMSE ($r > 0.462$; $p < 0.005$) y con el FAST ($r < -0.526$; $p < 0.0005$). Al comparar con las correlaciones observadas con los valores de potencia relativa, se observa que los ratios espectrales consiguen una mayor correlación con los tests MMSE y FAST. Por lo tanto, es razonable suponer que describan de manera más precisa los distintos grados de severidad en la EA. Esta conclusión coincide con la elevada correlación entre diversos ratios de potencia y el grado de demencia observada tanto por estudios previos con señales MEG espontáneas (Poza *et ál.* 2008a), como por investigaciones sobre la actividad base EEG en la EA (Leuchter *et ál.* 1993).

Al igual que se hizo en el caso de la RP , la Figura 65 muestra el diagrama con los patrones medios de $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ en cada canal para las dos poblaciones, dado que es el ratio que ha mostrado las diferencias más significativas y las mayores precisiones de

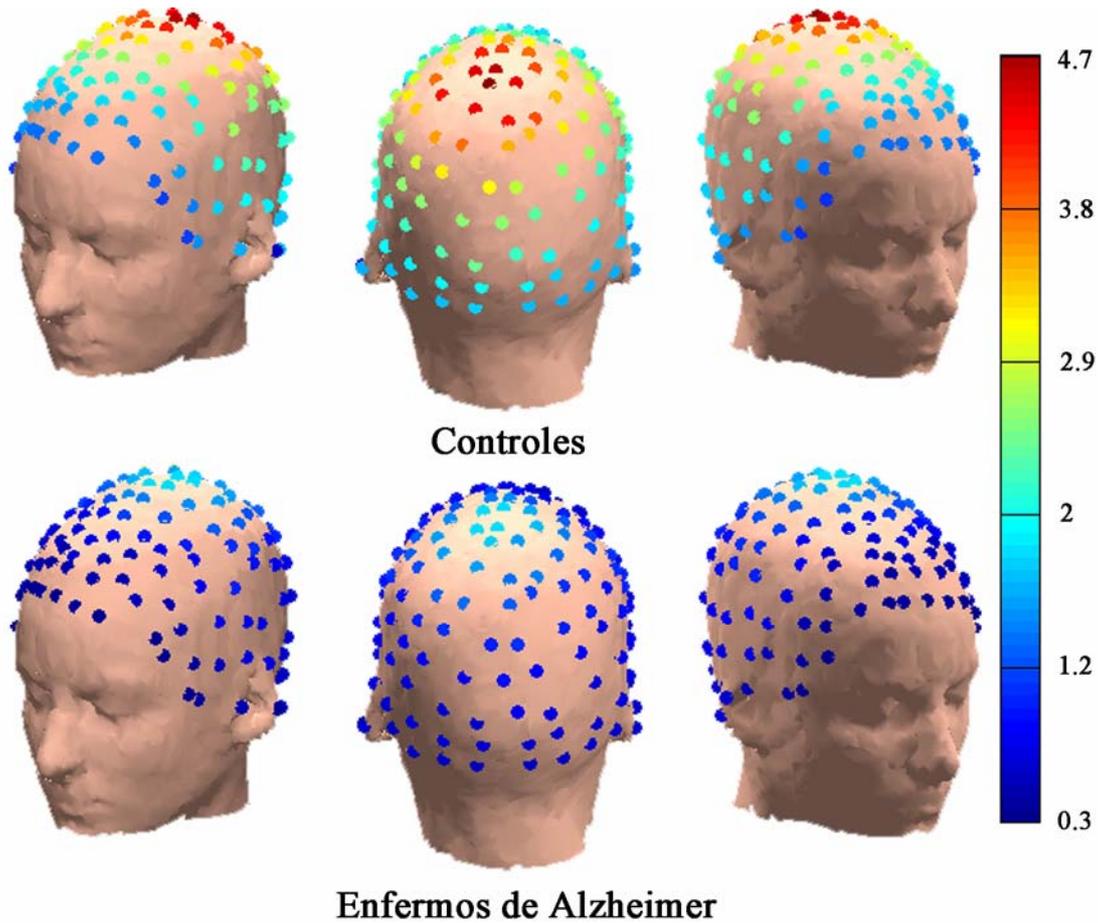


Figura 65. Valores medios de $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ en cada canal para los dos grupos: controles y enfermos de Alzheimer.

manera global. Se aprecia como los valores de $\langle PR_3^{(F)} \rangle$ para los enfermos de Alzheimer difieren notablemente de los obtenidos para los controles en todos los canales. Además, si se tiene en cuenta que un valor elevado de este ratio indica una mayor potencia en las bandas de frecuencias altas y una menor potencia en las bandas bajas, queda patente de nuevo la lentificación del espectro que se produce en la EA.

7.2.3. Frecuencias características

De manera similar a lo obtenido con los valores de RP en cada banda o escala y a los ratios, las frecuencias características también indican que la EA lleva asociada una lentificación significativa de la actividad MEG espontánea. La primera de estas frecuencias era la **frecuencia mediana**, cuya definición se basaba en estimar la

frecuencia a partir de la cual se contenía el 50% del área bajo el espectro de potencia. Por lo tanto, este parámetro resume de forma global el contenido del espectro de potencia. Al analizar los resultados obtenidos, se concluye que los enfermos de Alzheimer muestran valores de frecuencia mediana significativamente menores que los sujetos de control ($p < 0.0001$). Este resultado está en la línea de lo observado en estudios previos que analizaron la actividad base MEG en la EA (Escudero *et ál.* 2006, 2007, 2008; Fernández *et ál.* 2006a; Hornero *et ál.* 2007, 2008; Poza *et ál.* 2005b, 2007c). De manera similar, la frecuencia mediana de la actividad EEG espontánea también disminuye significativamente en la EA, cuando se compara con sujetos de control (Brenner *et ál.* 1986; Jelic *et ál.* 2000; Penttilä *et ál.* 1985; Schreiter-Gasser *et ál.* 1993; Signorino *et ál.* 1995; Soininen *et ál.* 1989). Los valores de frecuencia media obtenido en los estudios EEG suelen ser menores que los observados en los estudios MEG. Este hecho se debe en parte a que el cálculo de la frecuencia mediana depende en gran medida de la banda de frecuencias analizada, que suele ser típicamente mayor en el caso de los estudios MEG. Asimismo, hay que destacar que a pesar de la naturaleza complementaria de las señales EEG y MEG éstas no reflejan la misma información (Rampp & Stefan 2007), por lo es razonable suponer que también sean sensibles a distintas características de la actividad neuronal.

En el caso de la detección del pico espectral en la banda alfa mediante la **frecuencia alfa dominante**, se observó una lentificación significativa ($p < 0.001$) de la actividad oscilatoria MEG en la citada banda. Los resultados obtenidos son similares a los observados en estudios en estudios MEG que analizaron la actividad MEG espontánea en la EA (Berendse *et ál.* 2000; Poza *et ál.* 2005b, 2007c), si bien en otras investigaciones en las que se realizó un análisis de las fuentes generadoras de esta actividad no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre ambos enfermos de Alzheimer y controles (Osipova *et ál.* 2005, 2006b). Estas discrepancias se pueden deber en parte a que la población de pacientes analizada por Osipova *et ál.* (2005, 2006b) presentaba un grado de demencia inferior al que se ha analizado en esta Tesis Doctoral. Asimismo, el método de estimación de la frecuencia alfa dominante se basó en detectar directamente el máximo de la *PSD* en la banda alfa, a diferencia del cálculo aquí propuesto, que se ha basado en estimar la frecuencia mediana entre 4 y 15 Hz. De manera similar a lo aquí observado, en los estudios que han analizado la señal EEG espontánea en la EA también se ha descrito una reducción significativa tanto de la

frecuencia del pico alfa (Moretti *et ál.* 2004; Pucci *et ál.* 1998; Soininen *et ál.* 1989), como de la frecuencia mediana en la banda alfa (Penttilä *et ál.* 1985; Signorino *et ál.* 1995).

La **frecuencia de transición** es un parámetro estrechamente relacionado con la frecuencia alfa dominante, dado que en su definición se suele emplear esta última (Moretti *et ál.* 2004). Básicamente, es un parámetro que estima el mínimo del espectro de potencia en la banda zeta y que marca el paso desde la sincronización de la banda zeta a la desincronización de la banda alfa (Klimesch 1999). Los resultados que hemos obtenido indican que la EA lleva asociado un decremento significativo de esta frecuencia ($p < 0.01$), lo cual apunta de nuevo a la lentificación del espectro sugerida por los índices anteriores. Este hecho coincide con los resultados obtenidos en estudios previos que analizaron también la actividad MEG espontánea en la EA (Poza *et ál.* 2007c). Sin embargo, difieren de lo obtenido en estudios que utilizaron señales EEG (Moretti *et ál.* 2004), ya que a pesar de observar una lentificación de este parámetro en los enfermos de Alzheimer no se obtuvieron diferencias significativas ($p > 0.05$). Estas discrepancias se pueden deber no sólo al diferente tipo de señal analizada y al grado de severidad de los enfermos, sino también a la diferente estimación de la frecuencia de transición que se realizó en cada caso. En este sentido, Moretti *et ál.* (2004) estimaron la frecuencia de transición como el mínimo en la banda zeta, mientras que en nuestro caso utilizamos una definición basada en la frecuencia mediana desde 0.5 Hz hasta la frecuencia alfa dominante, para evitar mínimos locales y tener en cuenta la contribución de la banda delta.

La última de las frecuencias características que se han calculado es la **frecuencia límite**, que es un indicador del límite superior en el contenido del espectro de potencia. Aunque se ha empleado con éxito para monitorizar el grado de profundidad en la anestesia (Grouven *et ál.* 2004; Schwender *et ál.* 1996; Tonner *et ál.* 2006), los resultados obtenidos en nuestros análisis no han sido significativos ($p > 0.01$). Este hecho coincide con lo observado en un estudio MEG previo en el que se comparó la frecuencia de transición entre enfermos de Alzheimer y controles (Poza *et ál.* 2007c). No obstante, los enfermos de Alzheimer mostraron en ese estudio y en el presente unos valores menores que los enfermos, lo cual parece sugerir que hay ligeros cambios en el contenido espectral a frecuencias altas entre ambas poblaciones.

Al igual que se comentó para los valores de potencia relativa y para los ratios espectrales, se observaron correlaciones significativas al comparar la *MF*, la *IAF* y la *TF*, con las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Los mejores resultados se obtuvieron para la *MF*, que consiguió correlaciones significativas en todas las regiones tanto con el MMSE ($r > 0.536$; $p < 0.0005$) como con el FAST ($r < -0.613$; $p < 0.00005$). Tras analizar la *IAF* también se observaron correlaciones estadísticamente significativas con el MMSE ($r > 0.486$; $p < 0.005$) y con el FAST ($r < -0.515$; $p < 0.001$) en todas las regiones. En el caso de la *TF*, aunque se obtuvo correlaciones significativas en casi todas las zonas con el MMSE ($r > 0.398$; $p < 0.01$) y con el FAST ($r < -0.415$; $p < 0.01$), los resultados no fueron significativos ($p > 0.01$) con el MMSE en las regiones central, lateral derecha y posterior para la FT, así como en la región central para la STFT. La *MF* consiguió correlaciones superiores a los parámetros anteriores, por lo que es un índice a tener en cuenta para caracterizar los distintos estadios de la EA. En este sentido, su utilidad para predecir el deterioro cognitivo producido por la demencia también ha sido indicada en estudios previos sobre la actividad MEG espontánea en la EA (Fernández *et ál.* 2006a), así como por estudios sobre la actividad base EEG (Brenner *et ál.* 1986; Duffy *et ál.* 1984; Penttilä *et ál.* 1985; Streletz *et ál.* 1990).

Para finalizar la parte correspondiente a las frecuencias características, se incluye la Figura 66 que recoge los patrones medios de $\langle MF^{(STF)} \rangle$ en cada canal para las dos poblaciones. A la vista de la misma se aprecia claramente como la frecuencia mediana de los controles es superior en prácticamente todos los canales a la de los pacientes. Por lo tanto, de nuevo es evidente la lentificación de los ritmos MEG espontáneos en la EA.

7.2.4. Parámetros espectrales

Una vez analizados los resultados obtenidos con las frecuencias características, se va a pasar a discutir los principales hallazgos logrados tras estudiar los parámetros espectrales. El primero de ellos es el **ancho de banda espectral**, que es una medida de la dispersión del espectro de potencia de una señal. Los resultados que se obtuvieron

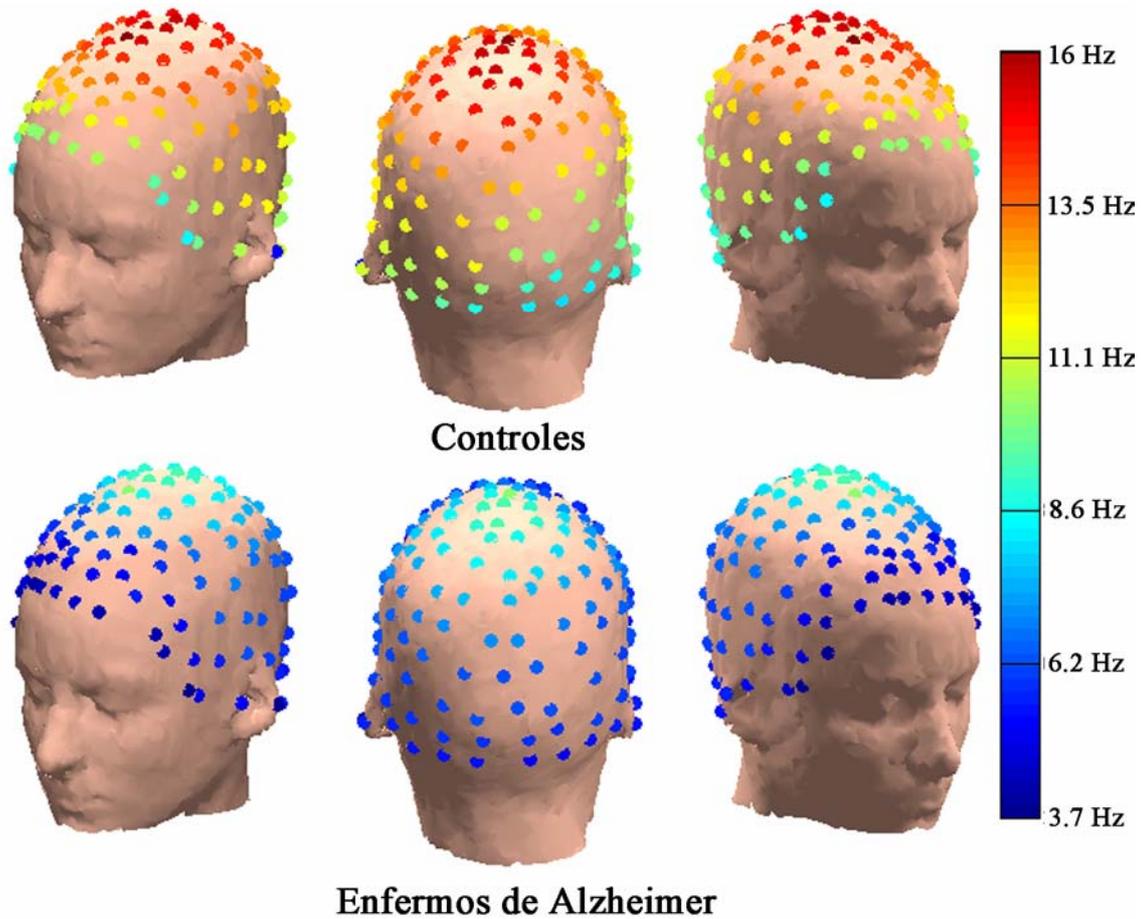


Figura 66. Valores medios de $\langle MF^{(STF)} \rangle$ en cada canal para los dos grupos: controles y enfermos de Alzheimer.

con este parámetro no fueron significativos ($p > 0.01$), si bien los controles obtuvieron valores mayores que los pacientes. Este hecho parece sugerir que el contenido espectral de la actividad base MEG en la EA está más concentrado en torno a ciertos rangos de frecuencia y, por lo tanto, presenta una menor irregularidad. En el caso del **factor de cresta**, que es una medida de la tonalidad de la señal, los resultados obtenidos sí que fueron significativos ($p < 0.01$). Así, los valores conseguidos por los controles fueron menores que los obtenidos por los pacientes, lo cual indica que éstos últimos presentaban una mayor concentración del contenido espectral en torno a ciertas componentes de frecuencia. Este resultado se encuentra en la línea de lo observado mediante el ancho de banda espectral, pues como el contenido en frecuencia de la actividad MEG espontánea de los enfermos de Alzheimer está más ordenado, es posible concluir que éstos presentan también una menor irregularidad.

En un sentido similar a lo observado con los parámetros anteriores, al calcular la

turbulencia espectral con la WT, se observó que los enfermos obtenían valores significativamente mayores ($p < 0.005$) que los controles. Dado que este parámetro cuantifica la relación existente entre los espectros de potencia adyacentes, es posible indicar que la actividad base MEG en la EA es menos irregular que en el caso de los sujetos de control.

Se observaron correlaciones significativas al comparar el *SCF* y la *ST* con las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. De ambos parámetros, el *SCF* consiguió las correlaciones más significativas en todas las regiones tanto con el MMSE ($r < -0.430$; $p < 0.005$) como con el FAST ($r > 0.405$; $p < 0.01$), a excepción de la correlación con el MMSE en la zona posterior para la FT. En el caso de la *ST* para la WT, también se observaron correlaciones estadísticamente significativas con el MMSE ($r < -0.431$; $p < 0.005$) y con el FAST ($r > 0.541$; $p < 0.0005$) en todas las regiones, excepto al comparar con ambos tests en la zona central. De esta manera, los resultados obtenidos sugieren que tanto el *SCF* como la *ST* permiten describir los distintos grados de severidad de la demencia.

Dado que el parámetro espectral que obtuvo las diferencias más significativas y las precisiones más altas, en términos generales, fue el $\langle SCF^{(STF)} \rangle$, en la Figura 67 aparecen los patrones medios del mismo en cada canal para las dos poblaciones. En esta figura se aprecia cómo los controles toman valores menores en prácticamente todos los canales que los pacientes. Por lo tanto, queda patente que la actividad MEG espontánea en la EA presenta una mayor tonalidad o concentración en torno a ciertas componentes en frecuencia que en el caso del envejecimiento normal.

7.2.5. Entropías

Finalmente, las entropías, de manera similar a los parámetros espectrales, han sido empleadas para medir de manera indirecta la irregularidad de la señal MEG, en términos de cómo de uniforme es el espectro de potencia. Los análisis obtenidos con la **entropía de Shannon** apuntan a que se produce una pérdida significativa ($p < 0.005$) de irregularidad en los registros MEG espontáneos de los enfermos de Alzheimer al comparar con los de los controles. En este sentido, la **entropía de Rényi** y la de **Tsallis**

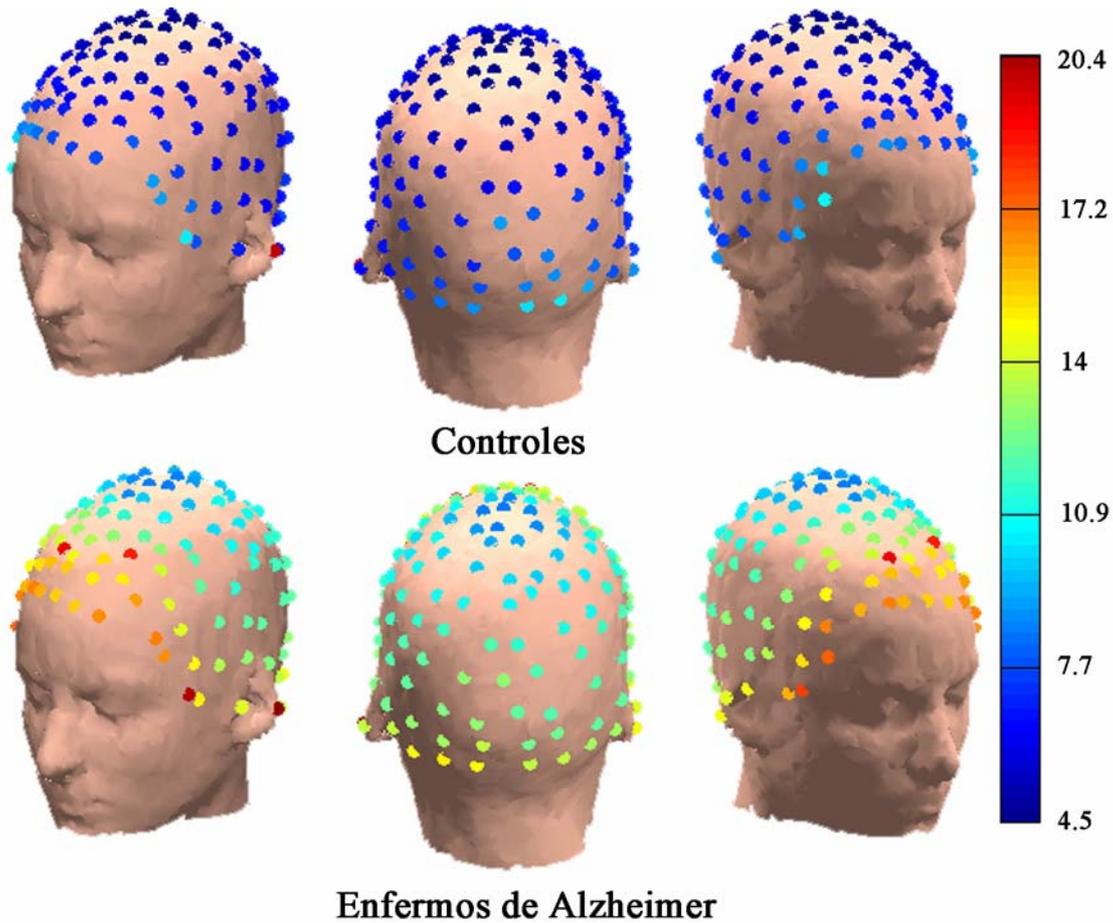


Figura 67. Valores medios de $\langle SCF^{(STF)} \rangle$ en cada canal para los dos grupos: controles y enfermos de Alzheimer.

también apoyan la idea de que la EA lleva asociada una disminución significativa ($p < 0.005$) del desorden de la señal MEG. Es de notar que estas dos entropías se han utilizado anteriormente para caracterizar las interacciones a pequeña y gran escala en sistemas complejos, respectivamente (Berezianos *et ál.* 2003, Tong *et ál.* 2002). Nuestros resultados indican que ambos parámetros consiguen diferencias significativas, por lo que es posible plantear la hipótesis de que la actividad magnética cerebral en la EA sea generada por un sistema en el que se producen simultáneamente interacciones anormales a pequeña y gran escala. Este hecho ha sido también sugerido por Stam *et ál.* (2006), los cuales observaron que la conectividad funcional de la actividad MEG espontánea en la EA estaba caracterizada por cambios específicos de las interacciones a pequeña y gran escala en varias bandas de frecuencia.

