



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN

EN TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES

### **Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer**

Autor:

**D. Alejandro Bachiller Matarranz**

Tutor:

**Dr. D. Jesús Poza Crespo**

**Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

Valladolid, 13 de Septiembre de 2012



---

**TÍTULO:** **Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer**

**AUTOR:** **D. Alejandro Bachiller Matarranz**

**TUTOR:** **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

**TUTOR:** **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

**DEPARTAMENTO:** **Teoría de la Señal y las Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

---

**TRIBUNAL**

---

**PRESIDENTE:** **Dr. D. Miguel López Coronado**

**VOCAL:** **Dr. D. María García Gadañón**

**SECRETARIO** **Dr. D. Francisco Javier Díaz Pernas**

---

**FECHA:** **13 de Septiembre de 2012**

**CALIFICACIÓN:**

---



## Resumen de TFM

En este Trabajo Fin de Máster se ha estudiado la actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea en 32 pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y en 25 sujetos de control de edad avanzada, utilizando métodos espectrales de procesamiento de señal. El objetivo de este estudio es determinar si la conectividad cerebral en los registros EEG presenta diferencias entre los enfermos y los controles.

La EA es el tipo de demencia más común en los países occidentales. El incremento de la esperanza de vida ha supuesto un aumento de la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento. Aunque el diagnóstico definitivo de la EA sólo se consigue tras realizar un estudio histológico de muestras cerebrales. Actualmente en la práctica clínica la enfermedad es diagnosticada por exclusión de otros tipos de demencia, utilizando varios métodos como tests neurológicos o técnicas de neuroimagen. 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 EEG puede revelar las carencias funcionales y estructurales asociadas con la EA. La actividad EEG espontánea ha sido analizada en numerosos estudios. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que esta demencia produce una lentificación de los ritmos cerebrales, junto con una pérdida en la conectividad funcional del cerebro y una reducción en la complejidad de las señales. A pesar de ello, el valor diagnóstico del EEG es limitado.

En el presente estudio se han analizado las características espectrales de la EA, realizando medidas de similitud entre la actividad EEG en los distintos sensores, para ello se han realizado medidas de la distancia espectral. Dado que los registros de la actividad electromagnética cerebral no son estacionarios, se ha utilizado una representación tiempo-frecuencia, capaz de reflejar la variación en el tiempo de las propiedades espectrales. A partir de las medidas de distancia obtenidas se ha realizado un análisis de conectividad EEG, partiendo de la hipótesis de que un incremento de la distancia, o una disminución de la similitud sugieren un decremento de la conectividad entre las neuronas corticales. Los resultados obtenidos muestran un aumento de la regularidad en la región fronto-polar ( $p=0,0010$  y un área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)  $AUC=0,7563$ ) y central ( $p=0,0020$ ;  $AUC=0,7413$ ). Además se ha observado como la EA provoca una disminución de la conectividad entre neuronas alejadas entre sí. Se han obtenido las mayores diferencias significativas para los enlaces largos ( $p=0,0103$ ;  $AUC=0,6994$  para el enlace entre las regiones fronto-polar y temporal izquierda y  $p=0,0113$ ;  $AUC=0,6975$  para el enlace entre las regiones central y temporal derecha). Por el contrario, se ha observado un menor impacto de la demencia en la conectividad de neuronas en regiones adyacentes o en una misma región cerebral. Estos resultados han sido contrastados con estudios anteriores y apoyan la hipótesis de que la EA implica una pérdida de conectividad entre las áreas cerebrales funcionales.

En conclusión, los resultados obtenidos muestran la capacidad de las distancias espectrales para caracterizar la similitud en el espectro de registros de EEG, así como las alteraciones en los patrones de conectividad provocados por la EA.

## **Palabras clave**

Enfermedad de Alzheimer, electroencefalograma, desequilibrio, distancia espectral, coherencia, conectividad.

## Abstract

In this work the spontaneous electroencephalographic activity (EEG) has been studied in 32 Alzheimer's Disease (AD) patients and 25 elderly control subjects by means of spectral signal processing techniques. This study aims to determine whether brain connectivity recorded in EEG registers shows differences between patients and control subjects.

AD is the most frequent form of dementia in western countries. Life conditions 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 AD, has also risen. Although a definite confirmation of AD can be only made by examination of brain tissue, nowadays in clinical practice the diagnosis is performed by ruling out other dementia forms by using methods such as neurological tests or neuroimaging techniques. AD is a cortical degenerative dementia affecting the cerebral cortex, so it is likely to modify the electromagnetic activity generated in this brain region. Hence, it is reasonable to consider the analysis of electroencephalographic (EEG) and recordings being able to reveal functional and structural deficits associated with AD. The EEG background activity in AD has been extensively analysed in previous studies. The results obtained suggest that patients suffering from dementia 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.

In this study, spectral features associated to AD have been analysed by taking similarity measurements between activity simultaneously recorded on EEG sensors, through the distance. Given that brain electromagnetic activity recordings are non-stationary signals, a time-frequency distribution which accurately describes time-varying spectrum properties has been used. An EEG connectivity analysis has been carried out using the distance measures, taking as a starting point the hypothesis that a increase in distance or a decrease in resemblance involves a drop in connectivity between cortical areas. The results show that AD increases regularity in fronto-polar region ( $p=0,0010$ ; and an area under ROC (Receiver Operating Characteristic) curve  $AUC=0,7563$ ) and central region ( $p=0,0020$ ;  $AUC=0,7413$ ). In addition, AD elicits a decrease in connectivity in long-range connections between neurons in further brain regions away ( $p=0,0103$ ;  $AUC=0,6994$  the connection between fronto-polar and left temporal areas and  $p=0,0113$ ;  $AUC=0,6975$  between central and right temporal areas). On the contrary the dementia has a lower impact on cells placed in adjacent regions or in the same region. These results, which agree with those reported in previous studies, make it possible to corroborate the hypothesis that elicits a decrease in connectivity between functional brain areas.

To sum up, our findings show the ability of statistical distance to characterise similarity on EEG recordings spectrum as well as its involvement in connectivity patterns alterations caused by AD.

## **Keywords**

Alzheimer's disease, AD, electroencephalogram, EEG, disequilibrium, spectral distance, coherence, connectivity.

## **Agradecimientos**

A mis padres, hermanas y demás familiares por su apoyo incondicional siempre y especialmente este último año.

A Maria por su paciencia y su apoyo en todo momento.

Al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, en especial a los tutores, el Dr. Jesús Poza Crespo y el Dr. Roberto Hornero Sánchez, por confiar en mí para realizar este proyecto y por todo el apoyo ofrecido a lo largo del mismo.

A los compañeros del Máster en Investigación en Tecnologías de la Información y las Comunicaciones por su apoyo y su amistad, especialmente a Laura y Ana.



# Índice general

---

<b>Capítulo 1: Introducción</b> .....	1
1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas .....	2
1.2. Hipótesis y objetivos.....	3
1.3. Metodología empleada.....	4
1.4. Estructura del documento .....	5
<b>Capítulo 2: La enfermedad de Alzheimer</b> .....	7
2.1. Introducción .....	8
2.2. El sistema nervioso .....	8
2.2.1. El encéfalo .....	8
2.2.2. Las neuronas .....	9
2.2.1. Sinapsis .....	9
2.3. Características principales de la EA .....	10
2.3.1. Evolución de la enfermedad .....	11
2.3.2. Fisiología patológica.....	11
2.3.3. Factores de riesgo .....	12
2.3.4. Diagnóstico .....	13
<b>Capítulo 3: Introducción a la electroencefalografía</b> .....	15
3.1. Introducción .....	16
3.2. Breve Historia del electroencefalograma.....	16
3.3. Neurofisiología del electroencefalograma .....	17
3.3.1. Ritmos electroencefalográficos.....	17
3.4. Registro del EEG .....	18
3.5. Alteraciones del EEG en la EA.....	19
<b>Capítulo 4: Sujetos y señales</b> .....	21
4.1. Datos sociodemográficos .....	22
4.2. Características de los registros EEG y preprocesado.....	22
4.3. Rechazo de artefactos .....	22

<b>Capítulo 5: Métodos aplicados</b> .....	25
5.1. Introducción .....	26
5.2. Transformación tiempo-frecuencia .....	26
5.2.1. Estimación de la densidad espectral de potencia (PSD) .....	26
5.2.2. Transformada corta de Fourier .....	28
5.3. Definición de coherencia .....	29
5.4. Parámetros espectrales .....	30
5.4.1. Introducción a los conceptos de distancia, divergencia y entropía .....	30
5.4.1.1. Concepto de distancia .....	31
5.4.1.2. Distancia estadística y divergencia .....	31
5.4.1.2.1. Concepto de f-divergencia .....	31
5.4.1.3. Concepto de entropía .....	32
5.4.1.3.1. Entropía de Shannon .....	33
5.4.1.3.2. Entropía de Tsallis .....	33
5.4.1.3.3. Entropía de Rényi .....	34
5.4.2. Cálculo de las distancias .....	34
5.4.2.1. Distancia Euclídea .....	34
5.4.2.2. Distancia de Wootters .....	35
5.4.2.3. Distancia de Hellinger .....	36
5.4.2.4. Distancia de Kullback-Leiber .....	36
5.4.2.5. Distancia de Jensen .....	38
5.4.2.5.1. Generalización de la divergencia de Jensen .....	41
5.5. Análisis espacial: división en zonas de la cabeza .....	42
5.6. Análisis estadístico .....	44
<b>Capítulo 6: Resultados</b> .....	47
6.1. Introducción .....	48
6.1.1. Consideraciones previas .....	48
6.2. Análisis de la coherencia .....	48
6.2.1. Análisis intra-región .....	49
6.2.2. Análisis inter-región .....	50
6.3. Distancia euclídea .....	52
6.3.1. Medida del desequilibrio .....	52
6.3.1.1. Análisis global del desequilibrio .....	52
6.3.1.2. Agrupación de los canales en regiones .....	53
6.3.2. Análisis intra-región .....	55

6.3.3. Análisis inter-región .....	56
6.4. Distancia de Wootters .....	57
6.4.1. Medida del desequilibrio .....	59
6.4.1.1. Análisis global del desequilibrio .....	59
6.4.1.2. Agrupación de los canales en regiones.....	59
6.4.2. Análisis intra-región .....	60
6.4.3. Análisis inter-región .....	62
6.5. Distancia de Hellinger .....	63
6.5.1. Medida del desequilibrio .....	64
6.5.1.1. Análisis global del desequilibrio .....	64
6.5.1.2. Agrupación de los canales en regiones.....	64
6.5.2. Análisis intra-región .....	65
6.5.3. Análisis inter-región .....	67
6.6. Distancia de Kullback-Leibler .....	68
6.6.1. Selección de los valores de $q$ .....	68
6.6.2. Medida del desequilibrio .....	69
6.6.2.1. Análisis global del desequilibrio .....	69
6.6.2.2. Agrupación de los canales en regiones.....	70
6.6.3. Análisis intra-región .....	73
6.6.4. Análisis inter-región .....	75
6.7. Distancia de Jensen .....	76
6.7.1. Selección de los valores de $q$ .....	76
6.7.2. Medida del desequilibrio .....	80
6.7.2.1. Análisis global del desequilibrio .....	80
6.7.2.2. Agrupación de los canales en regiones.....	81
6.7.3. Análisis intra-región .....	84
6.7.4. Análisis inter-región .....	86
<b>Capítulo 7: Discusión</b> .....	<b>91</b>
7.1. Introducción .....	92
7.2. Análisis del desequilibrio.....	92
7.3. Análisis de la conectividad intra-región .....	94
7.4. Análisis de la conectividad inter-región .....	96

<b>Capítulo 8: Conclusiones</b> .....	99
8.1. Conclusiones .....	100
8.2. Limitaciones y futuras líneas de investigación .....	100
<b>Anexo 1: Glosario de abreviaturas y acrónimos</b> .....	103
<b>Anexo 2: Difusión de resultados</b> .....	105
<b>Bibliografía y referencias</b> .....	107

# Índice de Figuras

---

Figura. 2.1: Vista lateral izquierda del encéfalo, detallándose los distintos lóbulos cerebrales.	10
Figura. 2.2: Imagen de una neurona vista a través de un microscopio óptico (izquierda). Esquema y partes de una neurona (derecha).	10
Figura. 2.3: Placas seniles y ovillos neurofibrilares bajo el microscopio.	11
Figura 3.1. Representación en el tiempo de ejemplos de ondas EEG.	18
Figura 3.2. Disposición de los electrodos en el sistema internacional 10-20. (a) Vista lateral izquierda. (b) Vista superior.	19
Figura 4.1. Respuesta en amplitud del filtro paso banda (0,5-40 Hz) utilizado para procesar los registros EEG.	24
Figura 4.2. Ejemplo de una época artefactuada del sujeto “Alzheimer-09”.	24
Figura 4.3. Ejemplo de una época sin artefactos del sujeto “Alzheimer-09”.	24
Figura 5.1. (a) División del eje temporal. (b) División del eje de la frecuencia para la FT	27
Figura 5.2. División del plano tiempo-frecuencia para la <i>STFT</i>	29
Figura 5.3. Representación sobre la cabeza de la división del registro EEG en regiones	44
Figura 6.1. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la coherencia intra-región.	50
Figura 6.2. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la $D_E$ .	53
Figura 6.3. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_E$ .	54
Figura 6.4. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la $D_E$ .	56
Figura 6.5. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_E$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.	58
Figura 6.6. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la $D_W$ .	69
Figura 6.7. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_W$ .	61
Figura 6.8. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la $D_W$ .	61
Figura 6.9 Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_W$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.	62

Figura 6.10. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la $D_H$ .	64
Figura 6.11. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_H$ .	66
Figura 6.12. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la $D_H$ .	66
Figura 6.13. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_H$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.	67
Figura 6.14. Evolución de la significación estadística para la $D_{KL-T}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico $q$ .	70
Figura 6.15. Evolución de la significación estadística para la $D_{KL-R}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico $q$ .	70
Figura 6.16. Distribución espacial de la actividad promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para las distancias $D_{KL-S}$ (a), $D_{KL-T}$ (b), y $D_{KL-R}$ (c).	70
Figura 6.17. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{KL-S}$ .	71
Figura 6.18. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{KL-T}$ .	72
Figura 6.19. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{KL-R}$ .	73
Figura 6.20. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia $D_{KL-S}$ .	74
Figura 6.21. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia $D_{KL-T}$ .	75
Figura 6.22. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia $D_{KL-R}$ .	76
Figura 6.23. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de las distancias $D_{KL-S}$ (a), $D_{KL-T}$ (b), y $D_{KL-R}$ (c).	76
Figura 6.24. Evolución de la significación estadística para la $D_{J-T}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico $q$ .	78
Figura 6.25. Evolución de la significación estadística para la $D_{J-R}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico $q$ .	79
Figura 6.26. Distribución espacial de la actividad promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para las distancias (a) $D_{J-S}$ , (b) $D_{J-T}$ , y (c) $D_{J-R}$ .	80

Figura 6.27. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{J-S}$ .	82
Figura 6.28. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{J-T}$ .	82
Figura 6.29. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la $D_{J-R}$ .	83
Figura 6.30. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_{J-S}$ .	85
Figura 6.31. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_{J-T}$ .	85
Figura 6.32. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la $D_{J-R}$ .	86
Figura 6.33. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la (a) $D_{J-S}$ , (b) $D_{J-T}$ y (c) $D_{J-R}$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.	88



# Índice de Tablas

---

Tabla 4.1. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.	23
Tabla 5.1. Resumen de las expresiones utilizadas en la simulación	42
Tabla 5.1. División del registro EEG en regiones.	43
Tabla 6.1. Medida de la conectividad intra-región mediante la coherencia. Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05.	50
Tabla 6.2. Medida de la conectividad inter-región mediante la coherencia. Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05.	51
Tabla 6.3. Análisis estadístico y de clasificación para la $D_E$ en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las $AUC$ mayores que 0,7000.	53
Tabla 6.4. Medida del desequilibrio mediante la $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05 y las $AUC$ mayores que 0,7000.	55
Tabla 6.5. Medida de la conectividad intra-región mediante la $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación.	57
Tabla 6.6. Medida de la conectividad inter-región mediante la $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación.	58
Tabla 6.7. Análisis estadístico y de clasificación para la $D_W$ en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las $AUC$ mayores que 0,7000.	60
Tabla 6.8. Medida del desequilibrio mediante la $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05 y las $AUC$ mayores que 0,7000.	62
Tabla 6.9. Medida de la conectividad intra-región mediante la $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05 y las $AUC$ mayores que 0,7000.	62
Tabla 6.10. Medida de la conectividad inter-región mediante la $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05 y las $AUC$ mayores que 0,7000.	63
Tabla 6.11. Análisis estadístico y de clasificación para la $D_H$ en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las $AUC$ mayores que 0,7000.	65
Tabla 6.12. Medida del desequilibrio mediante la $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los $p$ -valores menores que 0,05 y las $AUC$ mayores que 0,7000.	65

- Tabla 6.13. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 67
- Tabla 6.14. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 68
- Tabla 6.15. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_J$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las  $AUC$  mayores que 0,7000. 71
- Tabla 6.16. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 72
- Tabla 6.17. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 72
- Tabla 6.18. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 73
- Tabla 6.19. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 74
- Tabla 6.20. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 74
- Tabla 6.21. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 75
- Tabla 6.22. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 77
- Tabla 6.23. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 78
- Tabla 6.24. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 79
- Tabla 6.25. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_{J-S}$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las  $AUC$  mayores que 0,7000. 81
- Tabla 6.26. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 81

- Tabla 6.27. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 83
- Tabla 6.28. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 83
- Tabla 6.29. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 84
- Tabla 6.30. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 84
- Tabla 6.31. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 86
- Tabla 6.32. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 87
- Tabla 6.33. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 88
- Tabla 6.24. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000. 89



# Capítulo 1

## Introducción

---

1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas .....	2
1.2. Hipótesis y objetivos.....	3
1.3. Metodología empleada.....	4
1.4. Estructura del documento .....	5

## 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. Las señales biomédicas son observaciones de las actividades fisiológicas de los organismos, que van desde las secuencias de genes y proteínas, a los ritmos cardiacos y neuronales, o a las imágenes de órganos y tejidos. Las señales biomédicas son señales extraídas de estructuras biológicas, que indican su composición o su funcionamiento [Varela & Oliviero 2007]. En función del tipo de fuente que las origina puede hablarse de señales biomédicas 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 eléctrico en función del tiempo) [Cohen 2000].