De forma general, los resultados observados están en la misma línea que los obtenidos mediante los parámetros espectrales previamente analizados, así como por

varios estudios que también analizaron señales MEG de enfermos de Alzheimer y controles mediante la entropía espectral (Escudero *et ál.* 2008; Hornero *et ál.* 2008; Poza *et ál.* 2007b,c, 2008b) y las entropías espectrales de Tsallis y de Rényi (Poza *et ál.* 2007b, 2008b).

El descenso de entropía, obtenido al comparar los enfermos de Alzheimer y los controles, hay que interpretarlo desde un punto de vista espectral. En este sentido, hemos observado que la EA implica una pérdida de componentes espectrales, lo cual puede estar asociado con una reducción de la información (Baraniuk *et ál.* 2001). Algunos estudios han sugerido que el cambio en la entropía del EEG puede reflejar una variación real en la organización de las funciones corticales (Kannathal *et ál.* 2005). Dado el hecho de que la entropía se considera típicamente como un indicador del desorden de un sistema, es posible plantear la hipótesis de que una reducción en su magnitud puede implicar también una pérdida en la capacidad de procesamiento de la información en la corteza cerebral (Kannathal *et ál.* 2005).

La pérdida de irregularidad en la actividad MEG espontánea de enfermos de Alzheimer también ha sido observada con la entropía espectral (Escudero *et ál.* 2008; Hornero *et ál.* 2008; Poza *et ál.* 2007b,c, 2008b) y las entropías espectrales de Tsallis y de Rényi (Poza *et ál.* 2007b, 2008b). Asimismo, mediante métodos no lineales, como la complejidad de Lempel-Ziv, Gómez *et ál.* (2006) también ha asociado la EA con una pérdida global de complejidad en la actividad MEG espontánea. Por el contrario, van Cappellen van Walsum *et ál.* (2003) sólo observaron una pérdida de complejidad en las bandas de frecuencias altas, tras realizar un análisis detallado en frecuencia mediante la complejidad neuronal. La pérdida de irregularidad y complejidad en la EA también se ha observado también al analizar la señal EEG. En este sentido, se ha descrito una reducción de la irregularidad en la actividad base EEG de enfermos de Alzheimer, mediante la entropía espectral (Abásolo *et ál.* 2005; Poza *et ál.* 2006), la entropía aproximada (Abásolo *et ál.* 2005) y la entropía muestral (Abásolo *et ál.* 2006a). Asimismo, el descenso de la complejidad en la actividad EEG espontánea se ha observado con la complejidad de Lempel-Ziv (Abásolo *et ál.* 2006b), el primer exponente de Lyapunov (Jeong *et ál.* 1998) y la dimensión de correlación (Jeong *et ál.* 1998, 2001). Algunas de estas medidas podrían verse influidas por la lentificación del espectro de potencia (Stam *et ál.* 2005), por lo que algunos autores sugieren el empleo

de datos subrogados para evitar una interpretación incorrecta de los parámetros. En este sentido, Jelles *et ál.* (1999) exploraron la no-linealidad del EEG en la EA mediante este tipo de datos. Sus resultados al calcular la dimensión de correlación apuntan a que los enfermos de Alzheimer presentaban un comportamiento más complejo que los controles.

Al igual que se comentó para el resto de parámetros, se observaron correlaciones significativas al comparar la *SE*, la *TE* y la *RE*, con las puntuaciones de los tests MMSE y FAST. Los resultados más destacables fueron obtenidos por la *RE*, que consiguió correlaciones significativas en todas las regiones tanto con el MMSE ($r > 0.412$; $p < 0.01$) como con el FAST ($r < -0.494$; $p < 0.005$), a excepción de la comparación con el MMSE en la zona central para la WT. En el caso de la *TE* también se observaron correlaciones estadísticamente significativas con el MMSE ($r > 0.410$; $p < 0.01$) y con el FAST ($r < -0.517$; $p < 0.001$) en todas las regiones, excepto para la comparación con el MMSE en la zona posterior para la FT. Tras analizar la *SE*, aunque se obtuvo correlaciones significativas en casi todas las zonas con el MMSE ($r > 0.437$; $p < 0.005$) y con el FAST ($r < -0.486$; $p < 0.005$), los resultados no fueron significativos ($p > 0.01$) con el MMSE en la región posterior para la FT, así como en las regiones central, lateral derecha y posterior para la WT. En la línea a lo que se ha obtenido con el resto de parámetros significativos, las entropías también aparecen como índices capaces de caracterizar la evolución de la EA, en este caso en términos de la irregularidad de los espectros de potencia de las señales MEG. De manera complementaria, estudios sobre la actividad eléctrica cerebral también han sugerido que las medidas no lineales, destinadas a estimar la irregularidad y la complejidad de las señales, pueden reflejar de manera adecuada el deterioro progresivo que se produce en la EA (Besthorn *et ál.* 1995; Yagyu *et ál.* 1997).

Finalmente, la Figura 68 muestra el diagrama con los patrones medios de $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ en cada canal para las dos poblaciones, dado que es la entropía que ha mostrado las diferencias más significativas y las mayores precisiones de manera global. Se aprecia como los valores de $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ para los enfermos de Alzheimer son menores en prácticamente todos los canales, lo cual sugiere el decremento de la irregularidad que se produce en la EA, en términos de la pérdida de componentes espectrales.

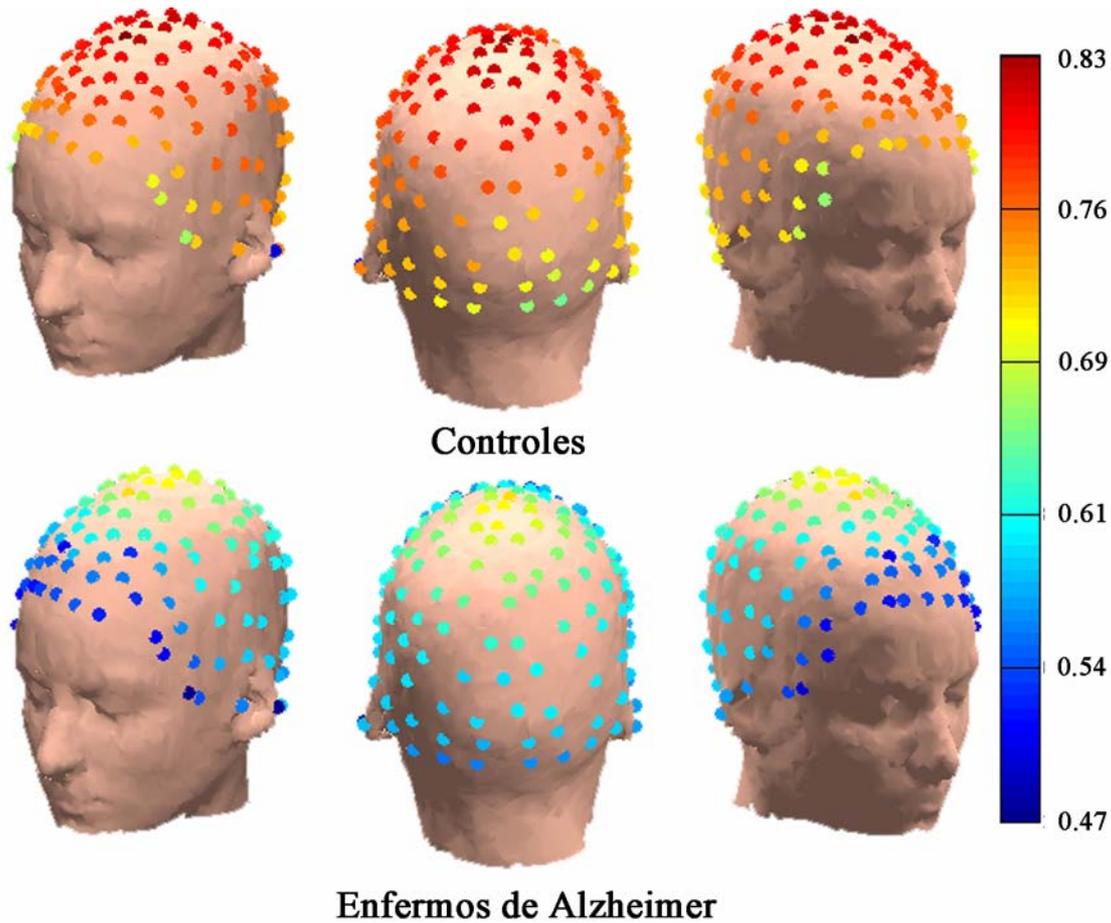


Figura 68. Valores medios de $\langle RE^{(STF)}[2.5] \rangle$ en cada canal para los dos grupos: controles y enfermos de Alzheimer.

7.3. Análisis del comportamiento de las transformadas

Como se ha comentado previamente, los registros electromagnéticos son señales biomédicas intrínsecamente no estacionarias (Blanco *et ál.* 1995). Esto implica que sus características espectrales dependen del instante de tiempo en el que se observe la señal. Los registros MEG analizados recogen la actividad base cerebral, así que no hay ningún evento temporal a detectar. En este sentido, como primera aproximación al problema se analizó el espectro de los segmentos de 10 s con la FT para estudiar las componentes frecuenciales que lo forman y que, en principio, no van a variar con el tiempo. Sin embargo, el test de estacionariedad indicó que un 18.1% de las tramas analizadas no eran estacionarias en el sentido débil. Para solventar este problema se recurrió a la

STFT y a la WT, ya que son esquemas de análisis que proporcionan simultáneamente información en tiempo y en frecuencia sobre las características de la señal. De esta manera, los segmentos de 10 s se dividieron en trozos de 0.5 s no solapados. Al reducir el tamaño de la señal analizada, los resultados obtenidos con el test de estacionariedad mostraron que sólo un 9.7% de las tramas eran no estacionarias. Por lo tanto, es posible asumir que en cada trozo de 0.5 s las hipótesis de partida de la FT se cumplen.

Como conclusión, se debe destacar que conviene utilizar esquemas de análisis en tiempo-frecuencia, como la STFT y la WT, para calcular de manera correcta los parámetros sobre las señales de actividad base MEG en enfermos de Alzheimer y controles. De esta manera, se asegura que se cumplen las hipótesis de partida. En caso de que se quiera realizar un análisis descriptivo acerca del comportamiento de los parámetros, también cabría la posibilidad de emplear la FT sobre segmentos de mayor longitud. Este hecho se fundamenta en que los resultados obtenidos por las tres transformadas no difieren excesivamente y reflejan unas tendencias similares en términos de valores medios de los parámetros para ambos grupos, niveles de significación y estadísticos de clasificación.

En relación con las ideas de las líneas anteriores, la Figura 69 muestra los p -valores obtenidos para el efecto principal en la variable *Grupo* por los parámetros significativos con cada transformada. Es posible apreciar como las tendencias de los p -valores son similares en todas las transformadas, a excepción de los valores de RP para la WT. Al comparar los niveles de significación concretos, se observa que la STFT obtiene, en general, la mayor parte de los p -valores más pequeños. En este sentido, la WT sólo consigue los valores más significativos para RP_3 , PR_3 y PR_4 . Mientras que la FT, alcanza los p -valores más pequeños para PR_1 , PR_2 e IAF . Este resultado refuerza la idea del párrafo anterior, donde se indicó que la FT podía ser un esquema válido para obtener un análisis descriptivo sobre el comportamiento de los parámetros. A la vista de la figura anterior, se observa que las diferencias más significativas se obtuvieron con $RE^{(STF)}[2.5]$, $TE^{(STF)}[1.75]$, $SCF^{(STF)}$ y $MF^{(STF)}$, en ese orden. Este hecho sugiere que la STFT ofrece mejores prestaciones que otros esquemas de análisis en frecuencia y en tiempo-frecuencia, en términos de los parámetros calculados para estudiar la actividad MEG espontánea en la EA.

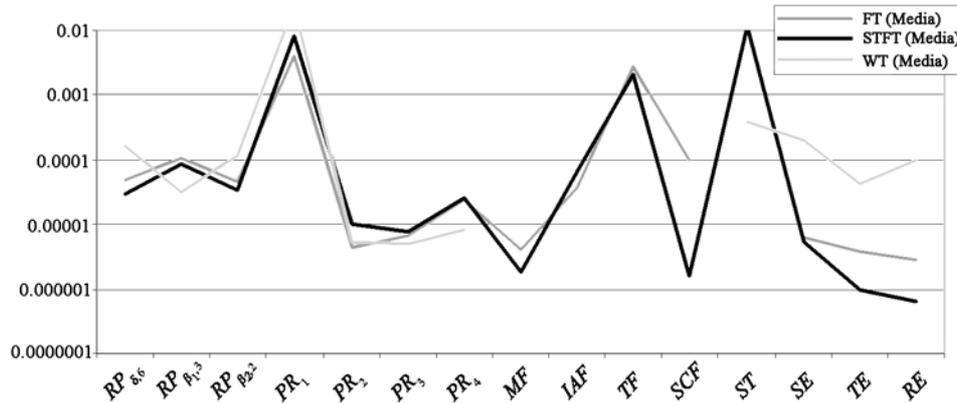


Figura 69. *P*-valores obtenidos para el efecto principal en la variable *Grupo* por los parámetros significativos con las tres transformadas.

Los resultados obtenidos también permiten comparar la capacidad de cada transformada a la hora de discriminar entre los enfermos de Alzheimer y los sujetos de control, en términos de la precisión alcanzada por cada parámetro en las cinco regiones cerebrales analizadas. Para ello, se incluyen las Figura 70, 71, 72, 73 y 74, donde se muestran los valores de precisión para los parámetros significativos con alguna transformada, tras realizar un análisis LDA LOO-CV utilizando la media, así como la media y la desviación estándar. Los parámetros que consiguieron las diferencias más significativas fueron, en general, los que obtuvieron también estadísticas de clasificación más elevadas. En este sentido, se alcanzó una precisión del 87.8% con $RE^{(STF)}[2.5]$ (SEN=90.0%; ESP=85.7%) y $MF^{(STF)}$ (SEN=85.0%; ESP=90.5%) en la zona anterior. Asimismo, $TE^{(F)}[1.25]$ en la región anterior consiguió también una precisión del 87.8% (SEN=90.0%; ESP=85.7%). Precisiones similares fueron obtenidas también al emplear los ratios espectrales $PR_3^{(STF)}$ (PRE=87.8%; SEN=90.0%; ESP=85.7%), $PR_3^{(W)}$ (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%) y $PR_4^{(W)}$ (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%) en la zona anterior, así como $PR_3^{(F)}$ (PRE=87.8%; SEN 85.0%; ESP=90.5%) y $PR_4^{(F)}$ (PRE 87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%) en la zona central. También hay que prestar atención a las precisiones conseguidas con la potencia relativa $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%) en la zona lateral derecha, así como con $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%) y $RP_3^{(W)}$ (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%) en la zona lateral izquierda.

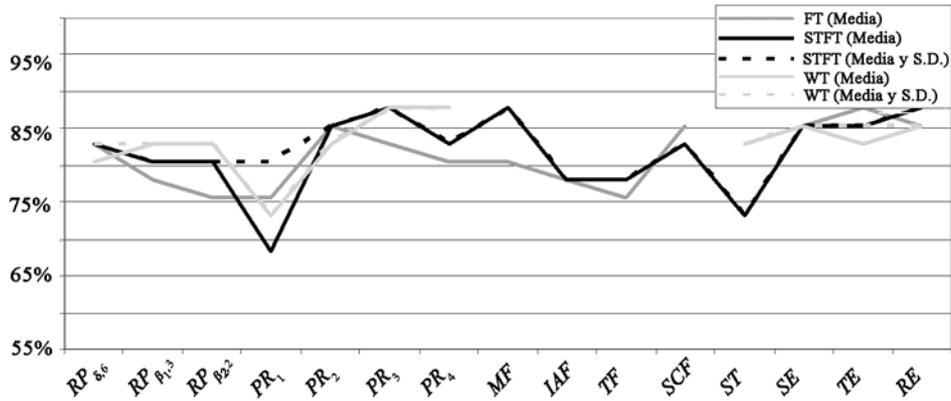


Figura 70. Valores de precisión obtenidos por los parámetros significativos en la región anterior para las tres transformadas.

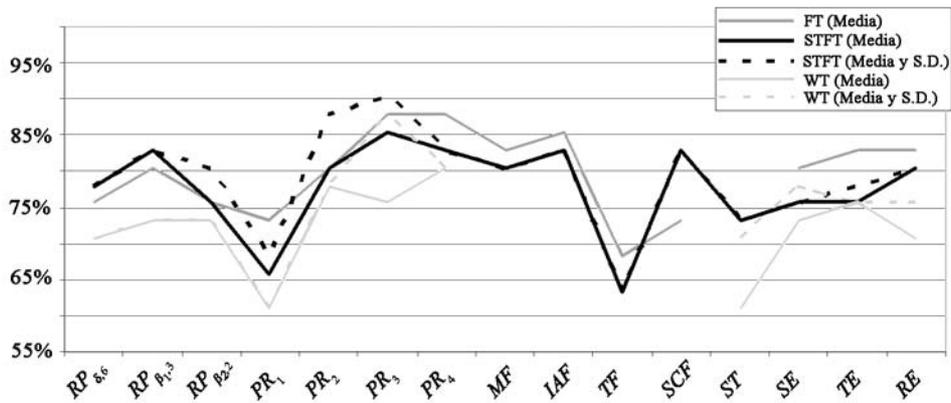


Figura 71. Valores de precisión obtenidos por los parámetros significativos en la región central para las tres transformadas.

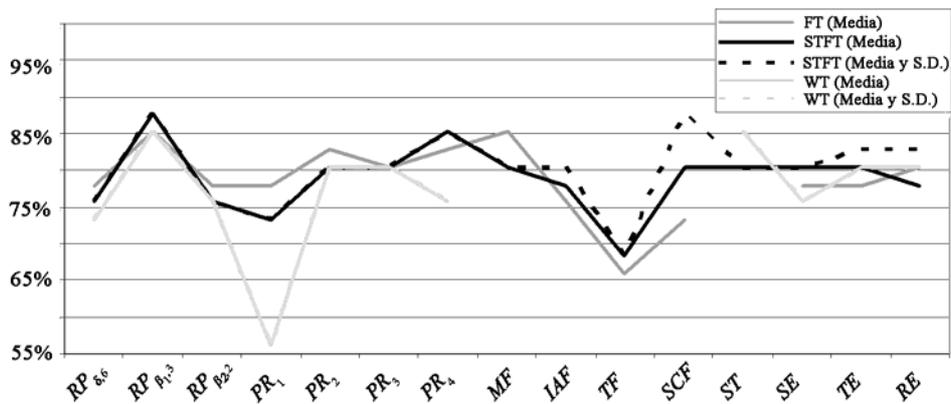


Figura 72. Valores de precisión obtenidos por los parámetros significativos en la región lateral derecha para las tres transformadas.

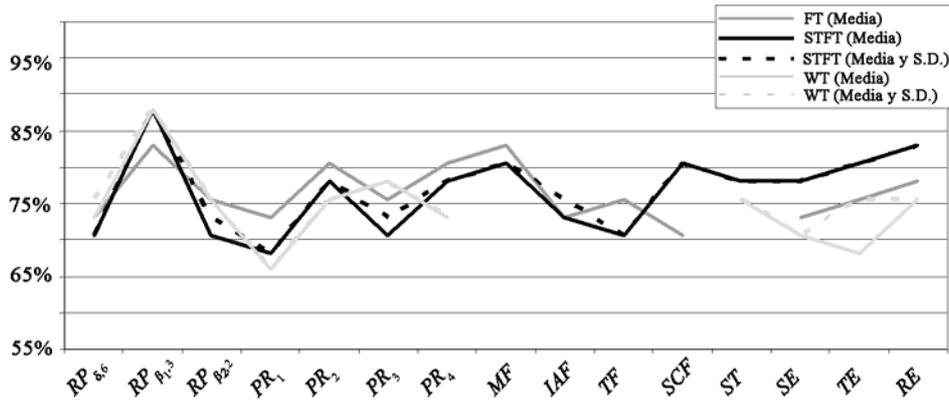


Figura 73. Valores de precisión obtenidos por los parámetros significativos en la región lateral izquierda para las tres transformadas.

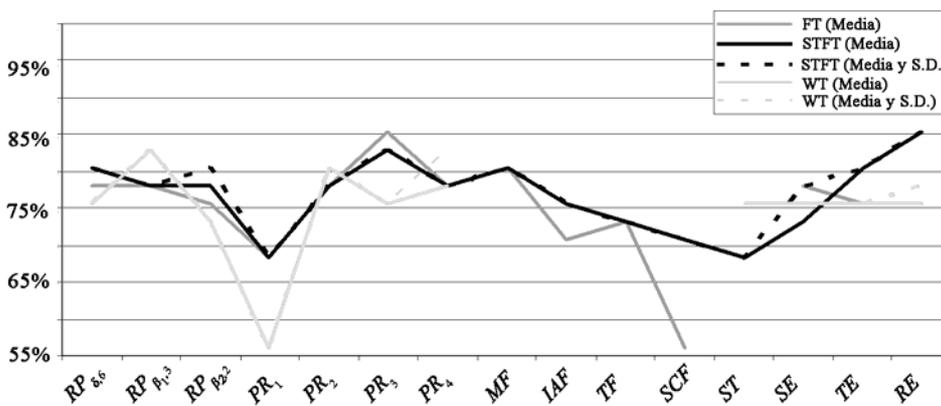


Figura 74. Valores de precisión obtenidos por los parámetros significativos en la región posterior derecha para las tres transformadas.

Al analizar más detenidamente las figuras anteriores, conviene destacar cómo la inclusión de la desviación estándar en el análisis LDA LOO-CV mejoró las precisiones alcanzadas con los valores medios en determinados parámetros. En este sentido, los ratios $PR_2^{(STF)}$ y $PR_3^{(STF)}$ en la zona central aumentaron su precisión un 7.3% (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%) y un 4.8% (PRE=90.2%; SEN=80.0%; ESP=100.0%) al incluir la desviación estándar en el análisis de clasificación, siendo $PR_3^{(STF)}$ el parámetro que obtiene la mayor precisión de todos los analizados. $SCF^{(STF)}$ también aumentó su precisión un 7.3% en la zona lateral derecha (PRE=87.8%; SEN=80.0%; ESP=95.2%). Este hecho indica que los esquemas de análisis tiempo-frecuencia, tales como la STFT y la WT, permiten no sólo caracterizar correctamente el comportamiento medio de los parámetros, sino también aprovechar la variabilidad de los mismos para aumentar la capacidad de discriminación entre los enfermos de Alzheimer y los sujetos de control.

Para terminar el apartado, el estudio de la dependencia de la *TE* y la *RE* respecto al parámetro q reveló que estas entropías presentaban diferentes comportamientos, que a su vez dependían de la transformada empleada. Estudios EEG previos han observado que cuantificadores basados en la *RE* son menos sensibles a variaciones del parámetro q ($q > 1$) debido a su forma logarítmica (Rosso *et ál.* 2006; Tong *et ál.* 2003), mientras que las medidas basadas en la *TE* mostraban una mayor dependencia respecto al índice entrópico (Tong *et ál.* 2003). Este resultado se observa también en los análisis que hemos realizado en esta Tesis Doctoral. Los valores de q mayores que la unidad produjeron variaciones en el nivel de significación más importantes con la *TE* que con la *RE*. De esta manera, hemos observado que en el caso de la FT y de la STFT la capacidad de la *TE* para detectar correctamente la EA es máxima para valores de q cercanos a 1.25 y 2.5, respectivamente, mientras que las diferencias estadísticas disminuían conforme q aumentaba o disminuía respecto a esos valores anteriores. No obstante, para la WT se observó que la significación estadística aumentaba conforme lo hacía el índice entrópico. Por lo tanto, convenía elegir un valor de q lo más grande posible, en este caso de 5.

En relación a la *RE*, con la FT la tendencia fue muy similar a la observada para la *TE*. Así, se obtuvo un p -valor mínimo en torno a un índice entrópico de 1.75 y según disminuía o aumentaba q respecto a ese valor la significación estadística se iba reduciendo. Por otro lado, para la STFT y la WT los resultados indicaban que las diferencias estadísticas entre los pacientes y los controles se incrementaban gradualmente según aumentaba q y a partir de cierto valor, en torno a 2.5 y a 4.5, respectivamente, esta tendencia se estabilizaba e incluso disminuía la significación estadística. La capacidad de q para aumentar la precisión a la hora de identificar estados cerebrales particulares ha sido explorada en trabajos previos sobre la actividad EEG. En este sentido, diversos estudios que analizaban la habilidad para detectar crisis epilépticas, así como para caracterizar la función cerebral mediante la *TE* y la *RE*, han observado un decremento en la capacidad de detección de la actividad base EEG conforme el parámetro q aumentaba ($q > 1$) (Berezianos *et ál.* 2003; Capurro *et ál.* 1998, 1999; Tong *et ál.* 2002, 2003). Estos resultados coinciden con lo obtenido para la WT, lo cual es lógico dado que parte de los estudios citados definen las entropía mediante una distribución basada en un análisis *wavelet* (Capurro *et ál.* 1998, 1999).

Las discrepancias de los resultados obtenidos con la FT y la STFT, al comparar con la WT, se pueden deber a la diferente manera de representar las componentes oscilatorias. Asimismo, las entropías dependientes del tiempo que se calculan mediante una técnica de ventana deslizante, utilizan el histograma de la señal como función de distribución de probabilidad (Berezianos *et ál.* 2003; Tong *et ál.* 2002, 2003). Por lo tanto, es razonable pensar que sus resultados sean distintos a los obtenidos al emplear como función de probabilidad una distribución en frecuencia o en tiempo-frecuencia, como es este caso.

En resumen, conviene remarcar que las TFR permiten analizar de manera correcta los registros de actividad MEG espontánea, pues este tipo de esquemas reflejan la dependencia temporal del contenido espectral. En el estudio realizado, la STFT ha mostrado en general las mejores prestaciones para caracterizar los registros MEG de los enfermos de Alzheimer y de los controles. Gracias a la longitud de la ventana temporal utilizada, se observó que un 90.3% de las tramas analizadas cumplían el criterio de estacionariedad débil. Por lo tanto, es posible concluir que los resultados obtenidos con este esquema son precisos. Asimismo, al obtener una evolución temporal de los parámetros calculados se consigue una descripción no sólo del comportamiento medio de los parámetros, sino también de su variabilidad. Este hecho permitió aumentar la precisión al clasificar los registros MEG de los enfermos de Alzheimer y los controles.

7.4. Limitaciones del estudio

En relación a las limitaciones del estudio llevado a cabo en esta Tesis Doctoral, se debe aclarar que la lentificación de la actividad electromagnética cerebral no se ha observado únicamente en la EA, sino también en otras demencias como el deterioro cognitivo leve (Fernández *et ál.* 2006a; Huang *et ál.* 2000; Jelic *et ál.* 2000), la demencia vascular (Moretti *et ál.* 2004; Signorino *et ál.* 1995), la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson (Pin *et ál.* 1992; Pucci *et ál.* 1998), la demencia de cuerpos de Lewy (Franciotti *et ál.* 2006; Kai *et ál.* 2005; Pucci *et ál.* 1998), la depresión severa (Brenner *et ál.* 1986; Prinz & Vitiell 1989), la corea de Huntington y la parálisis supranuclear progresiva (Maurer & Dierks 1992; Pucci *et ál.* 1998). Por lo tanto, en

futuros estudios sería conveniente extender los resultados de esta Tesis Doctoral, para estudiar cómo se modifica el contenido espectral en cada una de las patologías anteriores. Relacionado con la idea anterior, también cabría la posibilidad de que el aumento en la potencia relativa de las bandas de frecuencias bajas se debiera a la ingesta de ciertos medicamentos. Sin embargo, hay que destacar que los sujetos, cuyas señales MEG se han analizado en este trabajo, no tomaban ningún tipo de medicación que pudiera afectar a la actividad MEG espontánea.

Otra limitación a reseñar consiste en que el tamaño de las poblaciones analizadas es relativamente pequeño. En este sentido, habría que realizar ciertas consideraciones sobre los errores de tipo I (*i. e.* decidir incorrectamente rechazar una hipótesis nula) y de tipo II (*i. e.* decidir incorrectamente no rechazar una hipótesis nula). Así, el número relativamente reducido de sujetos estudiados implica que aumenta beta (*i. e.* la probabilidad de que se produzca un error de tipo II) y disminuye la potencia estadística del test (*i. e.* $1 - \beta$). De esta manera, para minimizar los errores de tipo II, aumentar la potencia estadística y poder asegurar la generalización de los resultados, habría que aumentar el tamaño de las poblaciones analizadas.

Finalmente, los resultados estadísticos que hemos obtenido en esta Tesis Doctoral se han basado en un análisis ANOVA de medidas repetidas, donde se tomaban como factores las variables *Grupo* y *Región*. De esta forma, tras analizar los parámetros promediados para los canales de varias zonas, es posible extraer conclusiones estadísticas precisas sobre la distribución espacial de las diferencias significativas entre los grupos. No obstante, hay que tener en cuenta que cuando se analiza la actividad de un canal MEG, éste no tiene por qué medir únicamente la actividad oscilatoria cerebral que se produce bajo ese sensor, sino que también puede reflejar la actividad de zonas adyacentes. Este hecho se debe a las características de los registros MEG, que son sensibles fundamentalmente a las corrientes tangenciales de la corteza cerebral (Vrba & Robinson 2001). Por lo tanto, para evitar una incorrecta interpretación de los resultados, en términos de los patrones espaciales, sería conveniente complementar los resultados obtenidos con algún tipo de análisis de las fuentes generadoras de la actividad MEG analizada.

Conclusiones y líneas futuras

8.1. INTRODUCCIÓN	240
8.2. CONTRIBUCIONES ORIGINALES	242
8.3. CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS DE LAS SEÑALES MEG EN LA EA	249
8.4. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	253

8.1. Introducción

En la presente Tesis Doctoral se ha evaluado la capacidad de varios métodos de procesado en tiempo-frecuencia para caracterizar las propiedades espectrales de la actividad MEG espontánea de enfermos de Alzheimer y sujetos de control. El objetivo fundamental ha sido la extracción de una serie de características que permitieran definir patrones de normalidad y patológicos, adecuados para describir la dinámica cerebral de la EA. Para lograr la consecución del mismo, se plantearon básicamente los siguientes objetivos:

1. Búsqueda y selección de métodos de análisis tiempo-frecuencia, así como de métodos espectrales clásicos como la FT. Se puso énfasis en aquellos aplicables a señales no estacionarias.
2. Adaptación de los métodos seleccionados al estudio de la actividad MEG. Se han modificado e implementado los algoritmos correspondientes a cada medida para evaluar y comparar su rendimiento al caracterizar las propiedades de las señales MEG de ambos grupos.
3. Deducción de los patrones de normalidad y patológicos en la actividad MEG espontánea de los pacientes con un diagnóstico de EA probable y de los controles para los métodos que obtuvieron resultados significativos.

La motivación de la investigación desarrollada surge debido a que la EA es el tipo de demencia más frecuente en el mundo occidental, donde se espera un incremento de su prevalencia por el aumento en la esperanza de vida (Blennow *et ál.* 2006). Este hecho se ve agravado por la baja precisión alcanzada en el diagnóstico clínico y por la carencia de un marcador biológico que permita detectar de forma definitiva esta demencia sin realizar pruebas invasivas (Blennow *et ál.* 2006; Knopman *et ál.* 2001; Rossor 2001).

A nivel microscópico, la EA se caracteriza principalmente por la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares en las estructuras del lóbulo temporal medio y en las áreas corticales, junto con una degeneración de las células nerviosas y de las sinapsis (Blennow *et ál.* 2006). Estas lesiones indican que la EA es una demencia cortical por

tanto es razonable suponer que la actividad electromagnética espontánea generada en la corteza cerebral refleje los déficits anatómicos y funcionales de esta parte del cerebro (King-Stephens & Gil-Nagel 2001). Debido a ello, el estudio de esta actividad puede aportar información útil para complementar el diagnóstico clínico.

Al hablar de los ritmos electromagnéticos cerebrales, se distingue entre los registros EEG y MEG. Ambos se suelen adquirir en la superficie de la cabeza, pero mientras que los primeros captan los campos eléctricos sensibles a las corrientes de volumen generadas en el encéfalo, los segundos miden los campos magnéticos producidos fundamentalmente por el flujo de las corrientes intracelulares (Maestú *et ál.* 1999; Vrba & Robinson 2001). Asimismo, los registros MEG suelen presentar una mayor resolución espacio-temporal y una mejor sensibilidad al captar las señales cerebrales respecto a los EEG. Esto se debe a que los campos magnéticos prácticamente no se ven distorsionados al pasar a través de los tejidos y de las estructuras craneales (Hari 2005). En el caso particular de la EA, numerosos estudios han analizado las anormalidades que presenta el EEG (Jeong 2004; Stam 2005). Sin embargo, su valor diagnóstico es limitado (Tolosa & Alom 1990). Por otro lado, son escasos los trabajos que han investigado los patrones MEG en la EA (Stam 2005), principalmente por la reciente implantación de esta técnica en la práctica clínica. Debido a este hecho, a las ventajas que ofrecen los registros MEG frente a los EEG y la naturaleza complementaria de ambas señales (Rampp & Stefan 2007), es necesario profundizar en el conocimiento de los patrones magnéticos cerebrales en esta demencia.

En base a las ideas anteriores, esta Tesis Doctoral se ha centrado en el estudio de la actividad MEG espontánea mediante técnicas de análisis tiempo-frecuencia para conseguir una caracterización exhaustiva de las propiedades espectrales de pacientes con un diagnóstico de EA probable y controles de edad avanzada. Se ha tenido en cuenta que los registros electromagnéticos cerebrales son señales no estacionarias (Blanco *et ál.* 1995). Por lo tanto, un análisis preciso requiere de la aplicación de técnicas de procesado que reflejen la variación en el tiempo de sus propiedades. El esquema seguido, se inició con un análisis global de los patrones MEG espectrales en la EA mediante la FT. Los resultados obtenidos fueron el punto de referencia para extender los métodos al plano tiempo-frecuencia a través de la STFT. Finalmente, se

aplicaron varios parámetros basados en la WT para evaluar la capacidad de estas nuevas técnicas de procesamiento de señal frente a los métodos espectrales clásicos.

En lo que resta de capítulo se van a resumir las principales contribuciones y conclusiones obtenidas tras realizar el presente estudio. En la siguiente sección se exponen las aportaciones originales de la investigación desarrollada. A continuación, se presentan las conclusiones más relevantes que hemos extraído tras aplicar varios métodos tiempo-frecuencia a las señales de actividad base MEG de enfermos de Alzheimer y controles. Finalmente, el capítulo concluye con las líneas de investigación que se proponen para futuros estudios.

8.2. Contribuciones originales

La aportación principal de la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral consiste en obtener una caracterización exhaustiva de los patrones espectrales de la actividad MEG espontánea en la EA. Los métodos empleados permiten reflejar simultáneamente las características en tiempo y en frecuencia de las señales MEG, lo cual es especialmente interesante cuando los registros son no estacionarios. Asimismo, varios de los métodos utilizados no habían sido aplicados previamente a señales MEG y, en la mayor parte de los casos, es la primera vez que se usan para estudiar la actividad MEG espontánea en la EA.

Seguidamente, se detallarán las principales características de los métodos utilizados, así como sus ventajas frente a otros esquemas de análisis y las contribuciones originales de nuestra investigación en cada uno de ellos. Las publicaciones más relevantes generadas como consecuencia de nuestra investigación se incluyen en el Apéndice A.

- I. **Potencia relativa.** Este parámetro cuantifica la aportación de las componentes espectrales en ciertos rangos de frecuencia a la actividad oscilatoria global. A diferencia de la potencia absoluta, se consigue independizar los umbrales obtenidos del aparato de medida y obtener resultados con una menor variabilidad por grupo (Leuchter *et ál.* 1993; Rodríguez *et ál.* 1999). Además,

proporciona una interpretación intuitiva y sencilla a la hora de calcular la distribución de los diferentes ritmos presentes en las señales MEG. En el estudio desarrollado se ha calculado este parámetro en las bandas de frecuencia convencionales de EEG para obtener resultados comparables con los trabajos previos. En este sentido, hemos realizado el primer estudio exhaustivo de la distribución en frecuencia de la actividad oscilatoria MEG en la EA (Fernández *et ál.* 2006b), a partir del cual hemos comprobado la importancia de las bandas delta y beta en la caracterización de la actividad base MEG en esta demencia (Fernández *et ál.* 2006b; Poza *et ál.* 2008a).

- II. **Ratios de potencia.** Estos parámetros combinan la potencia relativa de varias bandas de frecuencia para destacar determinados procesos patológicos. Su definición se realizó en base a los resultados obtenidos con la potencia relativa y a las conclusiones alcanzadas en estudios EEG previos con enfermos de Alzheimer y controles (Bennys *et ál.* 2001; Jelic *et ál.* 1998; Leuchter *et ál.* 1993; Matousek *et ál.* 2001; Sneddon *et ál.* 2005; Soininen *et ál.* 1989). Brevemente, calculan una relación entre la potencia en las altas y las bajas frecuencias, de forma que son capaces de resumir en un único índice diversas alteraciones del espectro de potencia. También permiten enfatizar las diferencias conseguidas mediante los valores de potencia relativa, por lo que pueden resultar adecuados para describir de manera más precisa los distintos grados de severidad en la EA. Esta idea ha sido observada en este estudio, de manera que, hasta lo que conocemos, hemos propuesto por primera vez el uso de ratios de potencia para caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA (Poza *et ál.* 2008a).
- III. Frecuencias características. De forma complementaria a los ratios de potencia, las frecuencias características permiten resumir la información del espectro de potencia. Para ello, identifican las componentes espectrales predominantes o el rango de frecuencias con un contenido espectral relevante. El trabajo desarrollado en la presente Tesis Doctoral se puede considerar como el estudio más completo realizado hasta el momento para describir las propiedades de las señales MEG en la EA, en términos del número de frecuencias características calculadas.

- a. **Frecuencia mediana.** Este parámetro se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área de la densidad espectral de potencia. Permite resumir de una forma global el contenido de esta función mediante un único índice, sencillo de calcular e intuitivo de interpretar. A diferencia de la frecuencia media que se basa en estimar el centroide del espectro de potencia, la frecuencia mediana proporciona una estimación más estable y robusta en términos estadísticos. El trabajo que hemos realizado se puede considerar como el primer estudio que analiza la capacidad de este parámetro para resumir y caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA (Escudero *et ál.* 2006, 2007, 2008; Fernández *et ál.* 2006a; Hornero *et ál.* 2007, 2008; Poza *et ál.* 2005b, 2007c).

- b. **Frecuencia alfa dominante.** Este índice, también denominado pico alfa, es la componente espectral predominante en los registros EEG de los humanos adultos, con la excepción de la actividad irregular en el rango delta y por debajo. Como los registros EEG y MEG están relacionados (Rampp & Stefan 2007), es posible extender su definición a estos últimos. A diferencia de otros estudios que estimaron el parámetro como la máxima componente espectral en la banda alfa, en el presente trabajo se ha definido como la frecuencia mediana en el rango de 4 a 15 Hz (Moretti *et ál.* 2004). De esta manera, se soluciona la indeterminación presente cuando aparecen varios picos en el rango alfa y se obtiene una estimación más estable y robusta del parámetro. La investigación desarrollada constituye el primer trabajo que tiene en cuenta la evolución temporal de la frecuencia alfa dominante con señales MEG en la EA. Los resultados obtenidos están en la línea de los observados en estudios anteriores, que utilizaron una definición de la frecuencia alfa dominante sin tener en cuenta su variabilidad temporal (Berendse *et ál.* 2000; Poza *et ál.* 2005b, 2007c).