Habitualmente, los médicos han analizado las señales biomédicas mediante una inspección visual. Se trataban de buscar características anormales en su amplitud, forma, simetría, frecuencia, etc. Este proceso resultaba muy complejo y ofrecía resultados que dependían en gran parte del especialista [Martí 1988]. Para obtener medidas uniformes y objetivas, se comenzaron a aplicar diversas técnicas de procesado de señal que permitieran extraer ciertas características de las señales analizadas [Martí 1988]. De esta manera, se fue consolidando el procesado de señales biomédicas como una rama de la Ingeniería Biomédica. El procesado de señales biomédicas tiene como objetivo extraer información significativa de las señales biomédicas. Con la ayuda de este tipo de técnicas, se pueden caracterizar diversas enfermedades y facilitar el trabajo del personal médico.

El procesado de señales biomédicas constituye un área de investigación interdisciplinar donde equipos de médicos, biólogos e ingenieros, entre otros, colaboran para desarrollar algoritmos adecuados a los diferentes tipos de señales y aplicaciones, que posibiliten el establecimiento de diagnósticos más precisos [Carrión et al. 2007]. De forma general, el procesado de señales biomédicas se divide en tres etapas, que a su vez se subdividen en varias [Poza 2008]:

- 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. Filtrado 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

Uno de los principales objetivos del procesado de señales biomédicas es la discriminación entre un caso patológico de un caso normal. Una identificación incorrecta de una enfermedad, no sólo supondrá un desperdicio de recursos de diagnóstico, sino que también retrasará el tratamiento o incluso podrá causar el fallecimiento del paciente. La clasificación en biomedicina presenta varias dificultades, ya que los expertos necesitan una adquirir el suficiente conocimiento para establecer un diagnóstico de forma fiable. Además, en ocasiones las características de la señal no ofrecen una información clara y perceptible por el experto. La utilización de las técnicas de procesado de señal para la automatización de los métodos de clasificación pueden servir de apoyo a los expertos y ayudar en la toma de decisiones.

En el presente Trabajo Fin de Máster se van a analizar señales obtenidas mediante un registro de electroencefalograma (EEG). Estos registros reflejan los campos eléctricos generados por la actividad neuronal del cerebro. Se trata de señales discretas, de origen eléctrico, que se utilizan, fundamentalmente, en el ámbito de la neurología, la psiquiatría y la psicología. Concretamente, se analizarán señales EEG pertenecientes a pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y a sujetos de control haciendo uso de métodos análisis espectral. Estos métodos permitirán extraer ciertas características de las señales, como la coherencia, el desequilibrio o la similitud, que, en ocasiones, no pueden apreciarse mediante un mero análisis visual.

## 1.2. Hipótesis y objetivos

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras demencias. Para ello se emplean distintas técnicas: el historial del paciente, exámenes neurológicos, técnicas de neuroimagen, etc. Sin embargo, un diagnóstico definitivo sólo es posible mediante necropsia [Cummings 2004] (análisis microscópico de muestras cerebrales del paciente tras su fallecimiento). Por lo tanto, existe un gran interés en disponer de alguna técnica que permita un diagnóstico preciso antes del fallecimiento del paciente, incluso si es posible, que sea capaz de detectar etapas tempranas de la enfermedad.

La electroencefalografía es una técnica no invasiva que permite el registro de las señales magnéticas generadas por el cerebro. Junto con la magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*), el EEG es la única técnica que mide la actividad neuronal directamente [Gómez 2009]. Si bien algunos investigadores sugieren que la señal MEG sufre menos distorsión que los registros EEG, su coste de adquisición es muy elevado. Esto implica que su uso esté menos extendido. El EEG ha sido utilizado en numerosos estudios como una herramienta de ayuda en el diagnóstico de demencias [Jeong 2004]. Por ello, en el presente Trabajo Fin de Máster se analizarán registros EEG pertenecientes a sujetos de control y a pacientes con EA.

La EA presenta un carácter neurodegenerativo, por lo tanto es de esperar que este comportamiento esté relacionado con cambios medibles en la actividad cerebral. De tal manera, que se considera la hipótesis de que la señal EEG contiene suficiente cantidad de información relevante acerca de la actividad cerebral, como para detectar los síntomas a nivel neuronal que produce esta enfermedad.

El objetivo fundamental de este Trabajo Fin de Máster es la **aplicación de un conjunto de medidas de similitud, para estudiar las propiedades de la conectividad**

**en la actividad EEG espontánea de pacientes diagnosticados con EA probable y sujetos de control.** Para ello, se calculará la distancia estadística entre la actividad espectral asociada a los diferentes sensores EEG. De esta manera, se parte de la hipótesis de que una mayor similitud entre las actividad espectral de dos sensores EEG registrados simultáneamente implica una mayor conectividad entre la actividad cerebral de dichos sensores.

Con este estudio se pretende extraer una serie de patrones de conectividad que nos permitan caracterizar la demencia y distinguir entre el comportamiento de un caso patológico de un caso normal. Para la consecución de este objetivo general, es necesario cumplir los siguientes objetivos específicos:

1. Elaborar una base de datos de señales EEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control.
2. Realizar una búsqueda bibliográfica de métodos que realicen medidas de similitud, aplicables a señales biomédicas en general, y a registros EEG en particular.
3. Implementar los métodos seleccionados en MatLab®.
4. Procesar las señales EEG de sujetos de control y pacientes con EA mediante los algoritmos implementados y realizar un análisis estadístico de los resultados obtenidos para verificar la idoneidad de cada uno de los métodos empleados.
5. Deducir patrones de normalidad y patrones asociados a la EA a partir de los registros EEG de los sujetos analizados.
6. Análisis crítico de los resultados obtenidos y comparación con otros trabajos relevantes realizados por investigadores de la comunidad científica internacional.
7. Publicación de los resultados más importantes en congresos nacionales e internacionales, y a poder ser, en revistas internacionales de revisión por pares con alto índice de impacto e incluidas en el *Journal Citation Report*.

En resumen, este Trabajo Fin de Máster se ha centrado en el estudio de la actividad EEG espontánea de pacientes con EA probable y sujetos de control. Para ello, se han hecho uso de las técnicas de análisis tiempo-frecuencia para obtener las propiedades espectrales de la señal EEG y se han aplicado medidas de similitud con el objetivo de estudiar la conectividad en y entre los distintos lóbulos cerebrales.

### 1.3. Metodología empleada

Para llevar a cabo los objetivos de este Trabajo Fin de Máster, se ha seguido el plan de trabajo que se detalla a continuación:

1. **Selección de pacientes con EA y sujetos de control de edad avanzada.** Los enfermos provienen del Hospital Clínico Universitario Pío del Río Horteiga de Valladolid. Los sujetos de control han sido reclutados voluntariamente entre sujetos de edad avanzada en dicho centro hospitalario. No se han encontrado diferencias significativas en la edad y el género de ambos grupos, de esta forma se evita que estos factores puedan influir en el análisis de los registros.
2. **Registro de señales EEG pertenecientes a pacientes con EA probable y sujetos de control.** Se ha utilizado un electroencefalógrafo digital de 19 canales con referencia común (XLTEK *Natus Medical Incorporated*®). Los registros se realizaron en el Hospital Clínico Universitario Pío del Río Horteiga

- con los sujetos sentados, en reposo, sentados y con los ojos cerrados. Para cada sujeto, se registrarán 5 minutos de actividad EEG espontánea a 200 Hz.
3. **Elaboración de una base de datos de señales EEG.** Las señales registradas se almacenaron junto con los datos sociodemográficos de los sujetos (edad y sexo) y los resultados de distintas pruebas neuropsicológicas.
  4. **Investigación sobre métodos de medida de la similitud estadística.** Se recopilaron diversos artículos científicos relativos a los métodos de medida de similitud estadística y fundamentalmente aquellos que fueron aplicables al análisis de señales biomédicas. Además, se estudiaron detenidamente sus algoritmos para verificar que las medidas de distancia obtenidas sean simétricas.
  5. **Desarrollo *software* de los métodos seleccionados.** Todos los algoritmos se han programado en Matlab® (versión 7.8.0, The Mathworks Inc.) y se han aplicado sobre los registros de los pacientes con EA y de los sujetos de control.
  6. **Procesado de las señales EEG,** en primer lugar mediante técnicas de análisis tiempo-frecuencia para obtener la distribución espectral de potencia (PSD, *Power Spectral Density*) de la señal EEG. A continuación, se han aplicado los cálculos de distancia entre la PSD obtenida en cada uno de los sensores del registro de EEG.
  7. **Análisis estadístico de los resultados obtenidos** para verificar la eficacia de las diferentes métodos aplicados.
  8. **Extracción de conclusiones** a partir de los principales resultados obtenidos y de la comparación con estudios previos.
  9. **Difusión de los resultados** obtenidos.

#### 1.4. Estructura del documento

Una vez expuestos los objetivos de esta investigación y las hipótesis de partida, en este apartado se describe la organización de esta memoria. Está dividida en 8 capítulos y dos apéndices Su contenido, aparte del presente capítulo de introducción se detalla a continuación:

- Capítulo 2: **El sistema nervioso y la enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se realiza una breve introducción al sistema nervioso humano y a la enfermedad de Alzheimer. Explicando la estructura y el funcionamiento de encéfalo y exponiendo la sintomatología la evolución de la EA. Por último se introducen los factores de riesgo, las técnicas de diagnóstico y la terapias actuales de tratamiento.
- Capítulo 3: **Introducción a la electroencefalografía.** En este capítulo se presentan los fundamentos y las características de los registros de EEG.
- Capítulo 4: **Características de las señales y los sujetos.** Se exponen los datos sociodemográficos de los 57 sujetos que han participado en el estudio, así como los valores obtenidos en las pruebas neurológicas. Además se detallan las etapas de registro, preprocesado y rechazo de artefactos.
- Capítulo 5: **Métodos aplicados.** En este capítulo se describen los métodos aplicados para caracterizar la conectividad cerebral EEG. En primer lugar se presente un método clásico, como es la coherencia, y a continuación se exponen 9 definiciones de distancias estadísticas. Finalmente se detallan las divisiones en

regiones realizadas y las técnicas de análisis estadísticos utilizadas para comprobar los resultados obtenidos con cada método.

- Capítulo 6: **Resultados**. Se presentan los resultados más significativos obtenidos con cada método. Para ello se muestran distintas tablas, gráficas y figuras. Durante el capítulo se comparan los resultados obtenidos para la coherencia y para las distancias.
- Capítulo 7: **Discusión y conclusiones**. En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se discuten los principales comportamientos encontrados, comparando los mismos con estudios previos de la actividad electromagnética en la EA.
- Capítulo 8: **Conclusiones**. Por último se detallan las conclusiones más importantes del estudio, así como las limitaciones y las posibles líneas de investigación futuras que se puedan abrir tras la realización del Trabajo Fin de Máster.
- Apéndice A: **Glosario de términos**. En este apéndice se recogen todas las siglas y acrónimos utilizados en este estudio.
- Apéndice B: **Difusión de resultados**. Se presentan las contribuciones científicas en las que ha colaborado el alumno.
- **Bibliografía y referencias**: En este capítulo se muestran los estudios previos y las fuentes bibliográficas consultadas.

## Capítulo 2

# La enfermedad de Alzheimer

---

2.1. Introducción .....	8
2.2. El sistema nervioso .....	8
2.3. Características principales de la EA .....	10

## 2.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales [Cummings 2004]. Descrita por primera vez en 1906 por el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, es la demencia más común en el mundo occidental [Blennow *et ál.* 2006]. Su prevalencia crece exponencialmente con la edad, en Estados Unidos afecta al 13% de la población mayor de 65 años y al 45% de la población mayor de 85 años [Alzheimer's Association, 2012].

En el presente capítulo se presenta a grandes rasgos la EA. Para contextualizarla, en primer término se describe la configuración del sistema nervioso, donde la enfermedad da comienzo con la destrucción gradual de las células cerebrales. En el segundo apartado se presentan las características principales de la enfermedad: se describe el patrón evolutivo (exponiendo los trastornos asociados, los cuales afectan principalmente la memoria y el aprendizaje, dada la afectación de las áreas corticales); se explican los procesos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo; se enumeran los factores de riesgo; y, finalmente, se presentan las técnicas de diagnóstico más relevantes.

## 2.2. El sistema nervioso

El sistema nervioso es una compleja interconexión de tejido nervioso que relaciona el organismo con su entorno, permitiendo al individuo detectar los cambios internos o externos (estímulos) e interpretarlos. Asimismo, lleva a cabo la integración y el control de todas las funciones corporales [Carr & Brown 2001]. El sistema nervioso posee una parte central denominada sistema nervioso central (SNC), que consta del encéfalo y la médula espinal, y una parte periférica, conocida como sistema nervioso periférico, formada por los nervios craneales (que nacen en el encéfalo) y los espinales o raquídeos (que nacen en la médula espinal) [Kahle *et ál.* 1999]. Por medio de los nervios sensitivos (aférentes), los estímulos del exterior pasan de las células sensoriales al SNC, donde se generan los pensamientos y emociones y se forma y almacena la memoria. A su vez, el SNC genera la mayor parte de los impulsos nerviosos que, por medio de los nervios motores (eferentes), estimulan la contracción muscular y las secreciones glandulares [Kahle *et ál.* 1999].

### 2.2.1. El encéfalo

El encéfalo controla el pensamiento, la memoria, las emociones, los sentidos, la capacidad de movimiento, la respiración, el apetito, la temperatura y todos los procesos que regulan el organismo. El encéfalo se divide principalmente en tres partes claramente diferenciadas, el cerebro, tallo cerebral y cerebelo [Martí 1988].

- i. 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 cerebral, presenta un espesor entre 1,5 mm y 4,5 mm y numerosos surcos. Está formada por sustancia gris y contiene aproximadamente 10.000 millones de neuronas. Bajo la corteza se encuentra la sustancia blanca y, más profundamente, los núcleos grises centrales. Tres de los surcos permiten dividir los hemisferios cerebrales en cuatro lóbulos. En la Figura 3.1 se pueden observar esta división en lóbulos.

- a. Frontal, en el que se encuentran las principales neuronas motoras que van a los músculos.
  - b. Parietal, donde llegan las entradas sensoriales somáticas, como el frío, el calor, la presión o el tacto.
  - c. Temporales, que contienen la entrada sensitiva auditiva.
  - d. Occipital, que contiene la corteza visual donde se proyectan las imágenes obtenidas en la retina.
- ii. El **tallo cerebral** se divide, de arriba abajo, en mesencéfalo, protuberancia y bulbo. Entre sus funciones destacan el movimiento de ojos y boca, la transmisión de mensajes sensoriales, la consciencia, la función cardíaca, los movimientos musculares involuntarios, los estornudos y la deglución.
  - iii. El **cerebelo**, en la parte posterior de la cabeza, coordina los movimientos musculares voluntarios y se encarga de mantener el equilibrio, la postura y la estabilidad. Además, actúa de “filtro paso-bajo” evitando que los movimientos musculares sean espasmódicos [Heck & Sultan 2002].