- c. **Frecuencia de transición.** Este índice se define como la frecuencia que marca el paso desde la sincronización de la banda zeta a la desincronización de la banda alfa (Klimesch 1999). Para calcularlo se

obtiene la frecuencia en la que se cruzan los espectros de potencia tras realizar una tarea y en el estado de reposo (Klimesch 1999). En el caso de analizar actividad base, es necesario utilizar una definición basada en estimar el mínimo del espectro de potencia en la banda zeta (Moretti *et ál.* 2004). No obstante, en la investigación desarrollada se calculó como la frecuencia mediana entre 1 Hz y la frecuencia alfa dominante. De esta manera, se tiene en cuenta la banda delta y se obtiene una estimación que no se ve afectada por mínimos locales. El trabajo llevado a cabo en la Tesis Doctoral constituye el primer estudio que utiliza este índice para caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA (Poza *et ál.* 2007c).

- d. **Frecuencia límite.** Este parámetro se utiliza como indicador del límite superior del contenido espectral. Su cálculo se basa en estimar la frecuencia a partir de la cual se retiene cierto porcentaje de potencia. En este sentido, algunos autores sugieren que la definición basada en acumular el 95% de la potencia ofrece la estimación más estable (Hudson *et ál.* 1983). En el presente trabajo es la que se ha utilizado, de forma que se puede considerar como el primer estudio donde se usa la frecuencia límite para describir el contenido espectral de la actividad base MEG en la EA (Poza *et ál.* 2007c).

IV. Parámetros espectrales. La descripción proporcionada por las frecuencias características se complementó con cuatro parámetros adicionales. De esta manera, se consigue una descripción exhaustiva de la forma del espectro de potencia, así como de los cambios en el tiempo del contenido espectral de las señales MEG. La investigación desarrollada se puede considerar como el primer estudio que utiliza estos parámetros para describir la irregularidad de las señales MEG en la EA.

- a. **Turbulencia espectral.** Esta medida se usa para estudiar los eventos frecuentes y los cambios abruptos que ocurren en el espectro de una señal (Barbosa *et ál.* 2006). Su cálculo se basa en obtener la correlación de los espectros de potencia adyacentes en una TFR de la señal. De la serie temporal obtenida se extraen la media y la desviación estándar, que sirven como indicadores de los cambios espectrales (Kelen *et ál.* 1991).

De esta manera, proporciona una estimación de la irregularidad de la señal, en términos de la relación existente entre las componentes espectrales en cada ventana temporal analizada. Hasta lo que conocemos, es la primera vez que se utiliza este parámetro para caracterizar la irregularidad de la actividad MEG espontánea en la EA.

- b. **Ancho de banda espectral.** Este índice se define como el promedio ponderado de las distancias entre las componentes espectrales y el centroide del espectro de potencia (Ramalingam & Krishnan 2006). Proporciona una medida de la dispersión del espectro de una señal (Ramalingam & Krishnan 2006) y, por lo tanto, de manera indirecta también de la irregularidad de la misma. Al igual que la turbulencia espectral, hasta lo que sabemos, nuestro trabajo supone la primera aplicación de este índice al estudio de la actividad MEG espontánea en la EA.
- c. **Factor de cresta.** Se define como el máximo del espectro de potencia dividido entre la potencia media en la banda de análisis. Cuantifica la tonalidad de la señal y permite estimar indirectamente su irregularidad. En este caso, en términos de la concentración del espectro de potencia en torno a ciertos rangos de frecuencia (Allamanche *et ál.* 2003). Su aplicación en la investigación desarrollada supone el primer trabajo que hace uso de este índice para caracterizar la irregularidad de la actividad base MEG en la EA.

V. Entropías. La entropía es una magnitud termodinámica que resulta útil para estimar la irregularidad de los sistemas, ya que su significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Berezianos *et ál.* 2003). La presente Tesis Doctoral se puede considerar como el primer estudio que utiliza diversas entropías basadas en una distribución tiempo-frecuencia para describir la irregularidad de las señales MEG en la EA.

- a. **Entropía de Shannon.** Este parámetro cuantifica el desorden de la señal (Berezianos *et ál.* 2003) mediante una estimación de su irregularidad, en

términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado (Inouye *et ál.* 1991; Powell & Percival 1979; Sleight *et ál.* 2004). Proporciona una medida intuitiva y fácil de calcular acerca de cómo se distribuye el contenido espectral de una señal. A diferencia de otros tipos de entropía, no es necesario fijar ningún parámetro a priori, únicamente el rango de frecuencias del espectro de potencia. El estudio realizado es el primero que hace uso de este parámetro para estudiar la irregularidad de las señales MEG espontáneas en la EA (Escudero *et ál.* 2008; Hornero *et ál.* 2008; Poza *et ál.* 2007b,c, 2008b).

- b. **Entropía de Tsallis.** Es una medida de información generalizada no-extensiva que extiende la definición de la entropía de Shannon (Tsallis 1988) y permite caracterizar un sistema donde aparecen interacciones a gran escala (Berezianos *et ál.* 2003). Está controlada por el índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$ (Di Sisto *et ál.* 1999). En el límite $q \rightarrow 1$ se recupera la definición de la entropía de Boltzmann-Gibbs (Tsallis 1988). Además, al igual que con la entropía de Shannon, destaca su reducido coste computacional. El trabajo que hemos realizado se puede considerar como el primer estudio que analiza los patrones de irregularidad de las señales MEG espontáneas en la EA mediante este parámetro (Poza *et ál.* 2007b, 2008b).
- c. **Entropía de Rényi.** Al igual que la entropía de Tsallis, este parámetro es una medida de información generalizada que extiende la definición de la entropía de Shannon (Rényi 1970). Es una entropía aditiva utilizada para caracterizar las interacciones a pequeña escala, que constituye una forma alternativa de estimar la irregularidad en TFR (Baraniuk *et ál.* 2001). También está controlada por un índice entrópico $q \in \mathfrak{R}$, de forma que se reduce a la entropía de Boltzmann-Gibbs en el límite $q \rightarrow 1$ (Rényi 1970). Asimismo, este índice presenta un reducido coste computacional. El estudio desarrollado constituye el primer trabajo donde se emplea este parámetro para analizar la irregularidad de la actividad MEG espontánea en la EA (Poza *et ál.* 2007b, 2008b).

Finalmente, la metodología utilizada para evaluar los resultados nos ha permitido caracterizar detalladamente el rendimiento de cada parámetro, en términos de diferencias estadísticas, capacidad para describir la severidad de la EA y habilidad para discriminar entre ambas poblaciones. De esta manera, se han realizado los análisis que se detallan a continuación:

- I. Análisis estadístico de los parámetros para verificar la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones. En los análisis de medidas repetidas en los que se violó la hipótesis de esfericidad, los estadísticos se corrigieron con la ϵ de Greenhouse-Geisser. Asimismo, las diferencias se consideraron significativas para $p < 0.01$. El análisis se dividió en las siguientes etapas:
 - a. Análisis exploratorio para analizar la distribución de los datos de ambas poblaciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors, el test de Shapiro-Wilk y el test de Levene. Para cumplir las hipótesis de partida del test paramétrico ANOVA se modificaron los valores de cada parámetro con una transformación logarítmica. Además, como parte de este análisis se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre cada parámetro y las puntuaciones de los tests MMSE y FAST.
 - b. Análisis estadístico global de los valores de RP , TE y RE , promediados sobre todos los canales, con un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas tomando la edad como covariable. En el caso de los valores de RP , se exploró la existencia de efectos significativos, mientras que para la TE y la RE se determinó el valor óptimo de q .
 - c. Análisis de las interacciones significativas en cinco regiones cerebrales (anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior) para los parámetros optimizados mediante un análisis ANOVA de dos vías de medidas repetidas sin el efecto de la edad.
 - d. Análisis estadístico univariante de los parámetros que mostraron interacciones significativas mediante un análisis ANOVA de una vía con contrastes eliminando el efecto de la edad.

- II. Análisis de clasificación para evaluar la eficacia de los métodos al discriminar entre los registros de ambos grupos. Se llevó a cabo un análisis LDA LOO-CV sobre los valores medios de cada parámetro. En el caso de la STFT y de la WT, se realizó un análisis LDA LOO-CV adicional donde se incluyó también la desviación estándar de la evolución de los parámetros significativos en un período de 10 s.

8.3. Conclusiones del análisis de las señales MEG en la EA

Los métodos recogidos en la sección anterior se usaron para analizar la actividad MEG espontánea de 20 pacientes con un diagnóstico de EA probable y 21 sujetos de control de edad avanzada. Los resultados obtenidos permiten concluir que **la EA provoca alteraciones significativas de la actividad magnética espontánea en todas las regiones cerebrales, que se resumen en una lentificación y una reducción en la irregularidad de la actividad oscilatoria**. Asimismo, **al calcular los parámetros mediante esquemas de análisis en tiempo-frecuencia**, tales como la STFT y la WT, **se mejora la precisión obtenida al clasificar ambas poblaciones, en relación a los resultados que proporcionan las técnicas clásicas de análisis espectral** como la FT.

Los valores de **potencia relativa** han permitido observar la lentificación significativa ($p < 0.005$) que se produce en la actividad base MEG de los enfermos de Alzheimer al comparar con los controles. El incremento de potencia relativa en las frecuencias bajas y la reducción en las frecuencias altas asociadas a la EA son evidentes al analizar las bandas delta y beta, o las escalas 6, 3 y 2 en todas las regiones cerebrales. Estos parámetros obtuvieron correlaciones significativas en prácticamente todas las regiones con el MMSE ($|r| > 0.404$; $p < 0.01$) y el FAST ($|r| > 0.461$; $p < 0.005$), lo cual indica que describen de manera adecuada la severidad de la demencia para la base de datos analizada. Este hecho es respaldado por la precisión diagnóstica alcanzada, ya que se obtuvo un 87.8% con $RP_{\beta_1}^{(STF)}$ en las regiones laterales izquierda y derecha (SEN=80.0%; ESP=95.2%), así como con $RP_3^{(W)}$ en la región lateral izquierda (SEN=80.0%; ESP=95.2%).

Los **ratios de potencia** mejoraron los resultados alcanzados con los valores de potencia relativa en cada banda. Al utilizar PR_2 , PR_3 y PR_4 los enfermos de Alzheimer obtuvieron valores significativamente menores que los controles en prácticamente todas las regiones consideradas ($p < 0.0005$). Dada su definición, que se basaba en un balance entre la potencia relativa de las bandas de frecuencias altas y las de frecuencias bajas, de nuevo queda patente la lentificación significativa de la actividad MEG en la EA. Asimismo, los ratios consiguieron correlaciones significativas en prácticamente todas las regiones, tanto con el MMSE ($r > 0.462$; $p < 0.005$) como con el FAST ($r < -0.526$; $p < 0.0005$). Al comparar con la potencia relativa, se observa claramente que los ratios de potencia pueden caracterizar de manera más precisa los distintos grados de severidad en la EA. Este resultado se refleja también en los valores de precisión obtenidos, pues se consiguió un 90.2% con $PR_3^{(STF)}$ en la zona central (SEN=80.0%; ESP=100.0%) al incluir en el análisis LDA LOO-CV el valor medio y la desviación estándar.

Tras analizar los resultados obtenidos con las frecuencias características, de nuevo se apreció que la actividad MEG espontánea en la EA sufre un desplazamiento del espectro hacia frecuencias bajas. La lentificación fue significativa a nivel global con la **frecuencia mediana** ($p < 0.0001$), en la banda alfa con la **frecuencia alfa individual** ($p < 0.001$) y en las bandas delta y zeta con la **frecuencia de transición** ($p < 0.01$). En el caso de la **frecuencia límite** los resultados obtenidos no fueron significativos ($p > 0.01$), si bien sugieren que el contenido espectral de los registros de los enfermos de Alzheimer sufre una menor dispersión que el de los controles. A la vista de las correlaciones significativas de las tres primeras frecuencias con el MMSE ($r > 0.398$; $p < 0.01$) y el FAST ($r < -0.415$; $p < 0.01$), es posible concluir que son adecuadas para describir la evolución de la EA a lo largo de sus fases. Este hecho es especialmente evidente para la frecuencia mediana, ya que sus correlaciones fueron mayores que las de todos los parámetros anteriores tanto para el MMSE ($r > 0.536$; $p < 0.0005$) como para el FAST ($r < -0.613$; $p < 0.00005$). Asimismo, la $MF^{(STF)}$ en la zona anterior fue la frecuencia característica que proporciona la mayor precisión diagnóstica (PRE=87.8%; SEN=85.0%; ESP=90.5%).

Los análisis llevados a cabo con los parámetros espectrales indican que la actividad MEG espontánea en la EA se caracteriza por una reducción de su irregularidad, en términos de una menor dispersión del contenido del espectro de

potencia. Los resultados fueron significativos al calcular el **factor de cresta** ($p < 0.01$) y la **turbulencia espectral** para la WT ($p < 0.005$). Con el **ancho de banda espectral** también se observó que los enfermos de Alzheimer mostraban un contenido espectral menos disperso que los controles, pero las diferencias obtenidas no fueron significativas ($p > 0.01$). Tanto el factor de cresta como la turbulencia espectral consiguieron correlaciones significativas en prácticamente todas las regiones analizadas con el MMSE ($r < -0.430$; $p < 0.005$) y el FAST ($r > 0.405$; $p < 0.01$), por lo que al igual que los parámetros anteriores, pueden resultar útiles para caracterizar la severidad de la demencia. Destaca el $SCF^{(STF)}$, ya que obtuvo una precisión del 87.8% en la zona lateral derecha (SEN=80.0%; ESP=95.2%) al introducir en el análisis LDA LOO-CV el valor medio y la desviación estándar.

Finalmente, las entropías espectrales también han sido empleadas para caracterizar de manera indirecta los patrones de irregularidad en los registros MEG espontáneos. Los enfermos de Alzheimer consiguieron valores significativamente menores que los controles, en prácticamente todas las regiones analizadas, para la **entropía de Shannon** ($p < 0.005$), la **de Tsallis** ($p < 0.005$) y la **de Rényi** ($p < 0.005$). Los resultados significativos con todas las entropías permiten concluir que la actividad MEG espontánea en la EA está generada por un sistema en el que se producen interacciones anormales a pequeña y a gran escala simultáneamente. Para calcular las entropías de Tsallis y de Rényi es necesario fijar el valor de q . En el estudio realizado, se ha seleccionado el que proporcionaba las diferencias más significativas. Los valores elegidos variaron en función de la transformada considerada, siendo mayores para la WT ($TE^{(W)}[5]$ y $RE^{(W)}[4.5]$) que para la STFT ($TE^{(STF)}[1.75]$ y $RE^{(STF)}[2.5]$) y la FT ($TE^{(F)}[1.25]$ y $RE^{(F)}[1.75]$). Por otro lado, las correlaciones obtenidas para las tres entropías fueron significativas, tanto para el MMSE ($r > 0.410$; $p < 0.01$) como para el FAST ($r < -0.486$; $p < 0.005$). Por lo tanto, estos parámetros también describen de manera adecuada las alteraciones cognitivas y funcionales observadas en los distintos estados de la EA. Los estadísticos de clasificación alcanzados apoyan este hecho, pues se obtuvo una precisión del 87.8% en la zona anterior con la $TE^{(F)}[1.25]$ (SEN=90.0%; ESP=85.7%) y la $RE^{(STF)}[2.5]$ (SEN=90.0%; ESP=85.7%).

Otro aspecto que conviene remarcar se refiere a la naturaleza no estacionaria de los registros electromagnéticos cerebrales (Blanco *et ál.* 1995). Dado que las

propiedades espectrales dependen del intervalo de tiempo observado, es necesario utilizar técnicas que reflejen de manera precisa esa dependencia temporal. En este sentido, al aplicar la FT sobre los segmentos de 10 s se observó que un 18.1% de las tramas analizadas eran no estacionarias en sentido débil. Sin embargo, como se estudió actividad base y se promediaron varios segmentos en cada canal, la FT puede ofrecer resultados preliminares sobre el comportamiento de los parámetros. Para solucionar estos problemas, se propone emplear esquemas de análisis en tiempo-frecuencia, como la STFT y la WT. Al aplicar estas transformadas con ventanas temporales no solapadas de 0.5 s se consigue que sólo un 9.7% de las tramas analizadas incumplan en criterio de estacionariedad en sentido débil. Este hecho implica que las hipótesis de partida de las mismas se cumplan y, por lo tanto, que el análisis realizado sea preciso. Asimismo, al calcular la evolución temporal de los parámetros es posible aprovechar no sólo la media, sino también la desviación estándar para aumentar la precisión en la clasificación de los registros MEG. Por otro lado, a diferencia de la STFT, la WT proporciona una resolución variable en el plano tiempo-frecuencia, lo cual suele ser adecuado para analizar las señales biomédicas en general. No obstante, los resultados obtenidos con ambas no muestran una mejora clara en los análisis estadísticos y de clasificación de la última. Este hecho se puede deber en parte a que los registros analizados son de actividad espontánea sin ningún evento a detectar. En base a las consideraciones anteriores, es posible concluir que la STFT es la transformada que mejor se comporta para caracterizar la actividad base MEG en la EA, a la vez que refleja de manera precisa la variación temporal de sus propiedades espectrales.

En resumen, este estudio se puede considerar como el primero que realiza una descripción exhaustiva de las características espectrales de la actividad MEG espontánea en la EA mediante los esquemas de análisis en tiempo-frecuencia previamente comentados. Los resultados obtenidos apoyan las hipótesis según la cual la EA implica una lentificación global y una reducción general en la irregularidad de la actividad electromagnética cerebral. Los análisis realizados también refuerzan la importancia de la banda beta para entender los procesos neurofisiológicos que se producen en la EA. Asimismo, dado que las entropías extensivas (*SE* y *RE*) y la no-extensiva (*TE*) han obtenido resultados significativos, es posible plantear la hipótesis según la cual la EA provoca alteraciones en las interacciones a pequeña y a gran escala, dando lugar a un funcionamiento anormal del cerebro. Finalmente, la Tabla 82 resume

los estadísticos de clasificación obtenidos tras el análisis LDA LOO-CV para los parámetros que alcanzaron precisiones superiores al 87.0%. Más de la mitad se basan en la STFT y reflejan tanto la lentificación ($RP_{\beta_1}^{(STF)}$, $PR_2^{(STF)}$, $PR_3^{(STF)}$ y $MF^{(STF)}$) como la reducción en la irregularidad ($SCF^{(STF)}$ y $RE^{(STF)}$ [2.5]) de la actividad MEG espontánea en la EA. Las configuraciones que aparecen en la tabla sugieren la importancia del uso de TFR, dado que varias de ellas emplean la media y la desviación estándar de los parámetros. De hecho, $PR_3^{(STF)}$ es el índice que obtiene la mayor precisión (PRE=90.2%; SEN=80.0%; ESP=100.0%) tras combinar ambos estadísticos. A la vista de estos resultados, queda patente la utilidad de las medidas propuestas para discriminar entre los pacientes con un diagnóstico de EA probable y los sujetos de control. Asimismo, se debe destacar que prácticamente todos los parámetros utilizados consiguieron una correlación significativa con los tests MMSE y FAST, lo cual indica su utilidad potencial para describir las alteraciones cognitivas y funcionales en los distintos estados de la demencia.

8.4. Líneas futuras de investigación

En esta Tesis Doctoral se ha analizado la actividad MEG espontánea en la EA mediante diversos índices espectrales calculados a partir de varios esquemas de análisis

Parámetro	Región	SEN (%)	ESP (%)	PRE (%)
$RP_{\beta_1}^{(STF)}$ Media	Lateral izquierda	80.0	95.2	87.8
$RP_{\beta_1}^{(STF)}$ Media	Lateral derecha	80.0	95.2	87.8
$RP_3^{(W)}$ Media	Lateral izquierda	80.0	95.2	87.8
$PR_2^{(STF)}$ Media y SD	Central	80.0	95.2	87.8
$PR_3^{(STF)}$ Media y SD	Central	80.0	100.0	90.2
$PR_4^{(F)}$ Media	Central	80.0	95.2	87.8
$PR_4^{(W)}$ Media	Anterior	85.0	90.5	87.8
$MF^{(STF)}$ Media	Anterior	85.0	90.5	87.8
$SCF^{(STF)}$ Media y SD	Lateral derecha	80.0	95.2	87.8
$TE^{(F)}$ [1.25] Media	Anterior	90.0	85.7	87.8
$RE^{(STF)}$ [2.5] Media	Anterior	90.0	85.7	87.8

Tabla 82. Resumen de los valores de sensibilidad, especificidad y precisión para los parámetros significativos que consiguieron una precisión superior al 87.0%.

en frecuencia y en tiempo-frecuencia. Una vez presentadas las aportaciones originales de nuestro trabajo y las conclusiones más relevantes, en esta última sección se van a exponer las líneas futuras de investigación que han surgido a raíz de la investigación desarrollada.