Ciertas regiones del cerebro están asociadas específicamente con distintas entradas sensoriales, mientras otras regiones se relacionan con funciones motoras. La superficie asociada al control de una función no depende del tamaño físico de la parte del organismo afectada, sino del número de nervios sensitivos en ella [Tapias]. Sin embargo, la mayor parte de la superficie cortical no está asociada a ninguna función motora o sensitiva. Se les denomina áreas de asociación (se cree que están relacionadas con la integración y asociación de las entradas para producir respuestas apropiadas [Tapias]).

### 2.2.2. Las neuronas

El sistema nervioso está formado por células independientes unas de otras, las neuronas. Ubicadas en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios, son unidades sin capacidad de reproducirse. Cada neurona posee un cuerpo celular desde cuya superficie se proyectan una o más prolongaciones, denominadas neuritas. Las neuritas responsables de recibir información y conducirla hacia el cuerpo celular se denominan dendritas. Hay una única neurita más larga que las dendritas, el axón, que se encarga de conducir impulsos desde el cuerpo celular. Las dendritas y axones, denominados fibras nerviosas, se pueden ramificar extensamente, pudiendo establecer una única neurona miles de conexiones sinápticas [Tapias]. En la Figura 3.2 se observa un esquema con la estructura de la neurona.

#### 2.2.1. Sinapsis

La unión entre la terminación del axón y la neurona recibe el nombre de sinapsis. Todas las funciones del SNC se producen como consecuencia de la actividad sináptica [Young & Young 1998]. Entre las células que intervienen en estos procesos existe una separación infinitesimal denominada hendidura axónica. La terminación de la neurona que envía la señal se denomina terminación pre-sináptica, mientras que la de la neurona que recibe la señal recibe el nombre de terminación post-sináptica. La sinapsis se produce en un único sentido: sale del axón de una neurona y llega a la célula post-sináptica. En la neurona pre-sináptica se producen cambios de potencial rápidos para

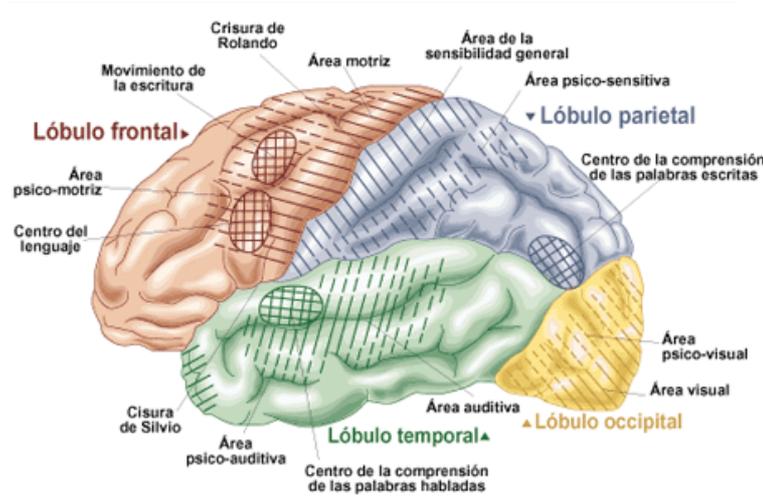


Figura. 2.1: Vista lateral izquierda del encéfalo, detallándose los distintos lóbulos cerebrales.

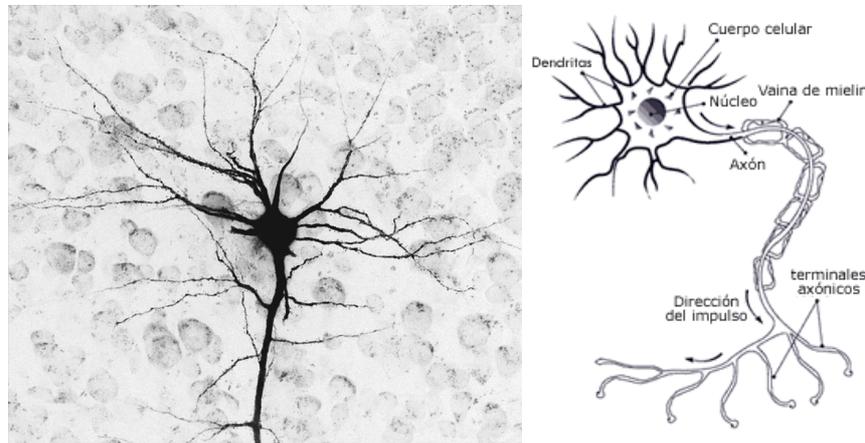


Figura. 2.2: Imagen de una neurona vista a través de un microscopio óptico (izquierda). Esquema y partes de una neurona (derecha).

generar la señal eléctrica, que al llegar a la porción distal del axón provocan la liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica. Los neurotransmisores son sustancias químicas que actúan sobre el nervio post-sináptico [Young & Young 1998]. Pueden ser excitadores (aumentan la producción de un impulso en la neurona post-sináptica) o inhibidores (impiden la producción de dicho impulso).

### 2.3. Características principales de la EA

La EA es un desorden cerebral neurodegenerativo lento, progresivo y fatal. Se caracteriza por alteraciones de la memoria y otros síntomas cognitivos y de comportamiento que progresivamente van afectando a las actividades de la vida diaria [Blennow *et ál.* 2006]. Los pacientes de EA generalmente suelen morir entre los 7 y los 10 años después del diagnóstico [Masters *et ál.* 2006]. Sin embargo, se estima que la neurodegeneración comienza entre 20 y 30 años antes de la aparición clínica [Blennow *et ál.* 2006].

### 2.3.1. Evolución de la enfermedad

La EA comienza cerca del hipocampo, que juega un papel fundamental en el aprendizaje y la conversión de recuerdos a corto plazo en recuerdos a largo plazo. Durante la fase preclínica, conocida como Deterioro Cognitivo Leve (DCL), los pacientes se consideran lesionados, pero no cumplen los criterios de demencia [Blennow *et ál.* 2006]. Los déficits se limitan únicamente a la memoria, y el aprendizaje de actividades motoras no suele verse afectado [Cummings 2004].

Definido en base a los informes de pérdida de memoria verificados por tests objetivos [Blennow *et ál.* 2006], el DCL suele preceder a un diagnóstico formal de EA. La pérdida de la memoria se acentúa, especialmente la reciente (la memoria episódica, semántica e implícita se ve afectada en menor grado). Adicionalmente, el lenguaje y la fluidez verbal se deterioran debido a la anomia de selección léxica y, más adelante, de tipo semántico, sin perder la capacidad de comunicar ideas básicas [Cummings 2004].

En la fase de demencia moderada, el deterioro progresivo de las funciones mentales desemboca a dificultades evidentes en el habla y la descoordinación de las secuencias motoras complejas, lo que dificulta la posibilidad de desarrollar la mayoría de actividades cotidianas, viéndose mermada la independencia del paciente. Los problemas de memoria empeoran (p. ej., los pacientes son incapaces de reconocer a sus más allegados) y la enfermedad comienza a afectar a la memoria a largo plazo. Además, los cambios en el comportamiento y neuropsiquiátricos se hacen más prevalentes, tales como conducta errante, irritabilidad o llanto [National Institute on Aging 2012].

A medida que la enfermedad avanza, los síntomas incluyen confusión e irritabilidad. En las últimas fases, la anterior agresividad tiende a sustituirse por apatía y por la rigidez, disfagia, incontinencia y demás trastornos. En este estado los pacientes presentan una total dependencia de los cuidadores [Jeong 2004].

### 2.3.2. Fisiología patológica

La EA se caracteriza, a nivel macroscópico, por surcos cerebrales amplios y atrofia cerebral generalizada con dilatación ventricular secundaria [Pradilla 2004]. A nivel microscópico, las lesiones características en pacientes con EA son las placas seniles (o neuríticas) y los ovillos neurofibrilares [Blennow *et ál.* 2006]. En la Figura 3.3 se puede observar la formación de estas dos características.

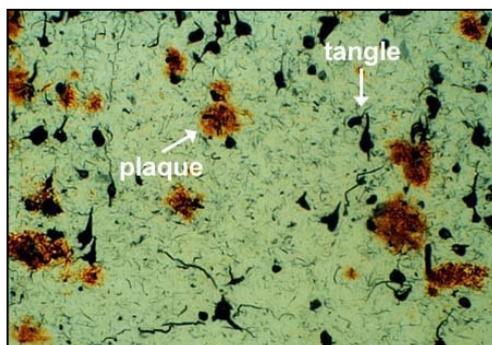


Figura. 2.3: Placas seniles y ovillos neurofibrilares bajo el microscopio.

- i. Las placas seniles están formadas por depósitos filamentosos insolubles de la proteína beta-amiloide (APP, *Amyloid Precursor Protein*), cuyo gen está en el cromosoma 21, que se acumulan en los pequeños huecos entre las células nerviosas. La densidad de las placas seniles es superior en los lóbulos occipitales y temporales; intermedia en los parietales; e inferior en la corteza frontal y límbica [Cummings 2004].
- ii. Los ovillos neurofibrilares son marañas intracelulares formadas por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada [Cummings 2004]. La acumulación de la proteína tau es un evento temprano en la patogénesis y desemboca en la pérdida de capacidad cognitiva [Pradilla 2004].

El hallazgo de una correlación entre el número de placas y la gravedad de la demencia sugiere que las placas están involucradas en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, se desconoce si la formación de ovillos son una causa o una consecuencia de esta enfermedad [Blennow *et ál.* 2006].

En definitiva, poco se conoce sobre el mecanismo por el cual la formación de las placas y los ovillos deriva en una degeneración de la sinapsis y la muerte neuronal [3.17], en la que se reduce el tamaño de las regiones del cerebro involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria, incluyendo los lóbulos temporales y frontales. Diversas investigaciones están de acuerdo en que la producción y acumulación del péptido beta-amiloide (A $\beta$ , *Amyloid Beta Peptide*) esta relacionada con la formación de ovillos neurofibrilares y es esencial para la patogénesis de la degeneración neuronal y demencia [Masters *et ál.* 2006].

### 2.3.3. Factores de riesgo

El origen de la EA no es conocido, pero se considera que la interacción con el ambiente, el medio externo y el estilo de vida probablemente sean más determinantes que los aspectos genéticos [Riddihough 2001]. A continuación, los factores más importantes detectados hasta el momento para la aparición de la EA.

- i. Factores sociodemográficos
  - a. Edad: el envejecimiento personal favorece la aparición de las enfermedades neurodegenerativas. A la luz de los estudios epidemiológicos, la edad (especialmente, a partir de los 65 o 70 años) es el factor de riesgo más importante para sufrir Alzheimer, con un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años [Blennow 2006].
  - b. Género: las mujeres tienen un riesgo relativo mayor para sufrir demencia (y, en particular, EA), como lo demuestran varios estudios de incidencia realizados.
- ii. Factores genéticos
  - a. Historia familiar: la historia familiar es un factor de riesgo importante para la EA. En [Newell *et ál.* 2001] se establece que en el 50-60% del 99% de casos de EA detectados existe un familiar de primer grado que también padece o padeció la misma enfermedad.
  - b. Mutaciones causales: las mutaciones patogénicas no deberían considerarse como factor de riesgo porque son causa suficiente aunque no necesaria, para originar la EA.

- iii. Condiciones premórbidas
  - a. Cociente intelectual: diversos estudios realizados apoyan sólidamente que la capacidad mental en la infancia modifica la propensión a padecer demencia en la edad senil [Snowdom *et ál.* 1996].
  - b. Nivel educativo: existen datos epidemiológicos consistentes a favor de la relación inversa entre el nivel educativo alcanzado en la vida y la probabilidad de sufrir demencia en edades avanzadas (especialmente en las mujeres) [Letteneur *et ál.* 2000].

#### 2.3.4. Diagnóstico

El único análisis definitivo de EA se realiza mediante necropsia, es decir, el análisis microscópico del tejido cerebral del paciente tras su fallecimiento [Blennow *et ál.* 2006]. No obstante, en la práctica clínica el diagnóstico de la EA se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia. Se suele basar en el criterio desarrollado por el NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association*) [McKhann *et ál.* 1984], de acuerdo con el cual se clasifican los sujetos en tres categorías [Cummings 2004]:

- **EA definitiva:**
  - Criterios clínicos de EA probable.
  - Confirmación histológica mediante autopsia o biopsia.
- **EA Probable.** Síndrome clínico sin confirmación histológica, que requiere lo siguiente:
  - Demencia establecida por un examen clínico y documentada por un test de estado mental.
  - Demencia confirmada por test neuropsicológico.
  - Déficit en dos o más áreas cognitivas.
  - Empeoramiento progresivo de la memoria, así como de otras funciones cognitivas.
  - Sin alteraciones en la consciencia.
  - Inicio de la enfermedad entre los 40 y los 90 años de edad.
  - Ausencia de trastornos sistémicos u otra enfermedad cerebral que pueda producir un síndrome con demencia.
- **EA posible:**
  - Presencia de un trastorno sistémico u otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero se tienen serias dudas de que sea la causante.
  - Declive gradualmente progresivo de una sola función intelectual en ausencia de cualquier otra causa identificable.

El diagnóstico clínico se complementa con la realización de tests neuropsicológicos para evaluar la pérdida de la capacidad cognitiva, como el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) [Folstein *et ál.* 1975]. Sin embargo, a pesar de la batería de pruebas necesarias para el diagnóstico de la EA, la precisión alcanzada no es demasiado alta. 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 [Blennow *et ál.* 2006]. Por otro lado, el uso de técnicas de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) o

el escáner por resonancia magnética (MRI, *Magnetic Resonance Image*), es apropiado para excluir otras causas de demencia ya que permiten detectar anomalías estructurales. A pesar de las ventajas que presenta la aplicación de biomarcadores y técnicas de neuroimagen, a día de hoy su uso habitual en la práctica clínica diaria no está recomendado en ningún manual de diagnóstico [Attal *et ál.* 2010].

# Introducción a la electroencefalografía

---

3.1. Introducción .....	16
3.2. Breve Historia del electroencefalograma.....	16
3.3. Neurofisiología del electroencefalograma .....	16
3.4. Registro del EEG .....	18
3.5. Alteraciones del EEG en la EA.....	19

### 3.1. Introducción

La EA es una enfermedad cortical que presenta un carácter neurodegenerativo, por lo tanto se produce un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal [Cummings 2004]. Es de esperar que este comportamiento esté relacionado con cambios medibles en la actividad cerebral. De tal manera, que se considera la hipótesis de que la señal EEG contiene suficiente cantidad de información relevante acerca de la actividad cerebral, como para detectar los síntomas a nivel neuronal que produce esta enfermedad.

El electroencefalograma (EEG) consiste en el registro de la actividad eléctrica del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Esta actividad eléctrica es generada debido a las corrientes iónicas que se generan en la actividad neuronal. Concretamente es el resultado de la suma temporal y espacial de los potenciales postsinápticos generados por las neuronas piramidales, con orientación vertical en la corteza cerebral [Gil-Nogal *et ál.* 2001]. Las señales de EEG, y en general las señales bioeléctricas, son complejas, variables y no uniformes. Por ello, los registros varían mucho entre individuos, así como al modificarse la ubicación de los electrodos [Gil-Nogal *et ál.* 2001]. Se entiende por EEG el registro continuo de las fluctuaciones espontáneas de voltaje generadas en el cerebro y que se representa por una gráfica del voltaje en función del tiempo [Guevara *et ál.* 2010].

### 3.2. Breve Historia del electroencefalograma

El término fue introducido por el psiquiatra alemán Hans Berger en 1928, cuando logro registrar por primera vez las fluctuaciones eléctricas cerebrales en humanos mediante una serie de electrodos colocados en el cuero cabelludo [Rosales *et ál.*]. Sin embargo, la actividad eléctrica cerebral había sido estudiada anteriormente. En 1870, los médicos Fritsch y Hitzig observaron que al estimular con una corriente galvánica determinadas áreas laterales de cerebros descubiertos, se producían movimientos en el lado opuesto del cuerpo [Guevara *et ál.* 2010]. Y en 1913, Prawdycz-Neminski registraron la actividad eléctrica cerebral sobre el cerebro descubierto de un perro. H. Berger comenzó estudiando las ondas cerebrales sobre perros, sus investigaciones se basaban en el objetivo de la detección, sobre la superficie del cráneo, de las mismas ondas que obtenía en la superficie del cerebro de los animales. En 1920 comenzó con registros EEG en humanos y en 1928 presentó sus experimentos, incluyendo entre los registros EEG el suyo propio y el de su hijo [Guevara *et ál.* 2010].

Actualmente el EEG está siendo usado como apoyo al diagnóstico en la práctica médica, fundamentalmente en las disciplinas de la neurología y la neurocirugía [Rosales *et ál.*]. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para la medida de la actividad cerebral, tales como la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) o la MEG. No obstante, estas técnicas no han relegado al EEG en su tarea diagnóstica, sino que lo han complementado [Gil-Nogal *et ál.* 2001].

### 3.3. Neurofisiología del electroencefalograma

El EEG es el resultado de la suma temporal y espacial de los potenciales postsinápticos generados por las neuronas piramidales, con orientación vertical en la

corteza cerebral. Estas neuronas generan unas corrientes iónicas que contribuyen a la generación de un campo eléctrico, que será registrado por el EEG. Dicho campo eléctrico será atenuado y distorsionado por las estructuras cerebrales, como el líquido cefalorraquídeo, envolturas meníngeas, el hueso del cráneo y el cuero cabelludo [Gil-Nogal *et ál.* 2001].

Los campos eléctricos que se generan por los grupos neuronales pueden ser registrados de distintas formas:

- i. A corta distancia de los generadores, creando un EEG local o campo local de potencial eléctrico.
- ii. En la superficie de la corteza cerebral, dando lugar al electrocorticograma (ECoG).
- iii. En el cuero cabelludo, denominándose EEG de superficie.

### 3.3.1. Ritmos electroencefalográficos

Hans Berger descubrió una serie de ondas cerebrales con una serie de patrones básicos, observando una onda relativamente larga y regular que oscilaba aproximadamente entre 10 y 11 veces por segundo. Se denominaron “ondas alfa”, posteriormente se identificaron oscilaciones a diferentes frecuencias. Por ritmo electroencefalográfico se conoce a una actividad con un rango de frecuencias específico, una localización encefálica y que predomina en alguna condición fisiológica. A continuación se describen las principales ondas generadas por el EEG [Guevara *et ál.* 2010] y en la Figura 3.1 se muestran una serie de ejemplos gráficos de las ondas EEG.

- i. Ondas delta,  $\delta$  (inferior a 3,5 Hz). Son las ondas más lentas, predominan en el sueño profundo, la respiración forzada, así como en niños y adolescentes. Se localizan fundamentalmente en las regiones frontal y parietooccipital. Su amplitud oscila entre 100-200  $\mu\text{V}$ .
- ii. Ondas zeta,  $\theta$  (entre 4 y 7 Hz). Se trata de la principal componente en las regiones parietal y temporal en niños. Es común observarlo en reposo con los ojos abiertos, durante las primeras fases del sueño. En adultos predominan en la región occipital. Su amplitud oscila alrededor 70  $\mu\text{V}$ .
- iii. Ondas alfa,  $\alpha$  (entre 8 y 13 Hz). Fue el primer ritmo electroencefalográfico descubierto por H. Berger. Son las ondas predominantes en el registro EEG de adultos despiertos en situación de reposo, además se favorece la aparición del ritmo alfa cuando se tienen los ojos cerrados. Su amplitud es cercana a los 50  $\mu\text{V}$ .
- iv. Ondas beta,  $\beta$  (entre 13 y 30 Hz). Presenta una amplitud menor que el ritmo alfa (aproximadamente entre 20-30  $\mu\text{V}$ ) y predomina en las regiones frontal y fronto-polar. La mayoría de las ondas beta aparecen durante la activación del sistema nerviosos central.
- v. Ondas gamma,  $\gamma$  (entre 30 y 100 Hz). Son las ondas cerebrales más rápidas, pudiendo llegar hasta los 100 Hz. Su aparición está asociada a pensamientos abstractos y que involucren un alto procesamiento de información. Predominan en las regiones frontal y central. La amplitud promedio de estas ondas es de 10-20  $\mu\text{V}$ .

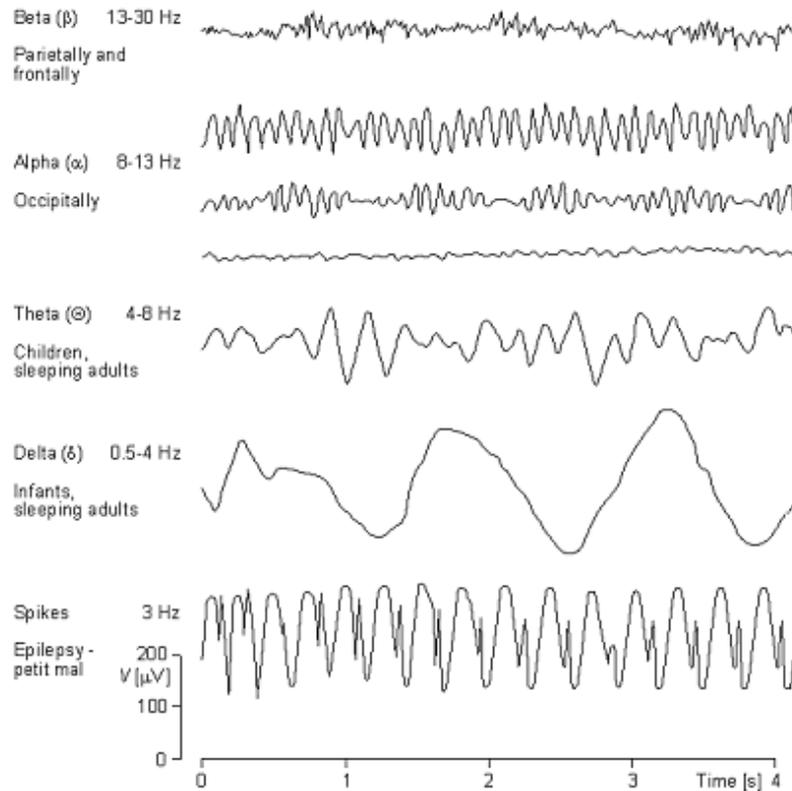


Figura 3.1. Representación en el tiempo de ejemplos de ondas EEG.

### 3.4. Registro del EEG

La posición de los electrodos es un aspecto muy importante debido a la variabilidad de las señales bioeléctricas. Existen varios métodos de registro pero el Sistema Internacional 10-20 es el más extendido [Gil-Nogal *et ál.* 2001]. El Sistema 10-20 fue diseñado en 1949 por el Dr. Jasper para unificar la colocación de los electrodos entre los diferentes laboratorios, de manera que se pudiera facilitar la comparación de los resultados obtenidos. En la Figura 3.2 se puede observar la ubicación de los 21 electrodos. Para facilitar la comprensión, los electrodos toman su nombre del área del cerebro sobre el que se colocan (Fp: frontopolar, F: frontal, C: central, P: parietal, T: temporal, O: occipital y A: auricular). Además el subíndice indica si pertenecen al lado derecho (número par), al izquierdo (número impar) o si están en la línea central entre el nasión y el unión (subíndice z).

Un último aspecto importante en el registro del EEG es la definición de una referencia. Existen dos alternativas principales,

- i. Registro monopolar: las señales están medidas entre cada electrodo y una referencia común que puede ser tomada en el cuerpo del sujeto (comúnmente oreja o mentón) o bien se haya como el promedio de la actividad de todos los sujetos.
- ii. Registro bipolar: Se toman los electrodos de dos en dos y se registra la diferencia entre la señal obtenida en ellos.

Dentro de la señal de EEG existe un campo que se suele estudiar por separado, se trata de los sistemas de Brain Computer Interface (BCI). La principal diferencia es que con los sistemas BCI se necesita un procesamiento instantáneo de la información,

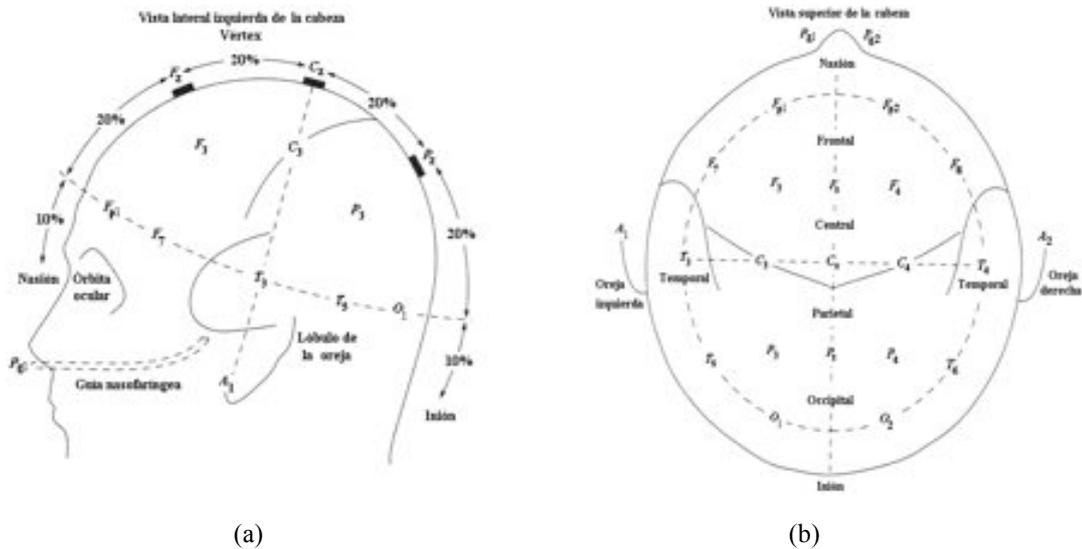


Figura 3.2. Disposición de los electrodos en el sistema internacional 10-20. (a) Vista lateral izquierda. (b) Vista superior.

debido a que la “orden” del cerebro ha de ser respondida mediante una acción por parte del computador que está procesando esa señal. Por el contrario, normalmente, los registros de EEG suelen ser adquiridos en la práctica clínica y procesados posteriormente. De hecho en procesado de señal biomédica se suele esperar a contar con varios registros de distintos sujetos para comenzar a trabajar en el procesado y extracción de las características del EEG.

Por último, es necesario mencionar brevemente los paradigmas de registro de EEG, donde destacan el registro basal y los potenciales evocados (ERP, *Event Related Potentials*). El registro basal se realiza con el sujeto en reposo y generalmente con los ojos cerrados, tratando de alcanzar un estado de relajación. Por otro lado, en los ERP se estudia la respuesta a un estímulo, generalmente visual o auditivo. En este caso el estudio se centra en la caracterización de la respuesta al estímulo, sobre todo del potencial P300, que es un pico de amplitud que se produce aproximadamente a los 300 ms.

### 3.5. Alteraciones del EEG en la EA

La EA es una demencia degenerativa caracterizada por una pérdida cognitiva e intelectual. Por lo tanto, es de esperar que este comportamiento esté relacionado con cambios medibles en la actividad cerebral. Es por ello, que el EEG ha sido utilizado en numerosos estudios como una herramienta de ayuda en el diagnóstico de la EA [Jeong 2004]. Diversos estudios han identificado varios patrones característicos de la actividad EEG asociados a la EA, como un desplazamiento del espectro hacia las bandas de baja frecuencia [Jeong 2004], un aumento de la regularidad [Abásolo *et ál.* 2005], [Abásolo *et ál.* 2006a], una disminución de la complejidad [Jeong 1998 y Abásolo *et ál.* 2006b], o una disminución de la coherencia [Locatelli *et ál.* 1998 y Jeong 2004].

La lentificación del EEG es una de las características más estudiadas para la EA, de tal forma que se ha identificado una reducción de la señal en las bandas alfa y beta y un aumento en las bandas delta y zeta. Además se ha demostrado que esta lentificación presenta una correlación con el grado de incidencia de la demencia, medido a través del MMSE [Jeong 2004]. Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la dinámica

cerebral, se han realizado estudios topográficos del EEG. De esta manera, las mayores diferencias significativas para la lentificación en la EA se han detectado en la región temporal izquierda [Rice *et ál.* 1990]. En relación con la lentificación asociada a la EA, se encuentran los estudios de regularidad, complejidad y desequilibrio de la actividad espectral EEG. Diversos estudios han estudiado la regularidad de la señal EEG a través de una medida de información global como es la entropía. Estudios previos han obtenido una disminución de la entropía asociada a la EA, lo cual implica un aumento de la regularidad. Estos resultados pueden estar asociados con una disminución de la cantidad de información [Berezianos *et ál.* 2003] y con una disminución de la complejidad de la actividad cerebral [Abásolo *et ál.* 2006a].

El origen de la lentificación y del aumento de la entropía del EEG en la EA no es totalmente conocido, pero varios autores sugieren que está relacionado con un déficit colinérgico [Jeong 2004]. Por otro lado, se ha definido la EA como un síndrome de desconexión cortical, que provoca una pérdida cognitiva debido a una disfunción estructural y funcional en las conexiones corticales de larga distancia (las que conectan las áreas cerebrales más lejanas) [Leuchter *et ál.* 1992]. Este hecho se justifica con diversos estudios que sugieren que las placas seniles y los ovillos neurofibrilares afectan en mayor medida a la sinapsis de las fibras de los enlaces corticales largos [Jeong 2004]. Es por ello, que es muy interesante la realización de estudios para permitan conocer más acerca de la conectividad cerebral. Las principales investigaciones de conectividad cerebral se han centrado en la utilización de medidas de sincronismo, como son la coherencia, la correlación y la información mutua [Stam *et ál.* 2009, Quian-Quiroga *et ál.* 2002 y Alonso *et ál.* 2011]. Así mismo, se han realizado análisis de sincronismo y conectividad mediante la utilización de la teoría de grafos [Stam *et ál.* 2007, 2009]. Los principales estudios de conectividad se apoyan en la hipótesis que describe la EA como un síndrome de desconexión cortical y sugieren que la disminución de la coherencia (relacionada con una menor conectividad cerebral), puede estar influenciada por una variación en el acoplamiento neuronal a diferentes frecuencias. De tal manera, que la conectividad se incrementa en las bandas de baja frecuencia [Locatelli *et ál.* 1998], [Alonso *et ál.* 2011] y decrece en las bandas altas de frecuencia [Stam *et ál.* 2007, 2009]. Además, se han encontrado motivos para apoyar la hipótesis que sostiene que la EA implica una reducción más significativa de la coherencia para la conectividad entre las neuronas lejanas [Besthorn *et ál.* 1994]. Mientras que la conectividad en las neuronas cercanas se ve menos afectada por la EA [Locatelli *et ál.* 1998 y Leuchter *et ál.* 1992].

Por último, es necesario destacar que aunque se han encontrado evidencias que sugieren una pérdida de la normalidad en la actividad espectral EEG de los enfermos de EA, su máxima precisión diagnóstica es cercana al 80% [Jeong 2004]. Este hecho provoca que el uso del EEG como herramienta de detección no está muy extendido en la práctica clínica diaria. Aunque si se utiliza como una herramienta de ayuda, fundamentalmente para descartar otros trastornos psicológicos [Jeong 2004].

# Capítulo 4

## Sujetos y señales

---

4.1. Datos sociodemográficos.....	22
4.2. Características de los registros EEG y preprocesado .....	22
4.3. Rechazo de artefactos .....	22

## 4.1. Datos sociodemográficos

En este estudio se ha analizado la actividad EEG espontánea de 57 sujetos. El grupo de pacientes está formado por 32 enfermos diagnosticados con EA probable, en concreto 22 mujeres y 10 varones, con una edad de  $79,50 \pm 6,51$  (media  $\pm$  desviación estándar). Por otro lado, se ha contado con el registro EEG de 25 sujetos sanos de edad avanzada, de los cuales 16 son mujeres y 9 son hombres y presentan una edad media de  $76,00 \pm 7,40$ . Se realizó un análisis estadístico con el test U de Mann Whitney de la edad en cada grupo, no obteniendo diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

Todos los enfermos cumplían con los criterios para obtener un diagnóstico de EA probable, según las recomendaciones del NINCDS-ADRDA. Para la evaluación del déficit cognitivo se empleó el test MMSE, se trata de una prueba sencilla que resulta útil para valorar el estado cognitivo global del paciente. El grupo con EA probable obtuvo una puntuación media de  $18,61 \pm 6,26$ , mientras que el grupo de control  $28,76 \pm 1,45$ . En la Tabla 4.1 se muestra los datos sociodemográficos de los sujetos incluidos en el estudio, entre los que se incluyen el identificador, el sexo, la edad y el valor del test MMSE. Por último, se destaca que tanto los sujetos de control como los cuidadores de los enfermos con EA dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético del centro.

## 4.2. Características de los registros EEG y preprocesado

Las señales EEG a analizar en este estudio fueron registradas mediante un electroencefalógrafo digital XLTEK (Natus Medical Incorporated®). Para cada sujeto se registraron 5 minutos de actividad EEG espontánea en 19 electrodos (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fz, Fp1, Fp2, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5, T6) mediante el sistema internacional 10-20. Los registros fueron realizados en el Hospital Clínico Universitario Pío del Río Hortega de Valladolid, con los sujetos sentados, relajados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos oculares o musculares. La adquisición de la señal EEG fue realizada con una frecuencia de muestreo de 200 Hz y los datos se dividieron en épocas de 5 s. (1000 muestras) a las que se aplicó el preprocesado.