La primera de las consideraciones a tener en cuenta para futuros estudios se refiere al tamaño y composición de la base de datos analizada. En el presente estudio, se ha analizado la actividad MEG espontánea de 20 enfermos con un diagnóstico de EA probable y 21 controles. Aunque el tamaño de la muestra es similar o superior al utilizado en otros estudios MEG sobre la EA (Babiloni *et ál.* 2005; Berendse *et ál.* 2000; Franciotti *et ál.* 2005; Maestú *et ál.* 2001; Osipova *et ál.* 2003, 2005, 2006a,b; Pekkonen *et ál.* 1999, 2005; Stam *et ál.* 2006), sería conveniente aumentarlo para obtener conclusiones más significativas sobre las posibilidades diagnósticas de cada parámetro. Asimismo, dado que la lentificación del espectro y la reducción en la irregularidad de la actividad electromagnética cerebral no se producen únicamente en la EA (Jeong 2004; Stam 2005), sería adecuado incluir sujetos que padezcan otras enfermedades neurodegenerativas.

Otro aspecto a considerar en futuras investigaciones, se refiere a la localización de las fuentes que han generado la actividad MEG analizada. Aunque se han podido estudiar los patrones espaciales de cada parámetro, gracias al análisis por regiones que se ha efectuado en este trabajo, sería deseable obtener también los patrones de activación correspondientes. Mediante un análisis de fuentes sería posible extraer estos patrones para determinadas componentes espectrales y, por lo tanto, relacionar de forma directa las alteraciones en la actividad oscilatoria en la EA con ciertas regiones cerebrales. En este sentido, tras analizar la actividad MEG espontánea en la EA algunos estudios han observado una mayor activación de las fuentes de la banda zeta superior en la región temporal derecha (Osipova *et ál.* 2006b), junto con un decremento en la zona parieto-occipital (Osipova *et ál.* 2005). Asimismo, se ha constatado un aumento de la densidad de dipolos en las bandas delta y zeta sobre las regiones parietal y temporal de la corteza cerebral (Fernández *et ál.* 2002, 2006c).

En relación a las TFR, en el trabajo llevado a cabo se ha empleado la STFT con una ventana rectangular y la DWT con un filtro *wavelet* Daubechies de orden 4. Los resultados obtenidos sugieren que el uso de esquemas tiempo-frecuencia aporta cierta

mejora en términos de estadísticas de clasificación. Por lo tanto, sería interesante utilizar otro tipo de ventanas en la STFT (Hanning, Hamming, Barlett, Kaiser, etc.) con solapado, así como otras familias de filtros *wavelet* (Symlet, Spline, biortogonales, etc.) con esquemas multiresolución diferentes (CWT y WP). En un sentido similar, sería conveniente adaptar los parámetros a otro tipo de TFR, como la distribución de Wigner-Ville, la pseudo-Wigner-Ville, la de Choi-Williams, la de Rihaczek, etc.

Por otro lado, también sería interesante comprobar si los métodos empleados proporcionan información complementaria, no sólo entre ellos, sino también en relación a otros tipos de parámetros, por ejemplo no lineales. En este sentido, se ha podido comprobar que la frecuencia mediana y la entropía aproximada generaban información complementaria al analizar la actividad MEG espontánea en la EA (Hornero *et ál.* 2008).

En la investigación desarrollada, los parámetros calculados se han aplicado a señales MEG espontáneas en la EA. No obstante, también es posible utilizar estas medidas con otro tipo de señales biomédicas. Por ejemplo, se pudo observar la lentificación asociada a la EA en la actividad base EEG tras calcular la potencia relativa y varios ratios a partir de la DWT (Poza *et ál.* 2005b). Este hecho también se ha comprobado mediante la frecuencia mediana y la frecuencia alfa dominante estimadas con la FT (Poza *et ál.* 2005b). Por otro lado, se apreció una disminución de la irregularidad de las señales EEG de los enfermos de Alzheimer tras aplicar la entropía de Shannon al espectro de potencia normalizado obtenido con la FT (Abásolo *et ál.* 2006a; Poza *et ál.* 2006), así como a la descomposición proporcionada por los WP (Hornero *et ál.* 2004). También se comprobó que el uso de una red neuronal podía proporcionar una elevada precisión diagnóstica para clasificar las señales EEG espontáneas de enfermos de Alzheimer y controles mediante varios parámetros *wavelet*, entre los que se encontraban los valores de potencia relativa (Poza *et ál.* 2004). En otro orden de aplicación, las entropías de Shannon y de Tsallis se han calculado a partir de la DWT para estudiar las alteraciones provocadas en la actividad EEG tras la administración simultánea de antihistamínicos y alcohol (Poza *et ál.* 2007a).

Recapitulando, tras el desarrollo de esta Tesis Doctoral se han adaptado y estudiado diversos índices espectrales basados en esquemas de análisis en frecuencia y en tiempo-frecuencia, con el objetivo básico de describir las alteraciones de la actividad

MEG espontánea que se producen en la EA. En este sentido, las conclusiones extraídas indican que los registros MEG de los enfermos de Alzheimer sufren alteraciones significativas en su contenido espectral, que se manifiestan en una lentificación de la actividad oscilatoria cerebral y en una reducción de su irregularidad. Los resultados obtenidos, en términos de diferencias estadísticas, correlaciones con los tests neuropsicológicos y capacidad de discriminación entre poblaciones, sugieren que los parámetros empleados pueden ser útiles para caracterizar la dinámica cerebral asociada a esta demencia.

Apéndice A

Publicaciones a las que ha dado lugar la realización de la Tesis Doctoral

A.1. REVISTAS INTERNACIONALES INDEXADAS EN EL <i>JOURNAL CITATION REPORT</i>	258
A.2. CONGRESOS INTERNACIONALES	259
A.3. CONGRESOS NACIONALES	260
A.4. CAPÍTULOS DE LIBROS	261

A.1. Revistas internacionales indexadas en el Journal Citation Report

- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Álvarez, D & Poza, J 2006, 'Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients', *Physiological Measurement*, vol. 27, n.º 3, pp. 241–253.
- Escudero, J, Hornero, R, Poza, J, Abásolo, D & Fernández, A 2008, 'Assessment of classification improvement in patients with Alzheimer's disease based on magnetoencephalogram blind source separation', *Artificial Intelligence in Medicine*, aceptado para su publicación el 28 de diciembre de 2007, en formato electrónico desde el 10 de marzo de 2008. <http://dx.doi.org/j.artmed.2008.01.001>.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Gil-Gregorio, P & Ortiz, T 2006, 'MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, pp 306–314.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Maestú, F & Ortiz, T 2006, 'Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 20, n.º 3, pp 153–159.
- Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A, Poza, J & Gómez, C 2008, 'Spectral and Non-linear Analyses of MEG Background Activity in Patients with Alzheimer's Disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, aceptado para su publicación el 11 de diciembre de 2007. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2008.919872>.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & García, M 2007, 'Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease', *Medical Engineering and Physics*, vol. 29, n.º 10, pp. 1073–1083.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Mayo, A 2008, 'Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease', *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, vol.

90, n.º 2, pp. 137–147.

- Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A & Sánchez, CI 2008, ‘Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer’s disease using spectral entropies’, *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 36, n.º 1, pp. 141–152.

A.2. Congresos internacionales

- Escudero, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Poza, J 2007, ‘Magnetoencephalogram blind source separation and component selection procedure to improve the diagnosis of Alzheimer’s disease patients’, *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 5437–5440.
- Escudero, J, Hornero, R, Poza, J, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006, ‘Applying blind source separation to magnetoencephalogram recording in the diagnosis of Alzheimer’s disease’, *Telemedicine in Future Health*, Salamanca, España.
- Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Sánchez, CI, Espino, P & de la Rosa, R 2004, ‘Use of Wavelets Packets to Compare Electroencephalogram Signals (EEG) in Patients with Alzheimer’s Disease and Control Subjects’, *Proceedings of the 11th International Workshop of Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP 2004)*, Poznan, Polonia, pp. 35–38.
- Poza, J, Caminal, P, Vallverdú, M, Hornero, R, Romero, S & Barbanj, M 2007, ‘Study of the EEG changes during the combined ingestion of alcohol and H1-antihistamines by using the wavelet transform’, *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 23–26.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, & Escudero, J 2007, ‘Analysis

of spontaneous MEG activity in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies', *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 6179–6182.

A.3. Congresos nacionales

- Escudero, J, Hornero, R, Poza, J, Fernández, A & López, M 2006, 'Estudio de la actividad base del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer mediante separación ciega de fuentes y frecuencia media', *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006)*, Pamplona, España, pp. 527–530.
- Poza, J, Abásolo, D, Gómez, C, Sánchez, CI & López, M 2005, 'Análisis del electroencefalograma con la transformada wavelet discreta. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer', *Libro de resúmenes del XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio (URSI 2005)*, Gandía, España, pp. 179.
- Poza, J, Hornero, R, Espino, P & Abásolo, D 2006, 'Análisis del EEG mediante la entropía wavelet para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006)*, Pamplona, España, pp. 531–534.
- Poza, J, Hornero, R, Espino, P, Abásolo, D & Sánchez, CI 2004, 'Análisis de electroencefalogramas mediante wavelets y redes neuronales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2004)*, Santiago de Compostela, España, pp. 163–166.
- Poza, J, Hornero, R, Fernández, A, Mayo, A, Abásolo, D & López, M 2005, 'Estudio de frecuencias características en señales MEG para la ayuda en la detección de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2005)*,

Madrid, España, pp. 3–6.

A.4. Capítulos de libro

- Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Gómez, C, Espino, P, & Fernández, A 2007, ‘Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer’, in PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de señales biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 117–145. ISBN: 978-84-8427-541-1.

Apéndice B

Glosario de abreviaturas y acrónimos

A β : Beta-Amiloide.

A β ₁₋₄₂: Péptido Beta-Amiloide 1-42

AFAL: Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer.

ALFMA: Actividad magnética anormal de baja frecuencia (*Abnormal Low Frequency Magnetic Activity*).

ANOVA: Análisis de la varianza (*ANalysis Of VAriance*).

ApoE-4: Apolipoproteína E-4.

ASCII: Código estadounidense estándar para el intercambio de información (*American Standard Code for Information Interchange*).

B: Intensidad de campo magnético.

BJD: Distribución de Born-Jordan (*Born-Jordan Distribution*).

BSPM: Mapeado de potenciales en la superficie corporal (*Body Surface Potencial Mapping*).

CAT: Tomografía axial computerizada (*Computerized Axial Tomography*).

CSF: Fluido cerebroespinal (*CerebroSpinal Fluid*).

CSKD: Distribución *Cone-Shaped Kernel* (*Cone-Shaped Kernel Distribution*).

CT: Tomografía computerizada (*Computerized Tomography*).

CWD: Distribución de Choi-Williams (*Choi-Williams Distribution*).

CWT: Transformada *wavelet* continua (*Continuous Wavelet Transform*).

DTFS: Serie de Fourier de tiempo discreto (*Discrete-Time Fourier Series*).

DTFT: Transformada de Fourier de tiempo discreto (*Discrete-Time Fourier Transform*).

DWT: Transformada *wavelet* discreta (*Discrete Wavelet Transform*).

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EKG: ElectroCardioGrafía.

ECoG: ElectroCorticoGrafía.

EEG: ElectroEncefaloGrafía.

EKG: ElectroGastroGrama.

EMG: ElectroMioGrafía.

ENG: ElectroNeuroGrafía.

ESP: ESPECIFICIDAD.

EP: Potencial evocado (EP, *Evoked Potential*).

FAST: Escala de evaluación funcional (*Functional Assessment Staging*).

FBS: Suma mediante un banco de filtros (*Filter Bank Summation*).

fMRI: Imagen por resonancia magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*).

FFT: Transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*).

FS: Serie de Fourier (*Fourier Series*).

FT: Transformada de Fourier (*Fourier Transform*).

HPI: *Head Position Indicator*.

IAF: Frecuencia alfa dominante (*Individual Alpha Frequency*).

ICA: Análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis*).

LDA LOO-CV: Análisis discriminante lineal con validación cruzada dejando uno fuera (*Linear Discriminant Analysis with Leave-One-Out Cross-Validation*).

LFMRI: Imagen por resonancia magnética de campo pequeño (*Low-Field Magnetic Resonance Imaging*).

LS: Susceptometría hepática (*Liver Susceptometry*).

MCG: MagnetoCardioGrafía.

MEG: MagnetoEncefaloGrafía.

MENG: MagnetoENteroGrafía.

MF: Frecuencia mediana (*Median Frequency*).

MGG: MagnetoGastroGrafía.

MHD: Distribución de Margenau-Hill (*Margenau-Hill Distribution*).

MMSE: Examen del estado mental mínimo (*Mini-Mental State Examination*).

MNG: MagnetoNeuroGrafía.

MR: Resonancia magnética (*Magnetic Resonance*).

MRI: Imagen por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*).

MRS: Espectroscopia por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*).

MUSIC: Clasificación de múltiples señales (*MUltiple Signal Classification*).

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.

NMR: Resonancia magnética nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*).

PCA: Análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*).

PET: Tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*).

PR: Ratio de potencia (*Power Ratio*).

PRE: PREcisión.

PSD: Densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*).

PSD_n : Densidad espectral de potencia normalizada (*Normalised Power Spectral Density*).

PWVD: Distribución pseudo-Wigner-Ville (*Pseudo-Wigner-Ville Distribution*).

RD: Distribución de Rihaczek (*Rihaczek Distribution*).

RE: Entropía de Rényi (*Rényi Entropy*).

RID: Distribución de interferencias reducidas (*Reduced Interferences Distribution*).

ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

SAM: Magnetómetros de apertura sintética (*Synthetic Aperture Magnetometer*).

SB: Ancho de banda espectral (*Spectral Bandwidth*).

SCF: Factor de cresta (*Spectral Crest Factor*).

SD: Desviación estándar (*Standard Deviation*).

SE: Entropía de Shannon (*Shannon Entropy*).

SEEG: EStereoElectroEncefaloGrafía.

SEF: Frecuencia límite (*Spectral Edge Frequency*).

SEN: SENSibilidad.

SLEX: *Smooth Localized complex EXponentials*.

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computerized Tomography*).

SPWVD: Distribución pseudo-Wigner-Ville suavizada (*Smoothed Pseudo-Wigner-Ville Distribution*).

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Devices*.

SSS: Separación en el espacio de señal (*Signal Space Separation*).

ST: Turbulencia espectral (*Spectral Turbulence*).

STA: Autocorrelación de tiempo corto (*Short-Time Autocorrelation*).

STFT: Transformada corta de Fourier (*Short-Time Fourier Transform*).

T_c : Temperatura crítica.

TE: Entropía de Tsallis (*Tsallis Entropy*).

TF: Frecuencia de transición (*Transition Frequency*).

TFR: Representaciones en tiempo-frecuencia (*Time-Frequency signal Representations*).

WP: *Wavelets Packets*.

WS: Series de *wavelets* (*Wavelet Series*).

WT: Transformada *wavelet* (*Wavelet Transform*).

WV: *Varianza wavelet* (*Wavelet Variance*)

WVD: Distribución de Wigner-Ville (*Wigner-Ville Distribution*).

Bibliografía

- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Álvarez, D & Poza, J 2006a, 'Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients', *Physiological Measurement*, vol. 27, n.º 3, pp. 241–253.
- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Poza, J, Sánchez, CI & de la Rosa, R 2005, 'Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 8, pp. 1826–1834.
- Abásolo, D, Hornero, R, Gómez, C, García, M & López, M 2006b, 'Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure', *Medical Engineering & Physics*, vol. 28, n.º 4, pp. 315–322.
- Abe, S 2002, 'Stability of Tsallis entropy and instabilities of Rényi and normalized Tsallis entropies: A basis for q -exponential distributions', *Physical Review E*, vol. 66, n.º 4, pp. 046134-1–046134-6.
- Aczél, J & Daróczy, Z 1975, *On Measures of Information and Their Generalizations*, Academic Press, New York.
- Adeli, H, Samanwoy, G-D & Dadmehr, N 2005, 'Alzheimer's disease: models of computation and analysis of EEGs', *Clinical EEG and Neuroscience*, vol. 36, n.º 3, pp. 131–140.
- Akay, M 1998, *Time, frequency and wavelets in biomedical signal processing*, IEEE Press, New Jersey, USA.
- Allamanche, E, Herre, J, Hellmuth, O, Kastner, T, & Ertel, C 2003, 'A multiple feature model for musical similarity retrieval', *Proceedings of the 4th International Symposium on Music Information Retrieval (ISMIR 2003)*, Baltimore, EE.UU.
- Al-Nashash, HA, Paul, JS, Ziai, WC, Hanley, DF, & Thakor, NV 2003, 'Wavelet entropy for subband segmentation of EEG during injury and recovery', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, n.º 6, pp. 653–658.
- Alper, K, Raghavan, M, Isenhardt, R, Howard, B, Doyle, W, John, R & Prichep, L 2008, 'Localizing epileptogenic regions in partial epilepsy using three-dimensional statistical parametric maps of background EEG source spectra', *NeuroImage*, vol. 39, n.º 3, pp. 1257–1265.
- Andino, SLG, Menendez, RGDP, Thut, G, Spinelli, L, Blande, O, Michel, CM, Seeck, M & Landis, T 2000, 'Measuring the complexity of time series: An application to

- neurophysiological signals', *Human Brain Mapping*, vol. 11, n.º 1, pp. 46–57.
- Angelidou, A, Strintzis, MG, Panas, S & Anogianakis, G 1992, 'On AR modelling for MEG spectral estimation, data compression and classification', *Computers in Biology and Medicine*, vol. 22, n.º 6, pp. 379–387.
- Armitage, R, Calhoun, JS, Rush, AJ & Roffwarg, HP 1992, 'Comparison of the delta EEG in the first and second non-REM periods in depressed adults and normal control', *Psychiatry Research*, vol. 41, n.º 1, pp. 65–72.
- Auger, F, Flandrin, P, Gonçalvès, P & Lemoine, O 1996, *Time-frequency Toolbox for use with MATLAB*, Centre National de la Recherche Scientifique and Rice University, Francia. Disponible en: <http://tftb.nongnu.org/> [Último acceso 13 de marzo, 2008]
- Aupperle, PM 2006, 'Navigating patients and caregivers through the course of Alzheimer's disease', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, n.º 3, pp. 8–14.
- Aviyente, S, Brakel, LAW, Kushwaha, RK, Snodgrass, M, Shevrin, H, & Williams, WJ 2004, 'Characterization of event related potentials using information theoretic distances measures', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, n.º 5, pp. 737–743.
- Aviyente, S & Williams, WJ 2005, 'Minimum Entropy Time-Frequency Distribution', *IEEE Signal Processing Letters*, vol. 12, n.º 1, pp. 37–40.
- Babiloni, C, Babiloni, F, Carducci, F, Cincotti, F, Del Percio, C, Della Penna, S, Franciotti, R, Pignotti, S, Pizzella, V, Rossini, PM, Sabatini, E, Torquati, K & Romani, GL 2004, 'Human alpha rhythms during visual delayed choice reaction time tasks. A MEG study', *Human Brain Mapping*, vol. 24, n.º 3, pp. 184–192.
- Babiloni, C, Caseta, E, Chioyenda, P, Del Percio, C, Ercolani, M, Moretti, DV, Moffa, F, Pasqualetti, P, Pizzella, V, Romani, GL, Tecchio, F, Zappasodi, F & Rossini, PM 2005, 'Alpha rhythms in mild demented during visual delayed choice reaction time tasks: A MEG study', *Brain Research Bulletin*, vol. 65, n.º 6, pp. 457–470.
- Balazs, S, Stepan, C, Binder, H, von Gizycki, H, Avitable, M, Obersteiner, A, Rattay, F, Selesnick, I & Bodis-Wollner, I 2006, 'Conjugate eye movements and gamma power modulation of the EEG in persistent vegetative state', *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 246, n.º 1–2, pp. 65–69.
- Baraniuk, RG, Flandrin, P, Janssen, AJEM & Michel, OJJ 2001, 'Measuring time-frequency

- information content using the Rényi entropies', *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 47, n.º 4, pp. 1391–1409.
- Barbati, G, Porcaro, C, Zappasodi, F, Rossini, PM & Tecchio, F 2004, 'Optimization of an independent component analysis approach for artifact identification and removal in magnetoencephalographic signals', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 5, pp. 1220–1232.
- Barbosa, PRB, de Souza Bomfim, A, Barbosa, EC, Ginebra, P, Cardoso Boghossian, SH, Destro, C & Nadal, J 2006, 'Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation', *International Journal of Cardiology*, vol. 107, n.º 3, pp. 307–316.
- Barclay, LL, Zemcow, A & Sansone, JP 1985, 'Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias', *Neurology*, vol. 35, n.º 6, pp. 834–840.
- Bendat, J & Piersol, A 2000, *Random Data Analysis and Measurement Procedures*, 3ª edn. Wiley, New York.
- Bennys, K, Rondouin, G, Vergnes, C & Touchon, J 2001, 'Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 31, n.º 3, pp. 153–160.
- Berendse, HW, Verbunt, JPA, Scheltens, Ph, van Dijk, BW & Jonkman, EJ 2000, 'Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, n.º 4, pp. 604–612.
- Berezianos, A, Tong, S & Thakor, N 2003, 'Time-dependent entropy estimation of EEG rhythm changes following brain ischemia', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, n.º 2, pp. 221–232.
- Besserve, M, Jerbi, K, Garnero, L & Martinerie, J 2007, 'Prediction of cognitive states using MEG and Blind Source Separation', *International Congress Series*, vol. 1300, pp. 205–208.
- Besthorn, C, Sattel, H, Geiger-Kabisch, C, Zerfass, R & Forstl, H 1995, 'Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, n.º 2, pp. 84–89.
- Bird, TD 2001, 'Alzheimer's disease and other primary dementias', en E Braunwald, AS Fauci,

- DL Kasper, SL Hauser, DL Longo & JL Jameson (eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, pp. 2391–2399.
- Birks, J 2006, 'Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 1, CD005593.
- Blanco, S, García, H, Quiroga, RQ, Romanelli, L & Rosso, OA 1995, 'Stationarity of the EEG series', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 14, n.º 4, pp. 395–399.
- Blennow, K 2004, 'CSF biomarkers for mild cognitive impairment' *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, n.º 3, pp. 224–234.
- Blennow, K, de Leon, MJ & Zetterberg, H 2006, 'Alzheimer's disease', *The Lancet*, vol. 368, n.º 9533, pp. 387–403.
- Boonstra, TW, Daffertshofer, A, Breakspear, M & Beek, PJ 2007, 'Multivariate time–frequency analysis of electromagnetic brain activity during bimanual motor learning', *NeuroImage*, vol. 36, n.º 2, pp. 370–377.
- Born, M & Jordan, P 1925, 'Zur Quantenmechanik', *Zeit Fur Physik*, vol. 34, pp. 858–888.
- Bosboom, JLW, Stoffers, D, Stam, CJ, van Dijk, BW, Verbunt, J, Berendse, HW & Wolters, ECh 2006, 'Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: An MEG study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 11, pp. 2521–2531.
- Boudreaux-Bartels, GF & Murray, R 2006, 'Medical Devices and Systems. Time-Frequency Signal Representations for Biomedical Signals,' en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 3ª edn. CRC Press, Boca Raton, pp. 4-1–4-22.
- Bouguerra, R, Bouchoucha, M & Choufa, T 1996, 'Spectral analysis of swallowing sounds', *Gastroenterology*, vol. 110, n.º 4, p. A638.
- Brenner, RP, Reynolds III, CF & Ulrich, RF 1988, 'Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 69, n.º 2, pp. 110–117.
- Brenner, RP, Ulrich, RF, Spiker, DG, Sciabassi, RJ, Reynolds III, CF, Marin, RS & Boller, F 1986, 'Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 64, n.º 6, pp.

483–492

- Bronzino, JD 2006, *The Biomedical Engineering Handbook*, 3^a edn. CRC Press, Boca Raton.
- Bulgrin, JR, Rubal, BJ, Thompson, CR & Moody, JM 1993, 'Comparison of short-time Fourier transform, wavelet and time-domain analyses of intracardiac sounds', *Biomedical Sciences Instrumentation*, vol. 29, pp. 465–472.
- Capurro, A, Diambra, L, Lorenzo, D, Macadar, O, Martin, MT, Mostaccio, C, Plastino, A, Pérez, J, Rofman, E, Torres, ME & Velluti, J 1999, 'Human brain dynamics: the analysis of EEG signals with Tsallis information measure', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 265, n.º 1–2, pp. 235–254.
- Capurro, A, Diambra, L, Lorenzo, D, Macadar, O, Martin, MT, Mostaccio, C, Plastino, A, Rofman, E, Torres, ME & Velluti, J 1998, 'Tsallis entropy and cortical dynamics: the analysis of EEG signals', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 257, n.º 1–4, pp. 149–155.
- Carr, JJ & Brown, JM 2001, *Introduction to Biomedical Equipment Technology*, 4^a edn. Prentice Hall, New Jersey.
- Chatfield, C 1996, *The Analysis of Time Series: An Introduction*, Chapman & Hall, London.
- Chau, T, Chau, D, Casas, M, Berall, G & Kenny, DJ 2005, 'Investigating the Stationarity of Paediatric Aspiration Signals', *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 13, n.º 1, pp. 99–105.
- Choi, HI & Williams, WJ 1989, 'Improved time-frequency representation of multicomponent signals using exponential kernel', *IEEE Transactions on Acoustics, Speech and Signal Processing*, vol. 37, n.º 6, pp. 862–971.
- Cichero, J & Murdoch, B 1998, 'The physiologic cause of swallowing sounds: Answers from heart sounds and vocal tract acoustics', *Dysphagia*, vol. 13, n.º 1, pp. 39–52.
- Ciulla, C, Takeda, T & Endo, H 1999, 'MEG characterization of spontaneous alpha rhythm in the human brain', *Brain Topography*, vol. 11, n.º 3, pp. 211–222.
- Claasen, TACM & Mecklenbrauker, WFG 1980a, 'The Wigner distribution - a tool for time-frequency signal analysis; Part I: continuous time signals', *Philips Journal of Research*, vol. 35, n.º 4–5, pp. 217–250.

- Claasen, TACM & Mecklenbrauker, WFG 1980b, 'The Wigner distribution - a tool for time-frequency signal analysis; Part II: discrete time signals'. *Philips Journal of Research*, vol. 35, n.º 4–5, pp. 276–300.
- Claasen, TACM & Mecklenbrauker, WFG 1980c 'The Wigner distribution - a tool for time-frequency signal analysis; Part III: relations with other time-frequency signals transformations', *Philips Journal of Research*, vol. 35, n.º 4–5, pp. 372–389.
- Clemens, B 2004, 'Pathological theta oscillations in idiopathic generalised epilepsy', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 6, pp. 1436–1441.
- Clemens, B, Szigeti, G & Barta, Z 2000, 'EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes', *Epilepsy Research*, vol. 42, n.º 2–3, pp. 105–115.
- Coben, LA, Danziger, W & Storandt, M 1985, 'A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 61, n.º 2, pp. 101–112.
- Cohen, L 1966, 'Generalized phase-space distribution functions', *Journal of Mathematical Physics*, vol. 7, n.º 5, pp. 781–786.
- Cohen, L 1989, 'Time-frequency distributions – A review', *Proceedings of the IEEE*, vol. 77, n.º 7, pp. 941–981.
- Cohen, A 2000, 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis', en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 2ª edn. CRC Press, Boca Raton; IEEE Press, New York, pp. 52/1–52/24.
- Cohen, L & Lee, C 1989a, 'Local bandwidth and optimal windows for the short time fourier transform', *Proceedings of SPIE International Society for Optical Engineering*, vol. 1152, pp. 401–425.
- Cohen, L & Lee, C 1989b, 'Standard deviation of instantaneous frequency', *Proceedings of the 1989 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP 1989)*, Glasgow, Escocia, pp. 2238–2241.
- Cohen, L & Lee, C 1990, 'Instantaneous bandwidth for signals and spectrogram', *Proceedings of the 1990 IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP 1990)*, Albuquerque, EE.UU., pp. 2451–2454.

- Cole, NM & Barry, DT, 1990 'Muscle sounds are emitted at the resonant frequency of skeletal muscle', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 37, n.º 5, pp. 525–531.
- Cornelius, JR, Schulz, SC, Brenner, RP, Soloff, PH & Ulrich, RF 1988, 'Changes in EEG mean frequency associated with anxiety and with amphetamine challenge in BPD', *Biological Psychiatry*, vol. 24, n.º 5, pp. 5876–594.
- Cummings, JL 2004a, 'Drug therapy: Alzheimer's disease', *New England Journal of Medicine*, vol. 351, n.º 1, pp. 56–67.
- Cummings, JL 2004b, *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*, Atlas Medical Publishing Ltd, Sedgefield-Cleveland. (Traducción de la edición original en inglés)
- Darcey, TM & Williamson, PD 1985, 'Spatio-temporal EEG measures and their application to human intracranially recorded epileptic seizures', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 61, n.º 6, pp. 573–587.
- Daróczy, Z 1970, 'Generalized Information Functions', *Information and Control*, vol. 16, n.º 1, pp. 36–51.
- Daubechies, I 1992, *Ten Lectures on Wavelets*, SIAM, Philadelphia.
- Davidson, KL & Loughlin, PJ 2000, 'Compensating for windows effects in the calculation of spectrographic instantaneous bandwidth', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 47, n.º 4, pp. 556–558.
- de Leon, MJ & Klunk, W 2006, 'Biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease', *The Lancet Neurology*, vol. 5, n.º 3, pp. 198–199.
- Derguzov, AV & Makhortykh, SA 2006, 'Spectral analysis and data classification in magnetoencephalography', *Pattern Recognition and Image Analysis*, vol. 16, n.º 3, pp. 497–505.
- Díaz, GF, Virués, T, San Martín, M, Ruiz, M, Galán, L, Paz, L & Valdés, P 1998, 'Generalized background qEEG abnormalities in localized symptomatic epilepsy', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 6, pp. 501–507.
- Di Sisto, RP, Martínez, S, Orellana, RB, Plastino, AR & Plastino, A 1999, 'General thermostatistical formalisms, invariance under uniform spectrum translations, and Tsallis q-additivity', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 265, n.º

- 3–4, pp. 590–613.
- Drake, ME, Padamadan, H & Newell, SA 1998, ‘Interictal quantitative EEG in epilepsy’, *Seizure*, vol. 7, n.º 1, pp. 39–42.
- Duffy, FH, Albert, MS & McAnulty, G 1984, ‘Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type’, *Annals of Neurology*, vol. 16, n.º 4, pp. 439–448.
- Düzel, E, Habib, R, Schott, B, Schoenfeld, A, Lobaugh, N, McIntosh, AR, Scholz, M & Heinze, HJ 2003, ‘A multivariate, spatiotemporal analysis of electromagnetic time-frequency data of recognition memory’, *NeuroImage*, vol. 18, n.º 2, pp. 185–197.
- Eggermont, JJ & Smith, GM 1990, ‘Characterizing auditory neurons using the Wigner and Rihaczek distributions: A comparison’, *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 87, n.º 1, pp. 246–259.
- Englund, A, Anderson, M & Bergfeldt, L 1995, ‘Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram for predicting inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with and without bundle branch block’, *European Heart Journal*, vol. 16, n.º 1, pp. 1936–1942.
- Eoh, HJ, Chung, MK & Kim, S-H 2005, ‘Electroencephalographic study of drowsiness in simulated driving with sleep deprivation’, *International Journal of Industrial Ergonomics*, vol. 35, n.º 4, pp. 307–320.
- Ergenoglu, T, Demiralp, T, Bayraktaroglu, Z, Ergen, M, Beydagi, H & Uresin, Y 2004, ‘Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans’, *Cognitive Brain Research*, vol. 20, n.º 3, pp. 376–383.
- Escudero, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Poza, J 2007, ‘Magnetoencephalogram blind source separation and component selection procedure to improve the diagnosis of Alzheimer’s disease patients’, *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 5437–5440.
- Escudero, J, Hornero, R, Poza, J, Abásolo, D & Fernández, A 2008, ‘Assessment of classification improvement in patients with Alzheimer’s disease based on magnetoencephalogram blind source separation’, *Artificial Intelligence in Medicine*, aceptado para su publicación el 28 de diciembre de 2007, en formato electrónico desde

el 10 de marzo de 2008. <http://dx.doi.org/j.artmed.2008.01.001>.

- Escudero, J, Hornero, R, Poza, J, Fernández, A & López, M 2006, 'Estudio de la actividad base del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer mediante separación ciega de fuentes y frecuencia media', *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006)*, Pamplona, España, pp. 527–530.
- Eulitz, C, Maess, B, Pantev, C, Friederici, AD, Feige, B & Elbert, T 1996, 'Oscillatory neuromagnetic activity induced by language and non-language stimuli', *Cognitive Brain Research*, vol. 4, n.º 2, pp. 121–132.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Gil-Gregorio, P & Ortiz, T 2006a, 'MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, pp 306–314.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Maestú, F & Ortiz, T 2006b, 'Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 20, n.º 3, pp 153–159.
- Fernández, A, Maestú, F, Amo, C, Gil, P, Fehr, T, Wienbruch, C, Rockstroh, B, Elbert, T & Ortiz, T 2002, 'Focal temporoparietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography', *Biological Psychiatry*, vol. 52, n.º 7, pp. 764–770.
- Fernández, A, Turrero, A, Zuluaga, P, Gil, P, Maestú, F, Campo, P & Ortiz, T 2006c, 'Magnetoencephalographic parietal delta dipole density in mild cognitive impairment: preliminary results of a method to estimate the risk of developing Alzheimer disease', *Archives of Neurology*, vol. 63, n.º 3, pp. 427–430.
- Ferri, CP, Prince, M, Brayne, C, Brodaty, H, Fratiglioni, L, Ganguli, M, Hall, K, Hasegawa, K, Hendrie, H & Huang, Y 2005, 'Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study', *The Lancet*, vol. 366, n.º 9503, pp. 2112–2117.
- Figliola, A & Serrano, E 1997, 'Analysis of Physiological Time Series Using Wavelet Transforms', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 16, n.º 3, pp. 74–79.
- Fingelkurts, AA, Fingelkurts, AA & Krause, CM 2007, 'Composition of brain oscillations and their functions in the maintenance of auditory, visual and audio–visual speech percepts:

- an exploratory study', *Cognitive Processing*, vol. 8, n.º 3, pp. 183–199.
- Fitzgibbon, SP, Pope, KJ, Mackenzie, L, Clark, CR & Willoughby, JO 2004, 'Cognitive tasks augment gamma EEG power', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 8, pp. 1802–1809.
- Flandrin, P & Escudié, B 1984, 'An interpretation of the pseudo-Wigner-Ville distribution', *Signal Processing*, vol. 6, n.º 1, pp. 27–36.
- Flor-Henry, P & Koles, ZJ 1984, 'Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals', *Biological Psychology*, vol. 19, n.º 3–4, pp. 257–279.
- Florian, G & Pfurtscheller, G 1995, 'Dynamic spectral analysis of event-related EEG data', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, n.º 5, pp. 393–396.
- Folstein, MF, Folstein, SE & McHugh, PR 1975, 'Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, n.º 3, pp. 189–198.
- Franciotti, R, Iacono, D, Della Penna, S, Pizzella, V, Torquati, K, Onofri, M & Romani, GL 2006, 'Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects. A quantitative MEG study', *Neurobiology of Aging*, vol. 27, n.º 8, pp. 1100–1109.
- Fransén, E 2003, 'Coexistence of synchronized "oscillatory" and desynchronized "rate" activity in cortical networks', *Neurocomputing*, vol. 52–54, pp. 763–769.
- Gabor, D 1946, 'Theory of communication', *Journal of the Institute of Electrical Engineers*, vol. 93, parte III, pp. 429–457
- Gamero, LG, Plastino, A & Torres, ME 1997, 'Wavelet analysis and nonlinear dynamics in a nonextensive setting', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 246, n.º 3–4, pp. 487–509.
- Giannitrapani, D & Kayton, L 1974, 'Schizophrenia and EEG spectral analysis', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 36, pp. 377–386.
- Giaquinto, S & Nolfi, G 1986, 'The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 63, n.º 6, pp. 540–546.
- Gibbons, J 1997, *Nonparametric Methods for Quantitative Analysis*, 3ª edn. American Science,

Columbus.

Gimeno, R, Manchado, B & Minguez, R 1998, 'Stationarity tests for financial time series', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 269, n.º 1, pp. 72–78.

Gliner, JA, Mihevic, PM & Horvath, SM 1983, 'Spectral analysis of electroencephalogram during perceptual-motor learning', *Biological Psychology*, vol. 16, n.º 1–2, pp. 1–13.

Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007, 'Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 87, n.º 3, pp. 239–247.

Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006, 'Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients', *Medical Engineering & Physics*, vol. 28, n.º 9, pp. 851–859.

Grasman, RPPP, Huizenga, HM, Waldorp, LJ, Bocker, KBE & Molenaar, PCM 2004, 'Frequency domain simultaneous source and source coherence estimation with an application to MEG', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, n.º 1, pp. 45–55.

Grindal, AB & Suter, C 1975, "'Alpha-pattern coma" in high voltage electrical injury', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 38, n.º 5, pp. 521–526.

Grouven, U, Beger, FA, Schultz, B & Schultz, A 2004, 'Correlation of narcotrend index, entropy measures, and spectral parameters with calculated propofol effect-site concentrations during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia', *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 18, n.º 4, pp. 231–240.

Guggisberg, AG, Kirsch, HE, Mantle, MM, Barbaro, NM & Nagarajan, SS 2008, 'Fast oscillations associated with interictal spikes localize the epileptogenic zone in patients with partial epilepsy', *NeuroImage*, vol. 39, n.º 2, pp. 661–668.

Guilleminault, C, Poyares, D, Abat, F & Palombini, L 2001, 'Sleep and wakefulness in somnambulism: A spectral analysis study', *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 51, n.º 2, pp. 411–416.

Guo, Z, Durand, LG & Lee, HC 1994, 'Comparison of time-frequency distribution techniques for analysis of simulated doppler ultrasound signals of the femoral artery', *IEEE*

- Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 41, n.º 4, pp. 332–342.
- Haddad, N, Shihabuddin, B, Preissl, H, Holst, M, Lowery, CL & Eswaran, H 2006, ‘Magnetoencephalography in healthy neonates’, *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, pp. 289–294.
- Hadjipapas, A, Adjamian, P, Swettenham, JB, Holliday, IE & Barnes, GR 2007, ‘Stimuli of varying spatial scale induce gamma activity with distinct temporal characteristics in human visual cortex’, *NeuroImage*, vol. 35, n.º 2, pp. 518–530.
- Hämäläinen, M, Hari, R, Ilmoniemi, RJ, Knuutila J, & Lousnasmaa, OV 1993, ‘Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain’, *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, n.º 2, pp. 413–497.
- Hari, R 2005, ‘Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions,’ en E Niedermeyer & F Lopes da Silva (eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5^a edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1165–1197.
- Havrda, J & Charvát, F 1967, ‘Quantification methods of classification processes: Concept of structural α -entropy’, *Kybernetika (Prague)*, vol. 3, pp. 95–100.
- Haykin, S 2001, *Communication systems*, John Wiley & Sons, New York.
- Haykin, S & van Veen, B 2003, *Signals and Systems*, John Wiley & Sons, New York.
- Heck, D & Sultan, F 2002, ‘El cerebelo’, *Investigación y Ciencia*, vol. 307, n.º 4, pp. 6–14.
- Herre, J, Hellmuth, O & Cremer, M 2002, ‘Scalable robust audio fingerprinting using mpeg-7 content’, *Proceedings of the 5th IEEE Workshop on Multimedia Signal Processing (MMSP 2002)*, St. Thomas, US Virgin Islands, pp. 165–168.
- Higuchi, M & Hatsusaka, N 2004, ‘A study of the visual evoked magnetic field related to memory function by using a 320-channel MEG system’, *International Congress Series*, vol. 1270, pp. 188–191.
- Hlawatsch, F 1991, *Time frequency methods for signal processing*, Technical Report, Dpt. of Electrical Engineering, University of Rhode Island, pp. 1291–0001.
- Hlawatsch, F & Boudreaux-Bartels, GF 1992, ‘Linear and Quadratic Time-Frequency Signal

- Representations', *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 9, n.º 2, pp. 21–67.
- Ho, MR, Ombao, H, Edgar, JC, Cañive, JM & Millar, GA 2008, 'Time–frequency discriminant analysis of MEG signals', *NeuroImage*, vol. 40, n.º 1, pp. 174–186.
- Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Gómez, C, Espino, P, & Fernández, A 2007, 'Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', in PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de señales biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 117–145.
- Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Sánchez, CI, Espino, P & de la Rosa, R 2004, 'Use of Wavelets Packets to Compare Electroencefalogram Signals (EEG) in Patients with Alzheimer's Disease and Control Subjects', *Proceedings of the 11th International Workshop of Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP 2004)*, Poznan, Polonia, pp. 35–38.
- Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A, Poza, J & Gómez, C, 2008, 'Spectral and Non-linear Analyses of MEG Background Activity in Patients with Alzheimer's Disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, (aceptado). Disponible: doi: 10.1109/TBME.2008.919872.
- Huang, C, Wahlund, L, Dierks, T, Julin, P, Winblad, B & Jelic, V 2000, 'Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, n.º 11, pp. 961–1967.
- Hudson, RJ, Stanski, DR, Saidman, LJ & Meathe, E 1983, 'A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental', *Anesthesiology*, vol. 59, n.º 4, pp. 301–308.
- Inouye, T, Shinosaki, K, Sakamoto, H, Toi, S, Ukai, S, Iyama, A, Katsuda, Y, & Hirano, M 1991, 'Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, n.º 3, pp. 204–210.
- Isaksson, A & Wennberg, A 1975, 'Visual evaluation and computer analysis of the EEG – A comparison', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 38, n.º 1, pp. 79–86.
- Jacques, G, Frymiare, J, Kounios, C, Clark, C & Polikar, R 2004, 'Multiresolution analysis for early diagnosis of Alzheimer's disease', *Proceedings of the 26th Annual International*

- Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2004)*, San Francisco, EE.UU., pp. 251–254.
- Jaušovec, N, Jaušovec, K & Gerlič, I 2001, 'Differences in event-related and induced EEG patterns in the theta and alpha frequency bands related to human emotional intelligence', *Neuroscience Letters*, vol. 311, n.º 2, pp. 93–96.
- Jayant, NS & Noll, P 1984, *Digital coding of waveforms: Principles and applications to speech and video*, Prentice Hall, New Jersey.
- Jelic, V, Blomberg, M, Dierks, T, Basun, H, Shigeta, M, Julin, P, Jensen, M, Lannfelt, L, Winblad, B & Wahlund, L-O 1998, 'EEG slowing and cerebrospinal fluid tau levels in patients with cognitive decline', *Neuroreport*, vol. 9, n.º 1, pp. 157–160.
- Jelic, V, Johansson, S-E, Almkvist, O, Shigeta, M, Julin, P, Nordberg, A, Winblad, B & Wahlund, L-O 2000, 'Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, vol. 21, n.º 4, pp. 533–540.
- Jelles, B, van Birgelen, JH, Slaets, JPJ, Hekster, REM, Jonkman, EJ & Stam, CJ 1999, 'Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.º 7, pp. 1159–1167.
- Jeong, J 2004, 'EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 7, pp. 1490–1505.
- Jeong, J, Chae, JH, Kim, SY & Han, SH 2001, 'Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, n.º 1, pp. 58–67.
- Jeong, J, Kim, SJ & Han, SH 1998, 'Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 3, pp. 220–228.
- Jeong, J & Williams, WJ 1992, 'Kernel design for reduced interference distributions', *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 40, n.º 2, pp. 402–412.
- Jessop, J & Jones, JG 1992, 'Evaluation of the actions of general anaesthetics in the human brain', *General Pharmacology: The Vascular System*, vol. 23, n.º 6, pp. 927–935.