A continuación, se utilizó el paquete de diseño y análisis de filtros (*Filter Design & Analysis Tool*) de Matlab para diseñar un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso-banda con ventana de Hamming. Las frecuencias de corte del filtro paso banda diseñado fueron de 1 y 40 Hz, con el objetivo de eliminar el mayor número de artefactos sin afectar a la información relevante presente en la señal. A pesar de que el filtrado atenúa la componente continua y la frecuencia de la red, se seguía obteniendo un valor elevado. Por ello, se restó la media a cada época y se aplicó un filtro de ranura en 50 Hz. La Figura 4.1 muestra la respuesta en amplitud del filtro software diseñado y que fue aplicado a las señales EEG de todos los sujetos incluidos en el estudio.

## 4.3. Rechazo de artefactos

La presencia de espurios en los registros puede distorsionar notablemente los resultados obtenidos. Para caracterizar de manera correcta la EA, conviene evitar la

Pacientes con EA				Sujetos de control			
Identificador	Sexo	Edad	MMSE	Identificador	Sexo	Edad	MMSE
Alzheimer-01	M	73	26	Control-01	V	80	28
Alzheimer-02	M	80	15	Control-02	V	71	26
Alzheimer-03	V	71	24	Control-03	V	62	29
Alzheimer-04	M	86	7	Control-04	M	78	26
Alzheimer-05	M	76	16	Control-05	M	61	29
Alzheimer-06	M	65	20	Control-06	M	87	29
Alzheimer-07	V	77	26	Control-07	V	63	30
Alzheimer-08	M	82	4	Control-08	M	79	30
Alzheimer-09	M	84	27	Control-09	M	79	29
Alzheimer-10	V	91	17	Control-10	M	72	30
Alzheimer-11	V	91	24	Control-11	M	80	30
Alzheimer-12	M	85	15	Control-12	V	83	27
Alzheimer-13	M	83	22	Control-13	V	87	28
Alzheimer-14	M	78	19	Control-14	V	71	28
Alzheimer-15	M	75	29	Control-15	M	81	29
Alzheimer-16	V	70	13	Control-16	M	78	30
Alzheimer-17	M	82	17	Control-17	M	77	30
Alzheimer-18	M	80	15	Control-18	M	77	30
Alzheimer-19	M	82	20	Control-19	V	75	30
Alzheimer-20	V	75	19	Control-20	M	81	30
Alzheimer-21	V	78	27	Control-21	M	75	29
Alzheimer-22	M	77	14	Control-22	V	78	28
Alzheimer-23	M	87	15	Control-23	M	77	29
Alzheimer-24	V	64	26	Control-24	M	85	25
Alzheimer-25	M	76	8	Control-25	M	63	30
Alzheimer-26	V	83	26				
Alzheimer-27	V	81	18				
Alzheimer-28	M	78	8		V = Varón		
Alzheimer-29	M	80	23		M = Mujer		
Alzheimer-30	M	86	20				
Alzheimer-31	M	80	9				
Alzheimer-32	M	88	12				

Tabla 4.1. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.

aparición de componentes que no reflejan la actividad cerebral del sujeto. En este Trabajo Fin de Máster los artefactos se han eliminado mediante un análisis visual de los registros. En las Figuras 4.2-3 se muestran dos ejemplos registros EEG. Se trata de una época de 5 s. en las que se observa la evolución de la amplitud de la señal en el tiempo. La Figura 4.2 se trata de una época con artefactos que ha sido rechazada mediante el análisis visual. En ella se observa como se produce una actividad fuera de lo normal en los canales 11 y 12, que se tratan de los sensores Fp1 y Fp2. Por lo tanto, lo más probable es que se trate de un artefacto muscular provocado por la apertura de los ojos o el pestañeo, este tipo de artefactos es el más común. Por el contrario, en la Figura 4.3 muestra una época, del mismo sujeto, que ha superado el rechazo de artefactos. En ella se observan pequeñas oscilaciones que se corresponden con los denominados ritmos (p. ej. ritmo delta, ritmo alfa, etc.) y que se han introducido en el Capítulo anterior.

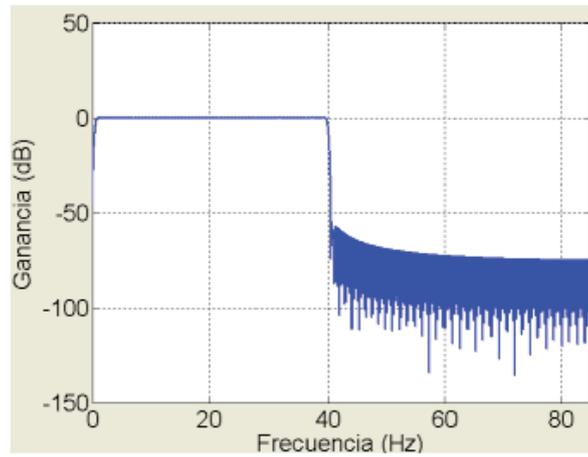


Figura 4.1. Respuesta en amplitud del filtro paso banda (0,5-40 Hz) utilizado para procesar los registros EEG.

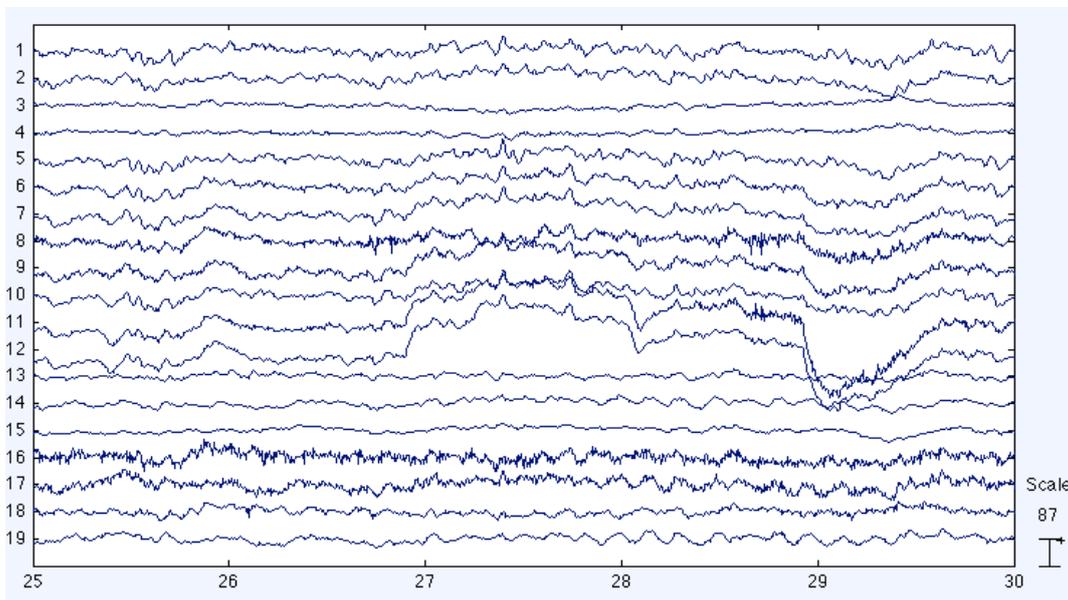


Figura 4.2. Ejemplo de una época artefactuada del sujeto “Alzheimer-09”.

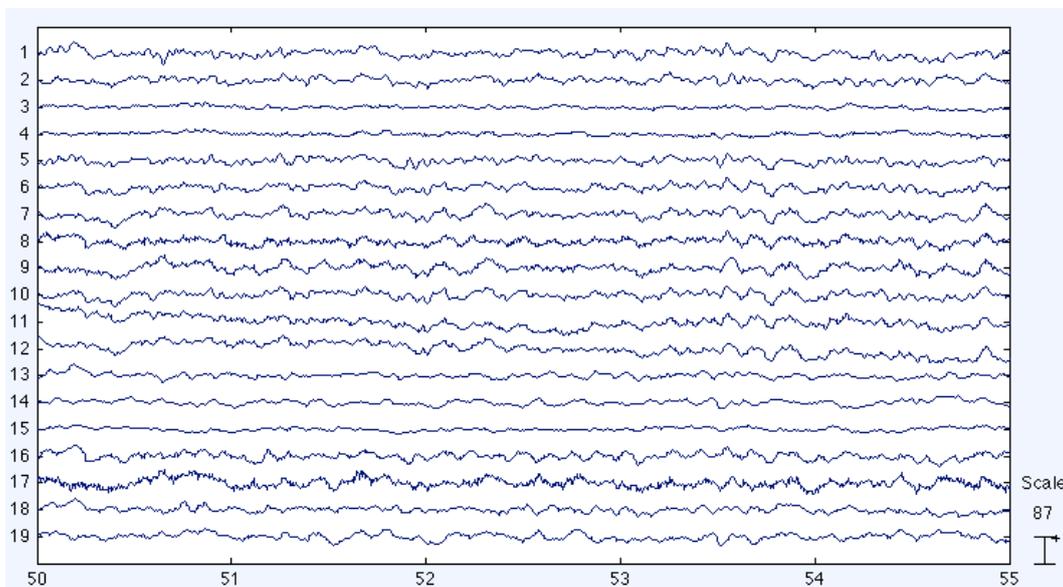


Figura 4.3. Ejemplo de una época sin artefactos del sujeto “Alzheimer-09”.

## Capítulo 5

# Métodos aplicados

---

5.1. Introducción.....	26
5.2. Transformación tiempo-frecuencia .....	26
5.3. Definición de coherencia .....	29
5.4. Parámetros espectrales.....	30
5.5. Análisis espacial: división en zonas de la cabeza .....	42
5.6. Análisis estadístico .....	44

## 5.1. Introducción

Como se ha comentado en el capítulo de introducción, las técnicas de procesado de señal se comenzaron a aplicar en el campo de la medicina con el objetivo de obtener medidas objetivas y uniformes de las alteraciones que producía una enfermedad [Martí 2008]. De esta manera, se ha consolidado el procesado de señales biomédicas como una rama de la Ingeniería Biomédica. En este capítulo se van a describir los diferentes métodos espectrales empleados en el Trabajo Fin de Máster para caracterizar las propiedades de equilibrio, similitud y conectividad de los registros de actividad EEG espontánea de la EA. Con respecto a la organización de este capítulo, en primer lugar se introducen los fundamentos de la transformación tiempo-frecuencia. A continuación se explican detalladamente los parámetros espectrales calculados. Para ello, inicialmente se introduce la coherencia como método clásico de medida de similitud y seguidamente se presentan las diferentes medidas de distancia utilizadas para la obtención de los resultados. El capítulo finaliza presentando la división en regiones considerada y la descripción de los métodos estadísticos y de clasificación utilizados para evaluar los resultados.

## 5.2. Transformación tiempo-frecuencia

Las señales electromagnéticas cerebrales son no estacionarias [Blanco *et ál.* 1995], lo cual implica que sus características espectrales dependen del instante de observación concreto. La no estacionariedad deriva del hecho de que todo registro de la actividad biológica tiene superpuesto un ruido que puede provenir de varias fuentes (equipos de registro, sistemas interferentes externos o la propia actividad biológica) [Carr & Brown 2001].

Los métodos de análisis temporal no son capaces de detectar las características fundamentales de la señal, mientras que los métodos espectrales clásicos, basados en la transformada de Fourier (*FT*, *Fourier Transform*), no reflejan la información del dominio temporal. Por lo tanto, no se tiene en cuenta la variación de las características espectrales de la señal a lo largo del tiempo. En la Figura 5.1 se muestra como, mediante la *FT*, las componentes espectrales no reflejarán la variación con el tiempo. Es decir, solo se puede obtener información de un plano (tiempo o frecuencia). Para solucionar este problema, es necesario aplicar técnicas de procesado que reflejen la variación en el tiempo de sus propiedades [Poza 2008].

### 5.2.1. Estimación de la densidad espectral de potencia (PSD)

En el registro de EEG se adquiere una señal biológica  $x(t)$ , mediante el muestreo a una frecuencia  $f_s$  ( $f_s = 1/T_s$ ), dando lugar a una secuencia discreta de  $N$  muestras, que se corresponde con la señal original en los instantes de muestreo:

$$x[n] = x(n \cdot T_s), \quad \text{donde } n = 0, \dots, N-1 \quad (5.1)$$

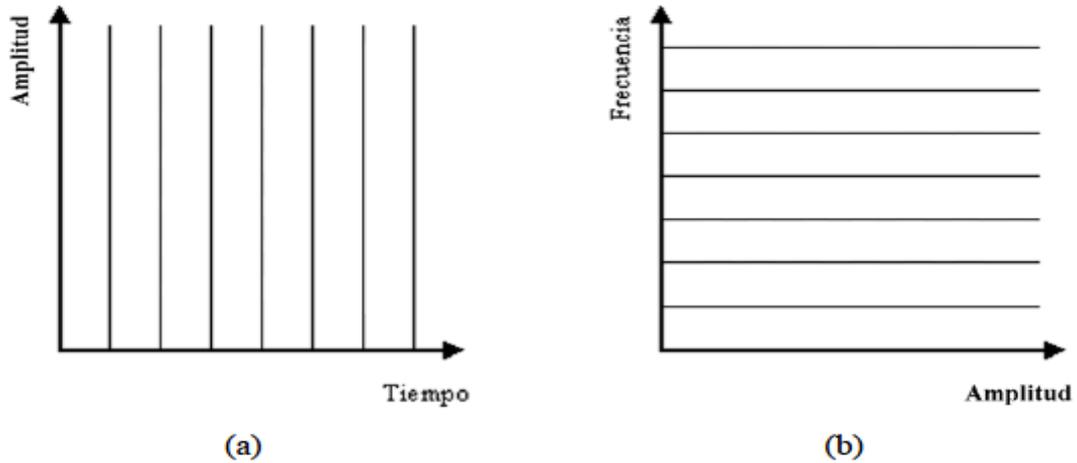


Figura 5.1. (a) División del eje temporal. (b) División del eje de la frecuencia para la FT

El análisis de los registros de EEG ha sido realizado mediante el *software* Matlab<sup>®</sup> y se ha partido de la señal muestreada  $x[n]$ . Como la señal de partida en el dominio del tiempo se trataba de una secuencia finita de muestras, para el cálculo de la FT se utilizó la representación en serie de Fourier de tiempo discreto (DTFS, *Discrete-Time Fourier Series*) [Poza 2008]. De esta manera, se obtiene el espectro discreto de la señal  $X[k]$ , con  $k=0, \dots, N-1$ .

La DFTS asume que la señal de partida es periódica, con periodo fundamental  $N$  y frecuencia fundamental  $\Omega_0=2\pi/N$ . Las expresiones 5.2 y 5.3 se corresponden con las ecuaciones de síntesis y de análisis de la DFTF, respectivamente [Haykin & van Veen 2003].

$$x[n] = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X[k] \cdot e^{jk\Omega_0 n}, \quad n = 0, \dots, N-1 \quad (5.2)$$

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-jk\Omega_0 n}, \quad k = 0, \dots, N-1 \quad (5.3)$$

En estas ecuaciones se puede observar la relación entre los coeficientes de la señal  $x[n]$  y de  $X[k]$ . De tal manera que ambos constituyen un par DTFS, que permite recuperar  $x[n]$  a partir de los  $N$  valores de  $X[k]$  y viceversa. De esta manera, tanto  $x[n]$  como  $X[k]$  proporcionan una descripción completa de la señal. Es conveniente destacar, que la utilización de la DTFS es la única representación de Fourier que se puede implementar numéricamente en un ordenador. El resto de representaciones de Fourier podrá ser únicamente aproximado a partir de la DFTS [Poza, 2008].

Una de las formas más utilizadas para el análisis de las características de una señal consiste en la observación de 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*). Para su cálculo se ha de considerar que la señal a analizar es de potencia, es decir, que su potencia promedio es finita [Haykin 2001]. Tal y como se ha comentado anteriormente, se puede suponer que todo registro de la actividad biológica tiene superpuesto un ruido que puede provenir de distintas fuentes [Carr & Brown 2001]. De esta manera se puede considerar la señal biológica resultante como una secuencia de muestras que proviene de un proceso aleatorio discreto.

Es habitual estimar la *PSD* a través del cálculo de la *FT* de la función de autocorrelación del proceso aleatorio, debido a que forman un par transformado de

Fourier, tal y como se indica en las relaciones de Einstein-Wiener-Khinchine [Haykin 2001]. De tal forma que la estimación de la función de autocorrelación  $R_{xx}[m]$  de una secuencia discreta  $x[n]$  mediante Matlab<sup>®</sup> se expresa como:

$$R_{xx}[u] = \begin{cases} \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-m-1} x[n] \cdot x[n+u] & , u \geq 0 \\ R_{xx}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad (5.3)$$

Por lo tanto, se puede estimar la *PSD*  $S_x[k]$ , aplicando la DFTS a la función de autocorrelación. Donde  $\Omega$  representa la frecuencia discreta.

$$S_x[k] = \frac{1}{N} DFTS\{R_{xx}[u]\} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{2N-1} R_{xx}[u] \cdot e^{-j\Omega u} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{2N-1} R_{xx}[u] \cdot e^{-j\frac{2\pi k}{2N-1} u}, \quad k = 0, \dots, 2N-1 \quad (5.4)$$

### 5.2.2. Transformada corta de Fourier

La transformada corta de Fourier (*STFT*, *Short Time Fourier Transform*) selecciona segmentos de la señal original a través de una serie de ventanas temporales que se desplazan a lo largo de la señal [Poza 2008 (a)]. Si la ventana es suficientemente pequeña, se podrá considerar que los segmentos seleccionados son estacionarios y aplicar la *FT* sobre cada uno de ellos [Rioul & Vetterli 1991]. De esta forma, se obtiene la evolución en el tiempo del espectro de la señal. Para poder considerar que los segmentos de la *STFT* son estacionarios, se deberá tener en especial consideración la ventana elegida,  $w[n]$  [Kaiser 1984]. En la ecuación 5.5 se muestra la ecuación de análisis de la *STFT* discreta, donde  $L$  representa el número de muestras de la ventana y  $N_T = N/L$  es el número de segmentos no solapados en el que se ha dividido la señal.

$$X_w[m, k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot w^*[n-m] \cdot e^{-jk\Omega_0 n}, \quad k = 0, \dots, L-1; \quad m = 0, \dots, N_T-1 \quad (5.5)$$

El esquema seguido por la *STFT* se puede ver con un banco de filtros, en el cual se van analizando independientemente cada uno de los segmentos seleccionados por la ventana temporal deslizante [Rioul & Vetterli 1991]. Analizando la división en el plano tiempo-frecuencia producida por el enventanado de la *STFT*, en la Figura 2 se aprecia que la resolución en tiempo ( $\Delta_n$ ) y en frecuencia ( $\Delta_k$ ) son fijas y vienen determinadas por la ventana utilizada. La relación entre  $\Delta_n$  y  $\Delta_k$  viene establecida por el principio de incertidumbre de Heisenberg [Rioul & Vetterli 1991].

$$\Delta_n \cdot \Delta_k \geq \frac{1}{4\pi} \quad (5.6)$$

Uno de los principales problemas del uso de la *STFT* es que no se calcula la *PSD* de la señal original  $x[n]$ , sino la de su versión enventanada. Por lo tanto, se ha de considerar el posible efecto de la ventana empleada, apareciendo una cierta distorsión. Las resolución en frecuencia y en el tiempo están inversamente relacionadas. De tal manera que una mejora en la resolución en frecuencia (es decir, lóbulo principal más estrecho) implica una peor resolución en el tiempo (es decir, utilización de una ventana temporal más grande). Por lo tanto, se ha de buscar una solución de compromiso entre las resoluciones en tiempo y en frecuencia que se desean alcanzar.

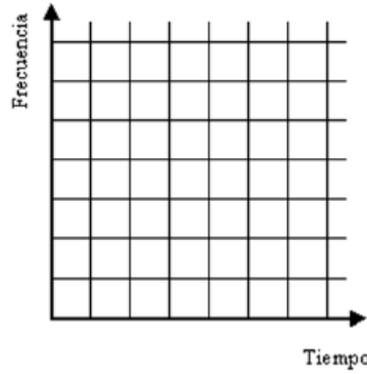


Figura 5.2. División del plano tiempo-frecuencia para la STFT

Como se ha introducido anteriormente en el Apartado 5.2.1, para analizar las propiedades de una señal biológica es muy útil el estudio de la distribución de la potencia en el plano tiempo-frecuencia [Poza 2008]. Para la estimación de la PSD de la señal enventanada se calcula como la DTFS de la función de autocorrelación de cada segmento de la señal. La función de autocorrelación  $R_{xx}[m,u]$  de una secuencia discreta  $x[n]$  enventanada se detalla en la ecuación 5.7, donde  $w'[n]=w[-n]$  y  $L$  es la longitud de la ventana.

$$R_{xx,w}[m,u] = \begin{cases} \frac{1}{L} \sum_{n=0}^{L-m-1} (x[n+m] \cdot w'[n]) \cdot (x[n+m+u] \cdot w'[u+m]) & , u \geq 0 \\ R_{xx,w}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad (5.7)$$

Por último, se calcula la PSD,  $S_{x,w}[m,k]$ , a partir de la función de autocorrelación.

$$S_{x,w}[m,r] = \frac{1}{L} DFTS\{R_{xx,w}[u]\} = \frac{1}{L} \sum_{n=0}^{2L-1} R_{xx,w}[u] \cdot e^{-j\Omega w} = \frac{1}{L} \sum_{n=0}^{2L-1} R_{xx,w}[u] \cdot e^{-j\frac{2\pi k}{2L-1}}, \quad r = 0, \dots, 2L-1 ; m = 0, \dots, N_T-1. \quad (5.8)$$

### 5.3. Definición de coherencia

El término de la coherencia proviene del latín *cohaerentia* y se define como la conexión, relación o unión de unas cosas con otras. La coherencia ha sido utilizada en numerosos estudios para medir el grado de relación de la actividad EEG y se puede definir como una versión normalizada de la densidad espectral de potencia cruzada (CPSD, *Cross-power spectrum*) de dos canales distintos del EEG registrados de forma simultánea [Locatelli *et ál.* 1998]. El principal interés de la coherencia EEG es su utilización como medida de la sincronización entre dos canales para permitir realizar un estudio de las conexiones funcionales en el cerebro [Locatelli *et ál.* 1998], [Shaw *et ál.* 1978]. La coherencia entre dos señales dadas,  $x[n]$  e  $y[n]$ , es definida como [Challis & Kitney 1991],

$$C_{xy}(w) = \frac{S_{xy}(w)}{\sqrt{S_{xx}(w) \cdot S_{yy}(w)}}, \quad (5.9)$$

donde  $S_{xx}$  y  $S_{yy}$  se corresponden con la PSD de las señales  $x[n]$  e  $y[n]$ , mientras que  $S_{xy}$  se corresponde con la densidad espectral de potencia cruzada de las señales  $x[n]$  e  $y[n]$ . Según esta definición, el valor de  $C_{xy}$  estará limitado entre 0 y 1. De tal manera, que un valor cercano a 1 significará que las dos señales presentan un elevado sincronismo y un

valor pequeño, cercano a 0, implica que los dos canales EEG se encuentran poco sincronizados [Besthorn *et ál*, 1994].

En este estudio, se ha calculado la coherencia a través de la utilización de una función específica del *software* Matlab<sup>®</sup>. Se trata de la función *mscohere* y en ella se calcula el cuadrado de la coherencia, utilizando el método del periodograma modificado de Welch para estimar la *PSD* [Welch, 1967]. Las entradas de la función *mscohere* han sido las señales EEG en el dominio del tiempo, se trata de las señales obtenidas tras el proceso de filtrado, división en épocas y rechazo de artefactos. Como se ha explicado anteriormente, para el cálculo de la STFT se han considerado segmentos de 50 muestras sin solapamiento. Por lo tanto, para establecer una analogía con los cálculos de distancia que se presentarán a continuación, se han seleccionado los siguientes parámetros en la función *mscohere*:

- i. Ventana: rectangular de 50 muestras.
- ii. Sin solapamiento.
- iii. Número de puntos de la FFT: 256.
- iv. Frecuencia de muestreo: 200 Hz.

#### 5.4. Parámetros espectrales

Para realizar un análisis de las características espectrales de los registros de EEG obtenidos de pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer probable y sujetos de control, en el presente Trabajo Fin de Máster se han calculado una serie de parámetros espectrales a través de la *PSD* estimada utilizando la transformada STFT. En primer lugar, se ha de definir el espectro de potencia normalizado,  $S_n[m,r]$ , que permite obtener una función análoga a una distribución de probabilidad. Se define como la potencia en cada segmento dividida por la potencia en la banda de paso a considerar, donde  $f_1$  y  $f_2$  son las frecuencias de corte del filtro *software* utilizado, de 1 a 40 Hz.

$$S_n[m,r] = \frac{S_{x,w}[m,r]}{\sum_{f=f_1}^{f_2} S_{x,w}[m,r]} \quad (5.10)$$

Tras la normalización se obtienen  $N_T$  segmentos, cumpliéndose en cada uno que  $\sum_{f=f_1}^{f_2} S_n[m,r] = 1$ . Por lo tanto, se considera una distribución de probabilidad de  $R=2L-1$  puntos, donde  $L$  es el tamaño de la ventana utilizada. A partir de la *PSD* normalizada de cada segmento es posible aplicar una serie de parámetros espectrales basados en funciones de densidad de probabilidad con los que cuantificar las características espectrales de la dinámica cerebral de la enfermedad de Alzheimer.

##### 5.4.1. Introducción a los conceptos de distancia, divergencia y entropía

Según la Real Academia Española, la palabra distancia proviene del latín *distantia* y se define como el “espacio o intervalo de lugar o de tiempo que media entre dos cosas o sucesos”. También admite otra definición como la “diferencia, desemejanza notable entre unas cosas y otras” [Real Academia Española, 2012]. La principal aplicación de la distancia se encuentra en el campo de la geometría, donde ha sido estudiada desde varios siglos antes de cristo. Los conceptos de distancia están presentes en los

razonamientos de los grandes filósofos y matemáticos griegos del siglo V a.C. que se consideran los precursores de las matemáticas.

En el presente estudio se van a utilizar varias medidas de distancia para analizar la similitud de la señal cerebral registrada en el EEG. Para ello se va a considerar la distancia entre dos *PSD* normalizadas, de esta manera se está estudiando la denominada “distancia estadística”.

#### 5.4.1.1. Concepto de distancia

Una medida entre dos puntos dados  $x$  e  $y$ , se considera una medida de distancia,  $d(x,y)$ , si se cumplen las siguientes condiciones [Ullah & Singh 1990],

- i.  $d(x,y) > 0, \forall x \neq y$  e  $d(x,y) = 0$ , si y sólo si  $x=y$ ,
- ii.  $d(x,y) = d(y,x)$ ,
- iii. Dado un punto aleatorio,  $z$ ,  $d(x,y) + d(x,z) \geq d(y,z)$ . Esta es la denominada “inecuación del triángulo”.

Se ha de tener en cuenta que la definición de una distancia se ha de realizar dentro de una métrica o de un espacio. De esta manera, cualquier distancia definida deberá de cumplir estas tres condiciones dentro de la métrica en la que ha sido definida [Ullah & Singh 1990].

#### 5.4.1.2. Distancia estadística y divergencia

La distancia estadística consiste en la medida de la distancia entre modelos estadísticos. Es un concepto muy utilizado en procesado de señal para resolver varios problemas como detección, segmentación, reconocimiento de patrones, clasificación o codificación [Baseville 1996]. El concepto de distancia entre dos distribuciones de probabilidad fue desarrollado por primera vez en 1936 por Mahalanobis [Ullah 1996]. A partir de entonces han sido varios los estudios que han estudiado la denominada “distancia estadística” dando lugar a diferentes distancias o métricas. Un concepto muy relacionado con las medidas de distancia y con especial aplicación para distribuciones de probabilidad es la medida de la divergencia.

##### 5.4.1.2.1. Concepto de f-divergencia

El concepto de divergencia fue desarrollado independientemente por Csiszar, Morimoto y Ali & Silvey. Y actualmente se conoce como f-divergencia o divergencia de Csiszar [Csiszar 1975]. Sean  $P$  y  $Q$  dos distribuciones de probabilidad pertenecientes al un espacio común  $\Omega$  y definidas como  $P = \{p_j, j=1, \dots, N\}$  y  $Q = \{q_j, j=1, \dots, N\}$ . Según Csiszár, la f-divergencia de una distribución  $P$  sobre  $Q$  se define como [Csiszar & Shields 2004]

$$D_\phi[P|Q] = \int_\Omega Q \cdot \phi\left(\frac{P}{Q}\right) \Rightarrow D_\phi[P|Q] = \sum_{j=1}^N q_j \cdot \phi\left(\frac{p_j}{q_j}\right), \quad (5.11)$$

donde  $\phi(t)$  debe ser una función convexa definida para  $t > 0$  y tiene que cumplir que  $\phi(1)=0$ . Además, la distribución  $P$  debe ser absolutamente continua con respecto a  $Q$ . El fundamento de la divergencia se basa en la definición de un *ratio*,  $t$ , como el cociente de

las dos distribuciones,  $t=P/Q$ . De tal manera que el ratio será mayor cuando la probabilidad de  $P$  aumente con respecto a  $Q$  y menor cuando disminuya [Ali & Silvey 1966].

Debido a su definición, se admiten varias definiciones de divergencia. Puesto que existen varias funciones que cumplen las restricciones para  $\phi(t)$ . Sin embargo, para ser consideradas divergencias se deben cumplir dos propiedades:

- i.  $D_\phi[P|Q] \geq 0$ , para todo P y Q pertenecientes al espacio  $\Omega$ ,
- ii.  $D_\phi[P|Q]=0$ , si y sólo si  $P=Q$ , y la divergencia será máxima si  $P \perp Q$

La primera propiedad se extrae de la inecuación de Jensen [Ullah, 1996],

$$D_\phi[P|Q] = \int_\Omega Q \cdot \phi\left(\frac{P}{Q}\right) d\Omega \geq \phi\left(\int_\Omega Q \frac{P}{Q} d\Omega\right) = \phi(1) = 0, \tag{5.12}$$

y la segunda propiedad se basa en,

$$\phi\left(\frac{P}{Q}\right) = 0 \Rightarrow \frac{P}{Q} = 1 \Rightarrow P = Q. \tag{5.13}$$

Sin embargo, no es necesario cumplir la inecuación del triángulo, esto quiere decir que la divergencia no tendrá la propiedad de simetría, es decir  $D_\phi[P|Q] \neq D_\phi[Q|P]$  [Dragomir 1999]. Por lo tanto, la f-divergencia no cumplirá con los axiomas del Apartado 5.3.1.1 y no se podrá considerar como una medida de distancia. Debido a ello se han desarrollado teoremas para hacer simétrica la divergencia, como se profundizará más adelante.

Existen varias funciones  $\phi(t)$  que cumplen con las restricciones para ser consideradas divergencias. Las más utilizadas en el campo de procesado de la señal son [Dragomir 1999]:

- i. Divergencia de Kullback-Leiber:  $\phi(t) = t \cdot \ln(t)$ ,  $t > 0$ . (5.14)

- ii. Divergencia de Hellinger:  $\phi(t) = \frac{1}{2}(1 - \sqrt{t})^2$ ,  $t > 0$ . (5.15)

- iii. Divergencia  $\chi^2$ :  $\phi(t) = (t - 1)^2$ ,  $t > 0$ . (5.16)

- iv. Divergencia varacional:  $\phi(t) = |t - 1|$ ,  $t > 0$ . (5.17)

### 5.4.1.3. Concepto de entropía.

En teoría de la señal, es muy común calcular la divergencia en términos de la cantidad de información, es decir de la entropía. De esta manera, la divergencia cuantifica la cantidad de información de una distribución de probabilidad, P, con respecto a otra, Q. [Ullah 1996].

El concepto de entropía fue definido inicialmente en 1854 por R. Clausius como una magnitud termodinámica que medía la energía no utilizable de un sistema. En 1872 L. Boltzman caracterizo la entropía en las múltiples interacciones de las partículas microscópicas y en 1878 W. Gibbs adaptó el concepto de entropía al campo de la termodinámica estadística y proporcionó unas expresiones matemáticas para su cálculo [Sleigh *et ál.* 2004]. Los razonamientos y la formulación de Boltzmann-Gibbs fueron adaptados al contexto de la teoría de la información por C. Shannon, cuando en 1948

definió el concepto de entropía como una medida de la incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensaje [Shannon 1948]. Esta incertidumbre en la información se puede observar en términos de desorden, discrepancia y diversidad. Por lo tanto, la entropía puede utilizarse para estimar la irregularidad de los sistemas [Poza 2008]. Los conceptos de entropía y divergencia están unidos desde que en 1951, los matemáticos Kullback & Leibler propusieron la utilización de la entropía relativa de Shannon para mejorar el problema de la discriminación entre distribuciones estadísticas [Kullback & Leiber 1951].

A continuación, se presentan tres definiciones distintas de entropía, que serán utilizadas más adelante en el calculo de distintas divergencias estadísticas.