- Jin, Y, Castellanos, A, Solis, ER and Potkin, SG 2000, 'EEG Resonant Responses in Schizophrenia: a Photic Driving Study with Improved Harmonic Resolution', *Schizophrenia Research*, vol. 44, n.º 3, pp. 213–220.
- Jobson, JD 1991a, *Applied Multivariate Data Analysis. Volume I: Regression and Experimental Design*, Springer, New York.
- Jobson, JD 1991b, *Applied Multivariate Data Analysis. Volume II: Categorical and Multivariate Methods*, Springer, New York.
- Jones, DL, Tovannas, JS, Lander, P & Albert, DE 1992, 'Advanced time-frequency methods for signal averaged ECG analysis', *Journal of Electrocardiology*, vol. 25, n.º 1, pp. 188–194.
- Kadambe, S, Murray, R & Boudreaux-Bartels, GF 1992, 'The dyadic wavelet transform based QRS detector', *Proceedings of the 26th Annual Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, Pacific Grove, EE.UU., pp. 130–134.
- Kahn, EM, Weiner, RD, Coppola, R, Kudler, HS & Schultz, K 1993, 'Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients', *Biological Psychiatry*, vol. 33, n.º 4, pp. 284–290.
- Kai, T, Asai, Y, Sakuma, K, Koeda, T & Nakashima, K 2005, 'Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease', *Journal of Neurological Sciences*, vol. 237, n.º 1–2, pp. 89–95.
- Kaiser, G 1994, *A friendly guide to Wavelets*, Birhäuser, Boston.
- Kaiser, J, Lutzenberger, W, Preissl, H, Mosshammer, D & Birbaumer, N 2000, 'Statistical probability mapping reveals high-frequency magnetoencephalographic activity in supplementary motor area during self-paced finger movements', *Neuroscience Letters*, vol. 283, n.º 1, pp. 81–84.
- Kakigi, R, Nakata, H, Inui, K, Hiroe, N, Nagata, O, Honda, M, Tanaka, S, Sadato, N & Kawakami, M 2005, 'Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation', *European Journal of Pain*, vol. 9, n.º 5, pp. 581–589.
- Kaltenhäuser, M, Scheler, G, Rampp, S, Paulini, A & Stefan, H 2007, 'Spatial intralobar correlation of spike and slow wave activity localisations in focal epilepsies: A MEG analysis', *NeuroImage*, vol. 34, n.º 4, pp. 1466–1472.

- Kane, NM, Moss, TH, Curry, SH & Butler, SR 1998, 'Quantitative electroencephalographic evaluation of non-fatal and fatal traumatic coma', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 3, pp. 244–250.
- Kannathal, N, Choob, ML, Acharyab, UR & Sadasivana, PK 2005, 'Entropies for detection of epilepsy in EEG', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 80, n.º 3, pp. 187–194.
- Karino, S, Yumoto, M, Itoh, K, Uno, A, Matsuda, M, Yamakawa, K, Sekimoto, S, Kaneko, Y & Kaga, K 2004, 'Magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to binaural beat', *International Congress Series*, vol. 1270, pp. 169–172.
- Katzman, R 1996, 'Current research on Alzheimer's disease in a historical perspective', en ZS Khachaturian & TS Radebaugh (eds.), *Diagnosis, Treatment and Care*, CRC Press, Boca Raton, , pp. 15–29.
- Kelen, GJ, Henkin, R, Starr, AM, Caref, EB, Bloomfield, D & el-Sherif, N 1991, 'Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia', *The American Journal of Cardiology*, vol. 67, n.º 11, pp. 965–975.
- Kikkawa, S & Yoshida, H 2004, 'On unification of equivalent bandwidths of a random process', *IEEE Signal Processing Letters*, vol. 11, n.º 8, 670–673.
- King-Stephens, D & Gil-Nagel, A 2001, 'Trastornos metabólicos, enfermedades carenciales, endocrinas y neurodegenerativas', en A Gil-Nagel, J Parra, J Iriarte & AM Kanner (eds.), *Manual de electroencefalografía*, McGraw-Hill Interamericana, Madrid, pp. 213–218.
- Klimesch, W 1999, 'EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review analysis', *Brain Research Reviews*, vol. 29, n.º 2–3, pp. 169–195.
- Klimesch, W, Schimke, H & Schwaiger, J 1994, 'Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 91, n.º 6, pp. 428–441.
- Knopman, DS, DeKosky, ST, Cummings, JL, Chui, H, Corey-Bloom, J, Relkin, N, Small, GW, Millar, B & Stevens, JC 2001, 'Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, vol. 56, n.º 9, pp. 1143–1153.

- Knott, V, Labelle, A, Jones, B & Mahoney, C 2001a, 'Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment', *Schizophrenia Research*, vol. 50, n.º 1–2, pp. 41–53.
- Knott, V, Mahoney, C, Kennedy, S & Evans, K 2001b, 'EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 106, n.º 2, pp. 123–140.
- Knyazev, GG, Slobodskaya, HR, Safronova, MV, Sorokin, OV, Goodman, R & Wilson, GD 2003, 'Personality, psychopathology and brain oscillations', *Personality and Individual Differences*, vol. 35, n.º 6, pp. 1131–1349.
- Kukowski, B 2001, *Diagnóstico diferencial de síntomas neurológicos*, Masson, Barcelona.
- Kulish, V, Sourin, A & Sourina, O 2006, 'Human electroencephalograms seen as fractal time series: Mathematical analysis and visualization', *Computers in Biology and Medicine*, vol. 36, n.º 3, pp. 291–302.
- Lachaux, J-P, Chavez, M & Lutz, A 2003, 'A simple measure of correlation across time, frequency and space between continuous brain signals', *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 123, n.º 2, pp. 175–188.
- Leiberg, S, Lutzenberger, W & Kaiser, J 2006, 'Effects of memory load on cortical oscillatory activity during auditory pattern working memory', *Brain Research*, vol. 1120, n.º 1, pp. 131–140.
- Leuchter, AF, Cook, IA, Newton, TF, Dunkin, J, Walter, DO, Rosenberg-Thompson, S, Lachenbruch, PA & Weiner, H 1993, 'Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 87, n.º 6, pp 385–393.
- Li, C & Zheng, C 1993, 'QRS detection by wavelet transform', *Proceedings of the 15th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 1993)*, San Diego, EE.UU., pp. 330–331.
- Li, T-H & Oh, H-S 2002, 'Wavelet Spectrum and Its Characterization Property for Random Processes', *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 48, n.º 11, pp. 2922–2937.
- Lin, ZY & Chen, JDZ 1994, 'Time-frequency representation of the electrogastrogram – Application of the exponential distribution', *IEEE Transactions on Biomedical*

- Engineering*, vol. 41, n.º 3, pp. 267–275.
- Lin, F-H, Witzel, T, Hämäläinen, MS, Dale, AM, Belliveau, JW & Stufflebeam, SM 2004, ‘Spectral spatiotemporal imaging of cortical oscillations and interactions in the human brain’, *NeuroImage*, vol. 23, n.º 2, pp. 582–595.
- Lobo, A, Ezquerro, J, Gómez Burgada, F, Sala, JM & Seva Díaz, A 1979, ‘Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)’, *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, vol. 7, n.º 3, pp. 189–202.
- Maestú, F, Fernández, A, Simos, PG, Gil-Gregorio, P, Amo, C, Rodríguez, R, Aráosla, J & Ortiz, T 2001, ‘Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer’s disease’, *Neuroreport*, vol. 12, n.º 18, pp. 3917–3922.
- Maestú, C, Gómez-Utrero, E, Piñeiro, R & Sola, RG 1999, ‘Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia’, *Revista de Neurología*, vol. 28, n.º 11, pp. 1077–1090.
- Mäkelä, JP, Salmelin, R, Hokkanen, L, Launes, J & Hari, R 1998a, ‘Neuromagnetic sequelae of herpes simplex encephalitis’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 3, pp. 251–258.
- Mäkelä, JP, Salmelin, R, Kotila, M, Salonen, O, Laaksonen, R, Hokkanen, L & Hari, R 1998b, ‘Modification of neuromagnetic cortical signals by thalamic infarctions’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 5, pp. 433–443.
- Mäkinen, VT, May, PJC & Tintinen, H 2005, ‘The use of stationarity and nonstationarity in the detection and analysis of neural oscillations’, *NeuroImage*, vol. 28, n.º 2, pp. 389–400.
- Malik, M, Kulakowski, P, Hnatkova, K, Staunton, A & Camm, AJ 1994, ‘Spectral turbulence analysis versus time-domain analysis of the signal-averaged ECG in survivors of acute myocardial infarction’, *Journal of Electrocardiology*, vol. 33, supl. 1, pp. 227–232.
- Mallat, S 1999, *A Wavelet Tour of Signal Processing*, 2ª edn. Academic Press, San Diego.
- Mapelli, F, Pezzano, R & Lancini, R 2004, ‘Robust audio fingerprinting for song identification’, *Proceedings of the 12th European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2004)*, Viena, Austria, pp. 2095–2098.
- Margenau, H & Hill, RN 1961, ‘Correlation between measurements in quantum theory’,

- Progress of Theoretical Physics*, vol. 26, n.º 5, pp. 722–738.
- Marozeau, J, de Cheveigné, A, McAdams, S & Winsberg, S 2003, ‘The dependency of timbre on fundamental frequency’, *Journal of Acoustical Society of America*, vol. 114, n.º 5, pp. 2946–2957.
- Martí, J 1988, ‘Medidas en el sistema nervioso y muscular’, en J Mompín (ed.), *Introducción a la Bioingeniería*, Marcombo Boixareu, Barcelona, pp. 103–116.
- Martin, MT, Plastino, AR & Plastino, A 2000, ‘Tsallis-like information measures and the analysis of complex signals’, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 275, n.º 1–2, pp. 262–271.
- Matousek, M, Brunovsky, M, Edman, A & Tallin, A 2001, ‘EEG abnormalities in dementia reflect the parietal lobe syndrome’, *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, n.º 6, pp. 1001–1005.
- Maurer, K & Dierks, T 1992, ‘Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials’, *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, vol. 139, pp. 40–46.
- Mayeux, R 2003, ‘Epidemiology of neurodegeneration’, *Annual Review of Neuroscience*, vol. 26, pp. 81–104.
- Mazza, M, Tedeschi, W, de Pinho, M & Neves, U 2002, ‘Tsallis information measure applied to the analysis of EEG signals in a model of the somatosensory system’, *Neurocomputing*, vol. 44, n.º 6, pp. 915–921.
- McClellan, S & Gibson, JD 1997, ‘Variable-rate CELP based on subband flatness’, *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*, vol. 5, n.º 2, pp. 120–130.
- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D & Stadlan, EM 1984, ‘Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer’s disease’, *Neurology*, vol. 34, n.º 7, pp. 939–944.
- McNab, F, Rippon, G, Hillebrand, A, Singh, KD & Swithenby, SJ 2007, ‘Semantic and phonological task-set priming and stimulus processing investigated using magnetoencephalography (MEG)’, *Neuropsychologia*, vol. 45, n.º 5, pp. 1041–1054.

- Mierswa, I & Morik, K 2005, 'Automatic feature extraction for classifying audio data', *Machine Learning*, vol. 58, n.º 2–3, pp. 127–149.
- Mitra, PP & Maniar, H 2006, 'Concentration maximization and local basis expansions (LBEX) for linear inverse problems', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, n.º 9, pp. 1775–1782.
- Miyashita, T, Ogawa, K, Itoh, H, Arai, Y, Ashidagawa, M, Uchiyama, M, Koide, Y, Andoh, T & Yamada, Y 2003, 'Spectral analyses of electroencephalography and heart rate variability during sleep in normal subjects', *Autonomic Neuroscience*, vol. 103, n.º 1–2, pp. 114–120.
- Möller, HJ & Graeber, MB 1998, 'The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections', *European Archives in Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 248, n.º 3, pp. 111–122.
- Moretti, DV, Babiloni, C, Binetti, G, Caseta, E, Dal Forno, G, Ferreric, F, Ferri, R, Lanuza, B, Miniussi, C, Nobili, F, Rodríguez, G, Salinari, S & Rossini, PM 2004, 'Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 2, pp. 299–308.
- Moretti, DV, Miniussi, C, Frisoni, GB, Geroldi, C, Zanetti, O, Binetti, G & Rossini, PM 2007a, 'Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, n.º 12, pp. 2716–2729.
- Moretti, DV, Miniussi, C, Frisoni, G, Zanetti, O, Binetti, G, Geroldi, C, Galluzzi, S & Rossini, PM 2007b, 'Vascular damage and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, n.º 8, pp. 1866–1876.
- Moyal, JE 1949, 'Quantum mechanics as a statistical theory', *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 45, pp. 99–124.
- Mueller, I 2007, *A history of thermodynamics*, Springer, New York.
- Nagamine, T, Kajola, M, Salmelin, R, Shibasaki, H & Hari, R 1996, 'Movement-related slow cortical magnetic fields and changes of spontaneous MEG- and EEG-brain rhythms', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 99, n.º 3, pp. 274–286.
- Nayak, A, Roy, RJ & Sharma, A 1994, 'Time-frequency spectral representation of the EEG as

- an aid in the detection of depth of anesthesia', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 22, n.º 5, pp. 501–513.
- Nikulin, VV, Nikulina, AV, Yamashita, H, Rossi, EM & Kähkönen, S 2005, 'Effects of alcohol on spontaneous neuronal oscillations: A combined magnetoencephalography and electroencephalography study', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 29, n.º 5, pp. 687–693.
- Nissen, C, Feige, B, König, A, Voderholzer, U, Berger, M & Riemann, D 2001, 'Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression', *Journal of Psychiatric Research*, vol. 35, n.º 3, pp. 155–163.
- Noback, CR, Strominger, NL & Demarest, RJ 1993, *El sistema nervioso: introducción y repaso*, 2ª edn. Interamericana McGraw-Hill, México. (Traducción de la 4ª edición original en inglés)
- Nogami, A, Naito, S, Oshima, S, Taniguchi, K, Aonuma, K, Iesaka, Y, Hiroe, M & Hiraoka, M 1998, 'Time-domain and spectral turbulence analyses of the signal-averaged electrocardiogram have different predictive values for sustained ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction', *International Journal of Cardiology*, vol. 67, n.º 1, 65–74.
- Norton, JD, Eswaran, H, Lowery, CL, Wilson, JD, Murphy, P & Preissl, H 2004, 'A simple wavelet-based test for evoked responses', *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 138, n.º 1–2, pp. 157–164.
- Nunez, PL, Wingeier, BM & Silberstein, RB 2001, 'Spatial-Temporal structures of human alpha rhythms: Microcurrents sources, multiscale elements, and global binding of local networks', *Human Brain Mapping*, vol. 13, n.º 3, pp. 125–164.
- Omlor, W, Patino, L, Hepp-Reymond, M-C & Kristeva, R 2007, 'Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output', *NeuroImage*, vol. 34, n.º 3, pp. 1191–1198.
- Oppenheim, AV & Schaffer, RW 1989, *Discrete-Time Signal Processing*, Prentice-Hall, London.
- Osipova, D, Ahveninen, J, Jensen, O, Ylikoski, A & Pekkonen, E 2005, 'Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease', *NeuroImage*, vol. 27, n.º 4, pp. 835–841.

- Osipova, D, Ahveninen, J, Kaakkola, S, Jääskeläinen, IP, Huttunen, J & Pekkonen, E 2003, 'Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n.º 10, pp. 1902–1907.
- Osipova, D, Pekkonen, E & Ahveninen, J 2006a, 'Enhanced magnetic auditory steady-state response in early Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 9, pp. 1990–1995.
- Osipova, D, Rantanen, K, Ahveninen, J, Ylikoski, R, Paola, O, Strandberg, T & Pekkonen, E 2006b, 'Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment', *Neuroscience Letters*, vol. 405, n.º 1–2, pp. 57–61.
- Page, CH 1952, 'Instantaneous power spectra', *Journal of Applied Physics*, vol. 23, n.º 1, pp. 103–106.
- Parra, J & Lopes da Silva, FH 2001, 'Bases neurofisiológicas de la electroencefalografía y magnetoencefalografía', en A Gil-Nagel, J Parra, J Iriarte & AM Kanner (eds.), *Manual de electroencefalografía*, McGraw-Hill Interamericana, Madrid, pp. 1–17.
- Pekkonen, E, Jääskeläinen IP, Hietanen, M, Huottilainen, M, Näätänen, R, Ilmoniemi, RJ & Erkinjuntti, T 1999, 'Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.º 11, pp. 1942–1947.
- Pekkonen, E, Jääskeläinen IP, Kaakkola, S & Ahveninen, J 2005, 'Cholinergic modulation of preattentive auditory processing in aging', *NeuroImage*, vol. 27, n.º 2, pp. 387–392.
- Penttilä, M, Partanen, JV, Soininen, H & Riekkinen, PJ 1985, 'Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 60, n.º 1, pp. 1–6.
- Percival, DB 1995, 'On estimation of the wavelet variance', *Biometrika*, vol. 82, n.º 3, pp. 619–631.
- Percival, DB & Walden, AT 2000, *Wavelet methods for time series analysis*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG & Kokmen, E 1999, 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome', *Archives of Neurology*, vol. 56, n.º 3, 303–308.
- Petrosian, AA, Prokhorov, DV, Lajara-Nanson, W & Schiffer, RB 2001, 'Recurrent neural

- network-based approach for early recognition of Alzheimer's disease in EEG', *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, n.º 8, pp. 1378–1387.
- Pin, JC, Neau, JP, Paquereau, J, Rostykus, C, Guehl, D, Aubert, I, Marillaud, A & Gil, R 1992, 'Comparative study by computerized EEG of dementia of the Alzheimer type and Parkinson's disease with dementia', *Clinical Neurophysiology*, vol. 22, n.º 4, pp. 301–312.
- Placidi, F, Tombini, M, Romigi, A, Bianchi, L, Izzi, F, Sperli, F, Mattia, D, Cervellino, A & Marciani, MG 2004, 'Topiramate: effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy', *Epilepsy Research*, vol. 58, n.º 1, pp. 43–52.
- Polikar, R, Keinert, F & Greer, MH 2001, 'Wavelet analysis of ERPs for early diagnosis of Alzheimer's disease', en A Petrosian & FG Meyer (eds.), *Wavelets in Signal and Image Analysis, From Theory to Practice*, Kluwer Academic Publishers, Boston, pp. 453–478.
- Polikar, R, Topalis, A, Green, D, Kounios, J & Clark, CM 2007, 'Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease', *Computers in Biology and Medicine*, vol. 37, n.º 4, pp. 542–558.
- Pollock, V, Schneider, L & Lyness, S 1990, 'EEG amplitudes in healthy, late-middle-aged and elderly adults: normality of the distributions and correlations with age', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 4, n.º 5, pp. 276–288.
- Powell, GE & Percival, IC 1979, 'A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of Hamiltonian systems', *Journal of Physics A: Mathematical and General*, vol. 12, n.º 11, 2053–2071.
- Poza, J, Abásolo, D, Gómez, C, Sánchez, CI & López, M 2005a, 'Análisis del electroencefalograma con la transformada wavelet discreta. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer', *Libro de resúmenes del XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio (URSI 2005)*, Gandía, España, pp. 179.
- Poza, J, Caminal, P, Vallverdú, M, Hornero, R, Romero, S & Barbanj, M 2007a, 'Study of the EEG changes during the combined ingestion of alcohol and H1-antihistamines by using the wavelet transform', *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 23–26.

- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, & Escudero, J 2007b, 'Analysis of spontaneous MEG activity in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies', *Proceedings of the 29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE EMBC 2007)*, Lyon, Francia, pp. 6179–6182.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & García, M 2007c, 'Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease', *Medical Engineering & Physics*, vol. 29, n.º 10, pp. 1073–1083.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Mayo, A 2008a, 'Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 90, n.º 2, pp. 137–147.
- Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A & Sánchez, CI 2008b 'Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 36, n.º 1, pp. 141–152.
- Poza, J, Hornero, R, Espino, P & Abásolo, D 2006, 'Análisis del EEG mediante la entropía wavelet para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2006)*, Pamplona, España, pp. 531–534.
- Poza, J, Hornero, R, Espino, P, Abásolo, D & Sánchez, CI 2004, 'Análisis de electroencefalogramas mediante wavelets y redes neuronales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2004)*, Santiago de Compostela, España, pp. 163–166.
- Poza, J, Hornero, R, Fernández, A, Mayo, A, Abásolo, D & López, M 2005b, 'Estudio de frecuencias características en señales MEG para la ayuda en la detección de la enfermedad de Alzheimer', *Libro de Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2005)*, Madrid, España, pp. 3–6.
- Prinz, PN & Vitiell, MV 1989, 'Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 73, n.º 5, pp. 427–432.
- Pucci, E, Belardinelli, N, Cacchiò, G, Signorino, M & Angeleri, F 1999, 'EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.º 4, pp. 621–631.

- Pucci, E, Cacchiò, G, Angeloni, R, Belardinelli, N, Nolfè, G, Signorino, M & Angeleri, F 1998, 'EEG spectral analysis in Alzheimer's disease and different degenerative dementias', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, vol. 26, n.° 3, pp. 283–297.
- Pulvermüller, F, Eulitz, C, Pantev, C, Mohr, B, Feige, B, Lutzenberger, W, Elbert, T & Birbaumer, N 1996, 'High-frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 98, n.° 1, pp. 76–85.
- Rae-Grant, A, Blume, W, Lau, C, Hachinski, VC, Fisman, M & Merskey, H 1987, 'The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia. A sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data', *Archives of Neurology*, vol. 44, n.° 1, pp. 50–54.
- Rabiner, LR & Schaffer, RW 1978, *Digital Processing of Speech Signals*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- Rajna, P, Csibri, E, Pal, I & Szelenberger, W 2003, 'Task related difference EEG spectrum – a new diagnostic method for neuropsychiatric disorders', *Medical Hypotheses*, vol. 61, n.° 3, pp. 390–397.
- Ramalingam, A & Krishnan, S 2006, 'Gaussian mixture modeling of Short-Time Fourier Transform features for audio fingerprinting', *IEEE Transactions on Information Forensics and Security*, vol. 1, n.° 4, pp. 457–463.
- Rampp, S & Stefan, H 2007, 'On the opposition of EEG and MEG (Editorial)', *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, n.° 8, pp. 1658–1659.
- Reisberg, B 1988, 'Functional assessment staging (FAST)', *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 24, n.° 4, pp. 653–659.
- Reite, M, Zimmerman, JE, Edrich, J & Zimmerman, J 1976, 'The human magnetoencephalogram: some EEG and related correlations', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 40, n.° 1, pp. 59-66.
- Rényi, A 1961, 'On measures of information and entropy', *Proceedings of the 4th Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics and Probability*, Berkeley, EE.UU., pp. 547–561.
- Rényi, A 1970, *Probability theory*, North-Holland, Amsterdam.
- Rihaczek, W 1968, 'Signal energy distribution in time and frequency', *IEEE Transactions on*

- Information Theory*, vol. 14, n.° 3, pp. 369–374.
- Rioul, O & Vetterli, M 1991, ‘Wavelets and Signal Processing’, *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 8, n.° 4, pp. 14–38.
- Rodríguez, G, Copello, F, Vitali, P, Perego, G & Nobili, F 1999, ‘EEG spectral profile to stage Alzheimer’s disease’, *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.° 10, pp. 1831–1837.
- Rong, F & Contreras-Vidal, JL 2006, ‘Magnetoencephalographic artifact identification and automatic removal based on independent component analysis and categorization approaches’, *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 157, n.° 2, pp. 337–354.
- Rosso, OA, Martin, MT, Figliola, A, Keller, K & Plastino, A 2006, ‘EEG analysis using wavelet-based information tools’, *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 153, n.° 2, pp. 163–182.
- Rosso, OA, Martin, MT & Plastino, A 2002, ‘Brain electrical activity analysis using wavelet-based informational tools’, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 313, n.° 3–4, pp. 587–608.
- Rosor, M 2001, ‘Alzheimer’s disease’, en M Donaghy (ed.), *Brain’s Diseases of the Nervous System*, University Press, Oxford, pp. 750–754.
- Rudrauf, D, Douiri, A, Kovach, C, Lachaux, J-P, Cosmelli, D, Chavez, M, Adam, C, Renault, B, Martinerie, J & Le Van Quyen, M 2006, ‘Frequency flows and the time-frequency dynamics of multivariate phase synchronization in brain signals’, *NeuroImage*, vol. 31, n.° 1, pp. 209–227.
- Sachs, G, Anderer, P, Dantendorfer, K & Saletu, B 2004, ‘EEG mapping in patients with social phobia’, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 131, n.° 3, pp. 237–247.
- Sakuma, K, Sekihara, K & Hashimoto, I 1999, ‘Neural source estimation from a time-frequency component of somatic evoked high-frequency magnetic oscillations to posterior tibial nerve stimulation’, *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.° 9, pp. 1585–1588.
- Saletu, M, Anderer, O, Saletu, B, Lindeck-Pozza, L, Hauer, C & Saletu-Zyhlarz, G 2002, ‘EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls’, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 115, n.° 1–2, pp. 49–61.
- Salmelin, R & Hari, R 1994a, ‘Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy

- adults', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 91, n.º 4, pp. 237–248.
- Salmelin, R & Hari, R 1994b, 'Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement', *Neuroscience*, vol. 60, n.º 2, pp. 537–550.
- Schiff, SJ & Milton, JG 1993, 'Wavelet transforms for electroencephalographic spike and seizure detection', *Proceeding of the SPIE International Society for Optical Engineering*, vol. 2036, pp. 50–56.
- Schreiber, T 1997, 'Detecting and analyzing nonstationarity in a time series using nonlinear cross predictions', *Physical Review Letters*, vol. 78, n.º 5, pp. 843–846.
- Schreiter-Gasser, U, Gasser, T & Ziegler, P 1993, 'Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 86, n.º 1, pp. 15–22.
- Schwender, D, Dauderer, M, Mulzer, S, Klasing, S, Finsterer, U & Peter, K 1996, 'Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol', *British Journal of Anaesthesia*, vol. 77, n.º 2, pp. 179–184.
- Serroukh, A, Walden, AT & Percival, DB 2000, 'Statistical properties and uses of the wavelet variance estimator for the scale analysis of time series', *Journal of the American Statistical Association*, vol. 95, n.º 449, 184–196.
- Shahin, AJ, Roberts, LE, Miller, LM, McDonald, KL & Alain, C 2007, 'Sensitivity of EEG and MEG to the N1 and P2 Auditory Evoked Responses Modulated by Spectral Complexity of Sounds', *Brain Topography*, vol. 20, n.º 2, pp. 55–61.
- Shannon, CE 1948, 'A Mathematical Theory of Communication', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, n.º 7/10, pp. 379–423, 623–655.
- Shannon, CE & Weaver, W 1949, *The Mathematical Theory of Communication*, University of Illinois Press, Urbana.
- Signorino, M, Pucci, E, Belardinelli, N, Nolle, G & Angeleri, F 1995, 'EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 94, n.º 5, pp. 313–325.
- Simón, O 1983, *Electroencefalografía. Introducción y atlas*, Salvat, Barcelona.

- Simon, NR, Manshanden, I & Lopes da Silva, FH 2000, 'A MEG study of sleep', *Brain Research*, vol. 860, n.º 1–2, pp. 64–76.
- Sleigh, JW, Steyn-Ross, DA, Grant, C & Ludbrook, G 2004, 'Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment', *Physiological Measurement*, vol. 25, n.º 4, pp. 921–934.
- Sneddon, R, Shankle, WR, Hara, J, Rodriguez, A, Hoffman, D & Saha, U 2005, 'EEG detection of early Alzheimer's disease using psychophysical tasks', *Clinical EEG and Neuroscience*, vol. 36, n.º 3, pp. 141–50.
- Soininen, H, Partanen, J, Helkala, E-L & Riekkinen, PJ 1982, 'EEG findings in senile dementia and normal aging', *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 65, n.º 1, pp. 59–70.
- Soininen, H, Partanen, J, Laulumaa, V, Helkala, E-L, Laakso, M & Riekkinen, PJ 1989, 'Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 72, n.º 2, pp. 290–297.
- Soininen, H & Riekkinen, PJ 1992, 'EEG in diagnostics and follow-up of Alzheimer's disease', *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 61, pp. 36–39.
- Sparks, DL, Scheff, SW, Hunsaker III, JC, Liu, H, Landers, T & Gross, DR 1994, 'Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol', *Experimental Neurology*, vol. 126, no. 1, pp. 88–94,
- Stafford, PJ & Vincent, R 1997, 'Spectrotemporal and spectral turbulence analysis of the signal-averaged P wave in paroxysmal atrial fibrillation', *Journal of Electrocardiology*, vol. 30, n.º 2, pp. 79–86.
- Stam, CJ 2005, 'Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 10, pp. 2266–2301.
- Stam, CJ, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JP, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P, 2006 'Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease', *NeuroImage*, vol. 32, n.º 3, pp. 1335–1344.
- Stam, CJ, van Cappellen van Walsum, AM, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, de Munck, JC, Scheltens, Ph & van Dijk, BW 2002, 'Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band', *Journal of*

- Clinical Neurophysiology*, vol. 19, n.º 6, pp. 562–574.
- Sternickel, K & Braginski, AI 2006, ‘Biomagnetism using SQUIDs: status and perspectives’, *Superconductor Science and Technology*, vol. 19, n.º 3, pp. S160–S171.
- Streletz, LJ, Reyes, PF, Zalewska, M, Katz, L & Fariello, RG 1990, ‘Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer’s type and Huntington’s disease’, *Neurobiology of Aging*, vol. 11, n.º 1, pp. 15–20.
- Taboada, O 2006, ‘Farmacoterapia en la enfermedad de Alzheimer. Diez años después’, *Informaciones Psiquiátricas*, vol. 184, pp. 111–118.
- Tecchio, F, Porcaro, C, Zappasodi, F, Pesenti, A, Ercolani, M & Rossini, PM 2006a, ‘Cortical short-term fatigue effects assessed via rhythmic brain–muscle coherence’, *Experimental Brain Research*, vol. 174, n.º 1, pp. 144–151.
- Tecchio, F, Zappasodi, F, Pasqualetti, P, Tombini, M, Salustri, C, Oliviero, A, Pizzella, V, Vernieri, F & Rossini, PM 2005, ‘Rhythmic brain activity at rest from rolandic areas in acute mono-hemispheric stroke: A magnetoencephalographic study’, *NeuroImage*, vol. 28, n.º 1, pp. 72–83.
- Tecchio, F, Zappasodi, F, Tombini, M, Oliviero, A, Pasqualetti, P, Vernieri, F, Ercolani, M, Pizzella, V & Rossini, PM 2006b, ‘Brain plasticity in recovery from stroke: An MEG assessment’, *NeuroImage*, vol. 32, n.º 3, pp. 1326–1334.
- Teplan, M, Krakovská, A & Štolc, S 2006, ‘EEG responses to long-term audio–visual stimulation’, *International Journal of Psychophysiology*, vol. 59, n.º 2, pp. 81–90.
- Tesche, CD, Uusitalo, MA, Ilmoniemi, RJ & Kajola, MJ 1995, ‘Characterizing the local oscillatory content of spontaneous cortical activity during mental imagery’, *Cognitive Brain Research*, vol. 2, n.º 4, pp. 243–249.
- Thakor, NV 1993, ‘Multiresolution wavelet analysis of evoked potentials’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, n.º 11, pp. 1085–1093.
- Thomeer, EG, Stam, CJ & van Woerkom, T 1994, ‘EEG changes during mental activation’, *Clinical Electroencephalography*, vol. 25, n.º 3, pp. 94–98.
- Thomsen, CE, Rosenfalck, A & Christensen, KN 1991, ‘Assessment of anaesthetic depth by clustering analysis and autoregressive modelling of electroencephalograms’, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 34, n.º 2–3, pp. 125–138.

- Timmer, J 1998, 'Power of surrogate data testing with respect to nonstationarity', *Physical Review E*, vol. 58, n.º 4, pp. 5153–5156.
- Tolosa, E & Alom, J 1990, *Enfermedad de Alzheimer*, Doyma, Barcelona.
- Toma, K, Terada, K, Yazawa, S, Ikeda, A, Nagamine, T & Shibasaki, H 1997, 'Changes of magnetoencephalographic (MEG) rhythms associated with voluntary muscle relaxation and contraction', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 103, n.º 1, p. 155.
- Tong, S, Berezianos, A, Malhotra, A, Zhu, Y & Thakor, N 2003, 'Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic-ischemic brain injury', *Physics Letters A*, vol. 314, n.º 5–6, pp. 354–361.
- Tong, S, Berezianos, A, Paul, J, Zhu, Y & Thakor, N 2002, 'Nonextensive entropy measure of EEG following brain injury from cardiac arrest', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 305, n.º 3–4, pp. 619–628.
- Tonner, PH & Bein, B 2006, 'Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc.', *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 20, n.º 1, 147–159.
- Torres, M & Gamero, L 2000, 'Relative complexity changes in time series using information measures', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 286, n.º 3–4, pp. 457–473.
- Tsallis, C 1988, 'Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics', *Journal of Statistical Physics*, vol. 52, n.º 1–2, pp. 479–487.
- Tsallis, C 1998, 'Generalized entropy-based criterion for consistent testing', *Physical Review E*, vol. 58, n.º 2, pp. 1442–1445.
- van Cappellen van Walsum, A-M, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, van Dijk, BW, Know, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ 2003, 'A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n.º 6, pp. 1034–1040.
- van de Velde, M, van Erp, G & Cluitmans, PJM 1998, 'Detection of muscle artefact in the normal human awake EEG', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 107, n.º 2, pp. 149–158.
- Vanni, S, Portin, K, Virsu, V & Hari, R 1999, 'Mu rhythm modulation during changes of visual

- percepts', *Neuroscience*, vol. 91, n.º 1, pp. 21–31.
- Vázquez, R, Caref, EB, Torres, F, Reina, M, Guerrero, JA & El-Sherif, N 2000, 'Reproducibility of time-domain and three different frequency-domain techniques for the analysis of the signal-averaged electrocardiogram', *Journal of Electrocardiology*, vol. 33, n.º 2, pp. 99–105.
- Vellas, B, Andrieu, S, Sampaio, C & Wilcock, G 2007, 'Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus', *The Lancet Neurology*, vol. 6, n.º 1, pp. 56–62.
- Ville, J 1948, 'Théorie et applications de la notion de signal analytique', *Cables et Transmission*, vol. 2, n.º 1, pp. 61–74.
- von Neumann, J 1991, *Fundamentos matemáticos de la mecánica cuántica*, 2ª edn. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid. (Traducción de la edición original en alemán)
- von Sachs, R & Neumann, M 2000, 'A wavelet-based test for stationarity', *Journal of Time Series Analysis*, vol. 21, n.º 5, pp. 597–613.
- Vrba, J & Robinson, SE 2001, 'Signal Processing in Magnetoencephalography', *Methods*, vol. 25, n.º 2, pp. 249–271.
- Walla, P, Püregger, E, Lehrner, J, Mayer, D, Deecke, L & Dal Bianco, P 2005, 'Depth of word processing in Alzheimer patients and normal controls: a magnetoencephalographic (MEG) study', *Journal of Neural Transmission*, vol. 112, n.º 5, pp. 713–730.
- Wei, J, Zhao, L, Yan, G, Duan, R & Li, D 1998, 'The temporal and spatial features of event-related EEG spectral changes in 4 mental conditions', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, n.º 5, pp. 416–423.
- Welch, PD 1967, 'The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms', *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics*, vol. 15, n.º 2, pp. 70–73.
- Wennberg, A & Zetterberg, L 1971, 'Application of a computer-based model for EEG analysis', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 31, n.º 5, pp. 457–468.
- Wigner, EP 1932, 'On the quantum correction for thermodynamic equilibrium', *Physical Review*, vol. 40, n.º 5, pp. 749–759.

- Williams, WJ, Brown, ML & Hero, O 1991, 'Uncertainty, information, and time-frequency distributions', *Proceedings of the SPIE International Society for Optical Engineering*, vol. 1566, pp. 144–156.
- Williams, WJ & Jeong, J 1991, *Time-Frequency Signal Analysis – Methods and Applications*, Longman, Cheshire, pp. 878–881.
- Williams, WJ, Zaveri, HP & Sackellares, JC 1995, 'Time-frequency analysis of electrophysiological signals in epilepsy', *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol. 14, n.º 2, 133–143.
- Williamson, PC, Kutcher, SP, Cooper, PW, Snow, WG, Szalai, JP, Kaye, H, Morrison, SL, Willinsky, RA & Mamelak, M 1989, 'Psychological, topographic EEG, and CT scan correlates of frontal lobe function in schizophrenia', *Psychiatry Research*, vol. 29, n.º 2, pp. 137–149.
- Wilson, TW, Rojas, DC, Reite, ML, Teale, PD & Rogers, SJ 2007, 'Children and Adolescents with Autism Exhibit Reduced MEG Steady-State Gamma Responses', *Biological Psychiatry*, vol. 62, n.º 3, pp. 192–197.
- Wolter, S, Friedel, C, Böhler, K, Hartmann, U, Kox, WJ & Hensel, M 2006, 'Presence of 14 Hz spindle oscillations in the human EEG during deep anesthesia', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 1, pp. 31–48.
- Wood, JC & Barry, DT 1996, 'Time-frequency analysis of skeletal muscle and cardiac vibrations', *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, n.º 9, pp. 1281–1294.
- Wood, JC, Buda, AJ & Barry, DT 1992, 'Time-frequency transforms: A new approach to first heart sound frequency analysis', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 39, n.º 7, pp. 730–740.
- Xiang, J, Wang, Y, Xiao, Z, Balioussis, C, Zhu, H, Holowka, S, Sharma, R, Hunjan, A, Otsubo, H & Chiang, S 2007, 'Volumetric localization of epileptic activity using wavelet-based synthetic aperture magnetometry', *International Congress Series*, vol. 1300, pp. 697–700.
- Yagy, T, Wackermann, J, Shigeta, M, Jelic, V, Kinoshita, T, Kochi, K, Julin, P, Almkvist, O, Wahlund, LO, Kondakor, I & Lehmann, D 1997, 'Global dimensional complexity of multichannel EEG in mild Alzheimer's disease and age-matched cohorts', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 8, n.º 6, pp. 343–347.

- Yamagishi, N, Callan, DE, Goda, N, Anderson, SJ, Yoshida, Y & Kawato, M 2003, 'Attentional modulation of oscillatory activity in human visual cortex', *NeuroImage*, vol. 20, n.º 1, pp. 98-113.
- Yordanova, J, Kolev, V, Rosso, OA, Schürmann, M, Sakowitz, OW, Özgören, M & Basar, E 2002, 'Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance', *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 117, n.º 1, pp. 99-109.
- Zappasodi, F, Tombini, M, Milazzo, D, Rossini, PM & Tecchio, F 2007, 'Delta dipole density and strength in acute monohemispheric stroke', *Neuroscience Letters*, vol. 416, n.º 3, pp. 310-314.
- Zaveri, HP, Williams, WJ, Iasemidis, LD & Sackellares, JC 1992, 'Time-frequency representations of electrocorticograms in temporal lobe epilepsy', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 39, n.º 5, pp. 502-509.
- Zhao, Y, Atlas, LE & Marks, RJ 1990, 'The use of coneshaped kernels for generalized time-frequency representations of nonstationary signals', *IEEE Transactions on Acoustics, Speech and Signal Processing*, vol. 38, n.º 7, pp. 1084-1091.