#### 5.4.1.3.1. Entropía de Shannon.

Dada una variable aleatoria discreta  $Z$ , cuya distribución de probabilidad es  $P = (p_1, p_2, \dots, p_N)$ , la entropía de Shannon ( $E_S$ ) para dicha variable vendrá dada como [Shannon 1948],

$$E_S(Z) = E_S(p_1, p_2, \dots, p_N) = - \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln(p_j). \quad (5.18)$$

Desde el punto de vista del procesado de señal, Powell & Percival introdujeron una variación de la definición original de Shannon que denominaron entropía espectral de Shannon. En ella la irregularidad de una señal se estima en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado [Powell & Percival 1979]. De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme (por ejemplo, una señal muy irregular como el ruido blanco) obtendría una  $E_S$  elevada. Por otro lado, un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales (por ejemplo, una señal altamente predecible como una suma de sinusoides) tendría una  $E_S$  baja [Inouye *et ál.* 1991].

En el presente Trabajo Fin de Máster se calculará la entropía a partir de cada uno de los segmentos de la densidad espectral de potencia normalizada  $S_n[m, k]$ , pero por simplicidad se va a expresar el calculo de la  $E_S$  para una distribución de probabilidad cualquiera,  $P = \{p_j, j = 1, \dots, N\}$ . La  $E_S$  se calculará como:

$$E_S[P] = - \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln(p_j). \quad (5.19)$$

#### 5.4.1.3.2. Entropía de Tsallis.

La entropía de Tsallis ( $E_T$ ) es una medida de información generalizada que extiende la definición de la entropía de Shannon [Tsallis 1988]. Se trata de una medida de entropía no logarítmica, por lo que propone un nuevo formalismo matemático para explorar las propiedades de una distribución de probabilidad [Poza 2008]. Para calcular la entropía de Tsallis se ha de definir el índice entrópico  $q$ , que determina el grado de no-extensividad. Para su cálculo, se puede partir de la  $E_S$  y aplicar la función  $q$ -logaritmo, que para un numero real no negativo se define como  $\ln_q(x) = \frac{x^{1-q} - 1}{1-q}$ , entonces

$$E_T^q[P] = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot \ln_q(p_j) = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N \{p_j - (p_j)^q\}, \quad q > 0. \quad (5.20)$$

Un aspecto destacable es que la entropía de Tsallis es una medida no extensiva, por lo tanto si se consideran dos sistemas independientes  $A$  y  $B$ , cuya probabilidad conjunta se puede expresar como  $P(A+B)=P(A)+P(B)$ , la  $E_T$  del sistema será [Berezianos *et ál.* 2003],

$$E_T^q[A+B] = E_T^q[A] + E_T^q[B] + (1-q) \cdot E_T^q[A] \cdot E_T^q[B]. \quad (5.21)$$

#### 5.4.1.3.3. Entropía de Rényi.

La entropía de Rényi ( $E_R$ ) es una medida de información generalizada que fue definida para describir la ganancia de información mediante variables aleatorias incompletas [Rényi 1961]. La  $E_R$  es una medida extensiva y al igual que la  $E_S$ , se basa en una transformación logarítmica de una distribución de probabilidad. La  $E_R$  viene definida por la siguiente expresión,

$$E_R^q[P] = \frac{1}{1-q} \ln \left( \sum_{j=1}^N (p_j)^q \right), \quad q > 0. \quad (5.22)$$

#### 5.4.2. Cálculo de las distancias

En el presente apartado se describirán los fundamentos matemáticos para calcular una serie de distancias o divergencias estadísticas. Todas ellas han sido adaptadas para poder aplicar la  $PSD$  normalizada y de esta manera calcular la distancia entre dos señales correspondientes al EEG registrado en dos sensores distintos.

Tal y como se ha explicado al comienzo del Apartado 5.3, para el cálculo de los parámetros se parte del espectro de potencia normalizado,  $S_n[m,r]$ . Que se puede considerar como una distribución de probabilidad, puesto que cumple que  $\sum_{f=f_1}^{f_2} S[m,r] = 1$ . Para simplificar la notación, para la definición de las distancias se van a considerar dos densidades de probabilidad  $P$  y  $Q$ , definidas como  $P = \{p_j, j=1, \dots, N\}$  y  $Q = \{q_j, j=1, \dots, N\}$ . De tal manera que cumplan que la suma de sus valores sea 1,  $\sum_{j=1}^N p_j = \sum_{j=1}^N q_j = 1$ . A la hora de calcular las distancias espectrales, se considerarán que las distribuciones  $P$  y  $Q$  se corresponden con la  $PSD_n$  de dos sensores EEG para los cuales se quiere medir su similitud a través de la distancia.

##### 5.4.2.1. Distancia Euclídea

La distancia Euclídea ( $D_E$ ) fue propuesta por el matemático griego Euclides. La  $D_E$  se deriva de la geometría euclídea, y se basa en calcular la distancia existente entre dos puntos dentro del espacio euclídeo. El concepto de distancia euclídea se puede adaptar fácilmente al campo de la distancia estadística [López-Ruiz *et ál.* 1995]. Si se consideran dos densidades de probabilidad,  $P$  y  $Q$ , con las características previamente indicadas, se puede definir la distancia euclídea entre ambas como [Rosso 2006].

$$D_E[P,Q] = D_2[P,Q] = \|P,Q\|_2 = \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j - q_j)^2 \right\}^{1/2}. \quad (5.23)$$

Se observa como la  $D_E$  entre dos distribuciones de probabilidad se corresponde con la norma en base dos o norma euclídea. Esta medida de distancia se puede generalizar mediante la consideración de la norma de base  $L_p$  o también denominada distancia de Minkowski [Ullah 1996].

$$D_p[P, Q] = \|P, Q\|_p = \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j - q_j)^p \right\}^{1/p}. \quad (5.24)$$

Finalmente, para el cálculo de la  $D_E$  se ha utilizado la expresión propuesta por López-Ruiz *et al.* [López Ruiz *et al.* 1995], se trata una versión al cuadrado de la definición original expuesta en (5.23).

$$D_E[P, Q] = \sum_{j=1}^N (p_j - q_j)^2. \quad (5.25)$$

#### 5.4.2.2. Distancia de Wootters

La definición de una medida directa de distancia entre distribuciones de probabilidad, a través de la distancia euclídea entre sus muestras, fue criticada por Wootters, debido a que el uso de la norma euclídea no tiene en cuenta la naturaleza estocástica de las distribuciones de probabilidad [Rosso *et al.* 2006]. Wootters utiliza la mecánica cuántica para definir una distancia en el espacio de Hilbert. De tal manera se utilizan criterios de discriminación entre dos estados cuánticos para definir el concepto de distancia estadística entre dos distribuciones de probabilidad [Wootters 1981]. Según el razonamiento de Wootters, se parte del supuesto de que “para un número de muestras dado, dos estados cuánticos, pertenecientes a un mismo sistema cuántico, son indistinguibles si la diferencia de la probabilidad en cada muestra es menor al valor de la fluctuación típica” [Wootters 1981]. De esta manera, se puede usar el concepto de “indistinguible” para definir una medida de distancia entre estados cuánticos y equivalentemente entre distribuciones de probabilidad.

Dadas dos distribuciones de probabilidad  $P$  y  $Q$ , definidas previamente, la distancia estadística entre  $P$  y  $Q$  será la mínima distancia sobre la esfera unitaria entre los puntos  $x$  e  $y$ , definidos como  $x_j = \sqrt{p_j}$  y  $y_j = \sqrt{q_j}$ . Esta mínima distancia es equivalente al ángulo entre los vectores  $x$  e  $y$  [Wootters 1981]. Por lo tanto, se puede expresar la distancia de Wootters ( $D_W$ ), como

$$D_W[P, Q] = \cos^{-1} \left( \sum_{j=1}^N x_j \cdot y_j \right) = \cos^{-1} \left( \sum_{j=1}^N \sqrt{p_j} \cdot \sqrt{q_j} \right). \quad (5.26)$$

A partir del concepto de “indistinguible” introducido por Wootters, en el campo de teoría de la probabilidad se puede definir un criterio para establecer cuando dos distribuciones de probabilidad son o no distinguibles. Sean  $P$  y  $Q$  dos distribuciones de probabilidad, definidas al inicio del apartado 5.3.2, serán distinguibles tras  $L$  muestras ( $L \rightarrow \infty$ ), si y sólo si se cumple la siguiente condición [Matjey *et al.* 2005]

$$\frac{\sqrt{L}}{2} \sqrt{\sum_{j=1}^N \frac{(p_j - q_j)^2}{p_j}} > 1. \quad (5.27)$$

### 5.4.2.3. Distancia de Hellinger

La distancia de Hellinger ( $D_H$ ) es una medida de divergencia estadística derivada del concepto de  $f$ -divergencia de Csiszar, su expresión se puede obtener de manera sencilla a través de la utilización de la función convexa,  $\phi(t)$ , definida en la ecuación 5.14 [Dragomir 1999].

Seán  $P$  y  $Q$  dos ditribuciones de probabilidad, definidas en el apartado 5.3.2, la  $D_H$  será

$$D_H[P,Q] = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{j=1}^N (\sqrt{p_j} \cdot \sqrt{q_j})^2}. \quad (5.28)$$

La distancia de Hellinger es una generalización de la distancia de Matusita para  $\delta=2$  [Baseville 1989 y Ullah 1996], por lo tanto de forma general se puede expresar la  $D_H$  como

$$D_H[P,Q] = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{j=1}^N [(\sqrt{p_j})^{1/\delta} \cdot (\sqrt{q_j})^{1/\delta}]^{\delta}}, \quad \delta = 2. \quad (5.29)$$

### 5.4.2.4. Distancia de Kullback-Leiber

La distancia o divergencia de Kullback-Leibler ( $D_{KL}$ ) fue introducida por los matemáticos S. Kullback y R. A. Leibler en el año 1951 [Kullback & Leiber 1951], como una medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad. Aunque se conoce comúnmente por distancia de Kullback-Leibler, en realidad se trata de una medida de divergencia que se engloba dentro del concepto de  $f$ -divergencia de Csiszar [Dragomir 1999].

La  $D_{KL}$  surgió como una alternativa al problema de discriminación estadística en términos de cantidad de información. Para ello, se partió del supuesto de que dos distribuciones de probabilidad difieren más o menos de acuerdo con la posibilidad de discriminación entre ellas mediante un test estadístico [Kullback & Leiber 1951]. Como punto de partida, Kullback & Leibler se basaron en el trabajo de Jeffreys [Jeffreys 1948], que propuso una medida de divergencia para abordar el problema de encontrar una densidad invariante respecto de una probabilidad “a priori” [Pardo Llorente 1993].

Sean  $P$  y  $Q$  dos densidades de probabilidad, definidas previamente. Partiendo de la expresión general de la  $f$ -divergencia de Csiszar de la ecuación 5.11, se puede calcular la divergencia de Kullback-Leibler-Shannon sustituyendo  $\phi(t) = t \cdot \ln(t)$ ,  $t > 0$  [Dragomir 1999]. Para simplificar y aclarar los conceptos, se ha optado por considerar la denominación que se usan Baseville y Ullah [Baseville 1989 y Ullah 1996]. Por lo tanto, la expresión (5.30) se va a denominar “entropía relativa de Kullback-Leiber-Shannon ( $E_{KL-S}$ )”. Mientras que se denominará divergencia de Kullback-Leibler-Shannon ( $D_{KL-S}$ ) al resultado obtenido tras hacer la  $E_{KL-S}$  simétrica. Por lo tanto la  $E_{KL-S}$  se define como,

$$E_{KL-S}[P|Q] = \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln\left(\frac{p_j}{q_j}\right). \quad (5.30)$$

Analizando esta expresión, se puede verificar que se cumplen los axiomas para ser considerado una divergencia, definidos en el Apartado 5.4.1.2.1. Sin embargo se

observa no se trata de una medida simétrica  $E_{KL-S}[P,Q] \neq E_{KL-S}[Q,P]$  y además no se cumple con la inecuación del triangulo. Entonces, esta medida no cumple las condiciones de las distancias y se ha de considerar una medida de pseudo-distancia [Ullah 1996]. Debido a la no simetría, la  $E_{KL}$  puede no ser válida como medida de similitud de distribuciones de probabilidad. Este hecho llevó a definir una medida simétrica, que se denomina divergencia de Kullback-Leibler [Baseville 1996].

La forma más sencilla se basa en el trabajo de Jeffreys [Jeffreys 1946] y parte del hecho de que la  $E_{KL}$  es aditiva [Johnson & Sinanovic 2001]. A esta medida de divergencia también se le conoce como  $J$ -divergencia o divergencia de Jeffreys-Kullback-Leibler.

$$D_{KL-S}[P,Q] = \frac{E_{KL-S}[P|Q] + E_{KL-S}[Q|P]}{2}. \quad (5.31)$$

De esta manera, se ha obtenido una medida de divergencia simétrica y que cumple las condiciones de Csiszar y Ali-Silvey. [Johnson & Sinanovic 2001]

Existen otras formas para hacer simétrica la  $E_{KL}$ , pero en el ámbito de este Trabajo Fin de Máster se ha utilizado una de las forma más sencilla. La investigación y simulación de nuevas formas para hacer simétrica de la  $D_{KL}$ , constituyen parte del futuro trabajo a realizar.

Sustituyendo la ecuación (5.30) en (5.31), se obtiene,

$$D_{KL-S}[P,Q] = \frac{\left( \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln\left(\frac{p_j}{q_j}\right) + \sum_{j=1}^N q_j \cdot \ln\left(\frac{q_j}{p_j}\right) \right)}{2} = \frac{\left( \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln\left(\frac{p_j}{q_j}\right) - \sum_{j=1}^N q_j \cdot \ln\left(\frac{p_j}{q_j}\right) \right)}{2} = \frac{\sum_{j=1}^N (p_j - q_j) \cdot \ln\left(\frac{p_j}{q_j}\right)}{2}. \quad (5.32)$$

Se observa como  $D_{KL-S}[P,Q]=0$  si y sólo si,  $P=Q$  y además se cumple que  $D_{KL-S}[P,Q] \geq 0$ , condición necesaria para poder considerarse como una distancia. Sin embargo, la  $D_{KL}$  cuenta una importante limitación, se necesita que la distribución  $P$  sea absolutamente continua con respecto a  $Q$  y viceversa. Y además la  $D_{KL}$  no estará definida si  $q_j = 0$  y  $p_j \neq 0$ , para cualquier  $j$  [Lin 1991].

El proceso seguido para hallar la divergencia de Kullback-Leibler-Shannon se puede seguir para hallar la divergencia asociada a otras medidas de entropía como son la entropía de Tsallis o de Rényi [Rosso *et ál.* 2006]. Para ello, es necesario partir de la definición de la entropía relativa de Tsallis y Rényi. La entropía de Tsallis es una medida de entropía no extensiva, donde el índice entrópico,  $q$ , determina el grado de no-extensividad. De manera equivalente a la entropía Shannon, se puede definir la entropía relativa de Tsallis ( $E_{KL-T}$ ) como una medida de entropía entre dos distribuciones de probabilidad [Tsallis 1998]. La  $E_{KL-T}$  es una medida muy utilizada en la estadística no-extensiva y especialmente en el campo de la mecánica cuántica [Furuichi *et ál.* 2005].

$$E_{KL-T}^q[P|Q] = - \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln_q\left(\frac{q_j}{p_j}\right). \quad (5.33)$$

donde la función  $q$ -logaritmo de un numero real no negativo se define como [Furuichi *et ál.* 2005],

$$\ln_q(x) = \frac{x^{1-q} - 1}{1-q}. \quad (5.34)$$

por lo tanto, sustituyendo se obtiene [Rosso *et ál.* 2006]

$$E_{KL-T}^q [P|Q] = - \sum_{j=1}^N p_j \frac{\left(\frac{q_j}{p_j}\right)}{1-q} = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N p_j \frac{(q_j)^{1-q} - (p_j)^{1-q}}{(p_j)^{1-q}} = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N (p_j)^q \left\{ (q_j)^{1-q} - (p_j)^{1-q} \right\}. \quad (5.35)$$

Para garantizar la concavidad de la  $E_T$ , se tiene que cumplir que  $q > 0$  [Tsallis 1998]. Además, se observa que cuando  $q \rightarrow 1$  se obtiene la entropía relativa de Kullack-Leibler-Shannon,

$$\lim_{q \rightarrow 1} \left( E_{KL-T}^q [P|Q] \right) = \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln \left( \frac{p_j}{q_j} \right) = E_{KL-S} [P|Q]. \quad (5.36)$$

Por último, se obtiene la divergencia de Kullback-Leiber-Tsallis operando de forma equivalente a la expresión (5.30), se obtiene:

$$D_{KL-T}^q [P|Q] = \frac{1}{2(q-1)} \left( \sum_{j=1}^N (p_j)^q \left\{ (q_j)^{1-q} - (p_j)^{1-q} \right\} + \sum_{j=1}^N (q_j)^q \left\{ (p_j)^{1-q} - (q_j)^{1-q} \right\} \right). \quad (5.37)$$

Por otro lado, la entropía de Rényi es una medida de información generalizada que fue definida para describir la ganancia de información mediante variables aleatorias incompletas [Rényi 1961]. En este artículo, Rényi introduce la  $E_R$  y se basa en el trabajo de Kullback & Leibler para dar lugar a la denominada entropía relativa de Rényi ( $E_{KL-R}$ ). Rényi define la  $E_{KL-R}$  como “la cantidad de información de orden  $q$  obtenida si se replaza la distribución  $Q$  por la  $P$ ” [Rényi 1961]. La  $E_{KL-R}$  se define según la siguiente expresión [Bercher 2008]

$$E_{KL-R}^q [P|Q] = \frac{1}{q-1} \cdot \ln \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot (q_j)^{1-q} \right\}. \quad (5.38)$$

Operando de manera equivalente, se obtiene la divergencia de Kullback-Leibler-Rényi, como

$$D_{KL-R}^q [P|Q] = \frac{1}{2(q-1)} \left( \ln \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot (q_j)^{1-q} \right\} + \ln \left\{ \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot (p_j)^{1-q} \right\} \right). \quad (5.39)$$

En cuanto a la elección del valor del índice entrópico  $q$ , para el cálculo de la  $D_{KL}$  de Tsallis y Rényi, en el siguiente Capítulo se ha realizado una simulación para determinar el valor de  $q$  que obtiene los mejores resultados estadísticos. Los valores elegidos son  $q=0,5$  para  $D_{KL-T}$  y  $q=2,1$  para  $D_{KL-R}$ .

#### 5.4.2.5. Distancia de Jensen

La divergencia de Jensen es una versión suavizada y simétrica de la entropía relativa de Kullback-Leibler [Lamberti & Matjey 2003]. De esta manera se puede considerar como otra técnica para hacer simétrica la información proporcionada por la  $E_{KL-S}$ , superando las limitaciones de la  $D_{KL}$  descritas anteriormente [Lin 1991].

Como principal aportación, Burbea y Rao definen la diferencia de Jensen, basada en las inecuaciones de Jensen [Jensen 1906] y en la entropía de Shannon [Burbea & Rao 1982]. A partir de este trabajo se define la divergencia de Jensen-Shannon ( $D_{J-S}$ ).

Partiendo de la entropía relativa de Kullback-Leibler-Shannon, se define una nueva medida de divergencia que Lin denomina “divergencia directa” [Lin 1991].

$$K_S[P|Q] = E_{KL-S} \left[ P \left| \frac{P+Q}{2} \right. \right] = \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln \left( \frac{p_j}{p_j/2 + q_j/2} \right). \quad (5.40)$$

Esta medida presenta las propiedades requeridas para poder considerarse una medida de distancia. Se observa como  $K_S[P|Q] \geq 0$  y  $K_S[Q|P] \geq 0$  si y sólo si  $P=Q$ . Sin embargo, cuenta con una importante limitación, ya que no se trata de una medida simétrica. Operando de manera equivalente a la divergencia de Jeffreys [Jeffreys 1946], definida en el apartado anterior, se puede obtener una medida de divergencia basada en  $K_S$ , denominada divergencia de Jensen-Shannon ( $D_{J-S}$ ).

$$D_{J-S}[P|Q] = \frac{K_S[P|Q] + K_S[Q|P]}{2} = \frac{1}{2} \left[ \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln \left( \frac{p_j}{p_j + q_j/2} \right) + \sum_{j=1}^N q_j \cdot \ln \left( \frac{q_j}{p_j + q_j/2} \right) \right]. \quad (5.41)$$

Operando se obtiene,

$$D_{J-S}[P|Q] = \frac{1}{2} \left\{ \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln(p_j) - \sum_{j=1}^N p_j \cdot \ln \left( \frac{p_j + q_j}{2} \right) + \sum_{j=1}^N q_j \cdot \ln(q_j) - \sum_{j=1}^N q_j \cdot \ln \left( \frac{p_j + q_j}{2} \right) \right\}. \quad (5.42)$$

sustituyendo el valor de la entropía Shannon (ecuación 5.18), se obtiene un valor de la divergencia en función de operaciones sobre la entropía.

$$D_{J-S}[P|Q] = E_S \left( \frac{P+Q}{2} \right) - \frac{1}{2} E_S(P) - \frac{1}{2} E_S(Q). \quad (5.43)$$

En la divergencia  $D_{J-S}$  se ha considerado que ambas distribuciones de probabilidad tienen el mismo peso ( $\beta=1/2$ ). Sin embargo, se puede introducir el coeficiente  $\beta$  que define el peso de la probabilidad *a priori* de una distribución  $P$  con respecto a  $Q$ , debiendo cumplir que  $0 \leq \beta \leq 1$  [Lamberti & Matjey 2003]. La divergencia de Jensen-Shannon se puede generalizar para cualquier valor de  $\beta$  dentro del rango [Lin 1991].

$$D_{J-S}[P|Q] = E_S(\beta \cdot P + (1-\beta) \cdot Q) - \beta \cdot E_S(P) - (1-\beta) E_S(Q). \quad (5.44)$$

El valor de divergencia obtenido será simétrico, se cumplirá que  $D_{J-S}[P,Q]=0$  sí y solo sí  $P=Q$  y para cumplir que  $D_{J-S}[P,Q]>0$  se necesita que la función  $E_S(P)$  sea cóncava para los valores definidos en la distribución de probabilidad  $P$ .

Es importante destacar que la divergencia  $K_S$ , y por lo tanto también  $L_S$ , se engloban dentro del concepto de f-divergencia definido por Csiszar y por lo tanto presentan unas propiedades que derivan de ésta [Lin 1991]. En este caso la función  $\phi(x)$ , vendrá definida como:

$$\phi(x) = x \cdot \ln \left( \frac{2x}{1+x} \right). \quad (5.45)$$

Para obtener unos valores de  $D_J$  que se correspondan con una divergencia (equivalente distancia) se han de cumplir las condiciones indicadas en el Apartado 5.4.1.2.1. Su comprobación se puede reducir de manera sencilla [Martins *et ál.* 2009]:

- i. La función  $\phi(x)$  tiene que ser convexa para el rango de valores de  $x$ .

- ii. La función entropía tiene que ser cóncava para el rango de valores de la distribución de probabilidad ( $\in [0,1]$ ).

Estas condiciones cobran especial importancia a la hora de elegir el índice entrópico  $q$  en el caso de las entropías de Tsallis y de Rényi. Más adelante se indica el rango de valores del índice  $q$  para garantizar que se cumplen las propiedades de la divergencia.

La medida de la divergencia de Jensen se puede generalizar para otras definiciones de entropía, como la entropía de Tsallis o de Rényi, obteniéndose así las divergencias de Jensen-Tsallis y de Jensen-Rényi respectivamente [Rosso *et ál.* 2006]. Se define la divergencia directa de Tsallis, como

$$K_T^q[P,Q] = E_{KL-T}^q \left[ P \left| \frac{P+Q}{2} \right. \right]. \quad (5.46)$$

De manera equivalente y considerando la expresión 5.32 [Lamberti & Matjey 2003], la divergencia de Jensen será

$$D_{J-T}^q[P,Q] = \frac{K_T^q(P,Q) + K_T^q(Q,P)}{2} = \frac{1}{2} \left\{ - \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot \ln_q \left( \frac{(p_j + q_j)/2}{p_j} \right) - \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot \ln_q \left( \frac{(p_j + q_j)/2}{q_j} \right) \right\} \quad (5.47)$$

$$D_{J-T}^q[P,Q] = \frac{1}{2} \left\{ - \sum_{j=1}^N \left( (p_j)^q + (q_j)^q \right) \cdot \ln_q \left( \frac{p_j + q_j}{2} \right) + \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot \ln_q(p_j) + \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot \ln_q(q_j) \right\} \quad (5.48)$$

$$D_{J-T}^q[P,Q] = \frac{1}{2} \left\{ -2 \sum_{j=1}^N \left( \frac{(p_j)^q + (q_j)^q}{2} \right) \cdot \ln_q \left( \frac{p_j + q_j}{2} \right) + \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot \ln_q(p_j) + \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot \ln_q(q_j) \right\}. \quad (5.49)$$

Si se sustituye por el valor de la  $E_T$ , se obtiene una expresión para la divergencia de Jensen-Tsallis ( $D_{J-T}$ )

$$D_{J-T}^q[P|Q] = E_T^q \left( \frac{P+Q}{2} \right) - \frac{1}{2} E_T^q(P) - \frac{1}{2} E_T^q(Q). \quad (5.50)$$

En cuanto a la elección del valor del índice entrópico, se ha considerado  $q=2$ . En [Mohamed *et ál.* 2008] y [Martins *et ál.* 2009] se indica que para que un valor de  $q \in (1,2]$  la divergencia de Jensen-Tsallis es una función convexa. Para seleccionar el valor del índice entrópico  $q$ , se ha realizado una simulación dentro del intervalo  $q \in (1,2]$  y se ha seleccionado el valor de  $q$  que obtiene los mejores resultados estadísticos. En el siguiente Capítulo se muestra el valor de  $q$  escogido.

Para calcular la divergencia de Jensen-Rényi ( $D_{J-R}$ ) se procede de manera equivalente. En primer lugar se define la divergencia directa de Rényi como

$$K_R^q[P,Q] = E_{KL-R}^q \left( P \left| \frac{P+Q}{2} \right. \right). \quad (5.51)$$

La divergencia directa de Rényi se engloba dentro del concepto de  $f$ -divergencia de Csiszar, en este caso la función será de Csiszar  $\phi(x) = 2^{(q-1)x}$ . Es conveniente recordar que esta función ha de ser convexa para que la divergencia sea simétrica y estrictamente positiva. En [He *et ál.* 2001] y [Martins *et ál.* 2009] se indica que para  $q \in (0,1)$  se cumplirán las condiciones de concavidad y la  $D_{J-R}$  será simétrica y estrictamente positiva. Al igual que en el apartado anterior, para la elección del índice entrópico  $q$  se

ha buscado el que mejores resultados estadísticos proporcionaba. En el siguiente Capítulo se muestra como el valor elegido es  $q=0.1$ .

De manera equivalente, se puede obtener la  $D_{J-R}$  como

$$D_{J-R}^q[P, Q] = \frac{K_R^q[P, Q] + K_R^q[Q, P]}{2}. \quad (5.52)$$

Finalmente se llega a una expresión simplificada de la  $D_{J-R}$  [He *et ál.* 2001], que es equivalente a las expresiones (5.43) y (5.50)

$$D_{J-R}^q[P, Q] = E_R^q\left[\frac{P+Q}{2}\right] - \frac{1}{2}E_R^q[P] - \frac{1}{2}E_R^q[Q]. \quad (5.53)$$

#### 5.4.2.5.1. Generalización de la divergencia de Jensen

Muchas medidas de diferencia han sido desarrolladas para aplicarse a dos distribuciones de probabilidad. Sin embargo, existen ciertas aplicaciones que necesitan medir la diferencia global sobre mas de dos distribuciones de probabilidad [Lin 1991]. La divergencia de Jensen puede generalizarse para proporcionar una medida de similitud entre un número finito de distribuciones de probabilidad. Además, está propiedad puede ser extensible para cada una de las medidas de entropía definidas [Lamberti & Matjey 2003]. Si se consideran  $n$  distribuciones de probabilidad ( $P_1, P_2, \dots, P_n$ ), con unos pesos  $\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n$ , respectivamente, la divergencia generalizada de Jensen-Shannon se puede definir como [Lin 1991],

$$D_{GJ-S}[P_1, \dots, P_n] = E_S\left(\sum_{i=1}^n \eta_i \cdot P_i\right) - \sum_{i=1}^n \eta_i \cdot E_S(P_i). \quad (5.54)$$

donde  $E_S$  es la entropía Shannon (se podría sustituir por otra definición de entropía). Las propiedades de la  $D_{GJ}$  son heredadas de la  $D_J$  y se destaca que las distribuciones de probabilidad,  $P_i$ , no tienen que ser absolutamente continuas con respecto al resto. Además, se mantiene una de las principales propiedades, para que el valor de la divergencia sea siempre positivo se necesita que la entropía sea una función cóncava [Lamberti & Matjey 2003]. De manera equivalente se puede generalizar la divergencia de Jensen-Rényi, considerando el índice  $q \in (0,1)$  para garantizar que la  $D_{J-R}$  sea positiva [Martins *et ál.* 2009]

$$D_{GJ-T}^q[P_1, \dots, P_n] = E_T^q\left(\sum_{i=1}^n \eta_i \cdot P_i\right) - \sum_{i=1}^n \eta_i \cdot E_T^q(P_i). \quad (5.55)$$

Sin embargo, esta generalización no es posible para la divergencia de Jensen-Tsallis debido a que es una medida de entropía no-extensiva [Lamberti & Matjey 2003]. En este caso se cumplirá que

$$D_{GJ-R}^q[P_1, \dots, P_n] = E_R^q\left(\sum_{i=1}^n \eta_i \cdot P_i\right) - \sum_{i=1}^n \eta_i \cdot E_R^q(P_i). \quad (5.56)$$

Es conveniente destacar que en este estudio se podría haber utilizado la generalización de la distancia de Jensen, ya que el cálculo de la conectividad entre regiones se puede simplificar como el cálculo de la distancia entre varias  $PSD_n$ . Sin

embargo, se ha decidido no utilizar para mantener la homogeneidad de los resultados con respecto al resto de distancias (ya que no presentan una expresión generalizable). La utilización de la generalización de la distancia de Jensen puede constituir una línea de investigación futura a desarrollar.

Por último, en la Tabla 5.1 se resumen las expresiones de distancias y los parámetros elegidos que se van a utilizar.

### 5.5. Análisis espacial: división en zonas de la cabeza

El objetivo de este trabajo se centra en estudiar la conectividad entre las distintas regiones del cerebro humano, para ello se calcula la distancia entre la  $PSD_n$  de la actividad registrada en el EEG en dichas regiones. El estudio tiene como punto de partida la utilización de las medidas de distancia utilizadas por el autor en un trabajo anterior. En [Bachiller *et ál.* 2011] se mide el desequilibrio de la actividad cerebral asociada a la enfermedad de Alzheimer, para ello se contaba con las mismas señales EEG que se están utilizando en este estudio.

Tipo de distancia	Expresión	parámetros
Distancia euclídea	$D_E[P,Q] = \sum_{j=1}^N (p_j - q_j)^2$	
Distancia de Wootters	$D_W[P,Q] = \cos^{-1} \left( \sum_{j=1}^N \sqrt{p_j} \cdot \sqrt{q_j} \right)$	
Distancia de Hellinger	$D_W[P,Q] = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{j=1}^N (\sqrt{p_j} - \sqrt{q_j})^2}$	
Divergencia de Kullback-Leibler-Shannon	$D_{KL-S}[P,Q] = \frac{1}{2} \cdot \left( \sum_{j=1}^N (p_j - q_j) \cdot \ln \left( \frac{p_j}{q_j} \right) \right)$	
Divergencia de Kullback-Leibler-Tsallis	$D_{KL-S}^q[P,Q] = \frac{\sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot \left\{ (q_j)^{1-q} - (p_j)^{1-q} \right\} + \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot \left\{ (p_j)^{1-q} - (q_j)^{1-q} \right\}}{2 \cdot (q-1)}$	$q=0.5$
Divergencia de Kullback-Leibler-Rényi	$D_{KL-R}^q[P,Q] = \frac{\ln \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j)^q \cdot (q_j)^{1-q} \right\} + \ln \left\{ \sum_{j=1}^N (q_j)^q \cdot (p_j)^{1-q} \right\}}{2 \cdot (q-1)}$	$q=2.1$
Divergencia de Jensen-Shannon	$D_{J-S}[P,Q] = E_S \left( \frac{P+Q}{2} \right) - \frac{1}{2} E_S(P) - \frac{1}{2} E_S(Q)$	$\beta=0.5$
Divergencia de Jensen-Tsallis	$D_{J-T}^q[P,Q] = E_T^q \left[ \frac{P+Q}{2} \right] - \frac{E_T^q[P]}{2} - \frac{E_T^q[Q]}{2}$	$\beta=0.5$ $q=2$
Divergencia de Jensen-Rényi	$D_{J-R}^q[P,Q] = E_R^q \left[ \frac{P+Q}{2} \right] - \frac{E_R^q[P]}{2} - \frac{E_R^q[Q]}{2}$	$\beta=0.5$ $q=0.1$

Tabla 5.1. Resumen de las expresiones utilizadas en la simulación

Para estimar el desequilibrio se mide la distancia de la actividad EEG en cada canal con respecto a la  $P_e$ . Sin embargo, para analizar la conectividad se ha de medir la

distancia entre la actividad EEG en dos canales considerados, es por ello que se hace necesaria la definición de una división en regiones cerebrales. Se han realizado algunos estudios que analizan la señal de EEG por regiones. En primer lugar se pueden catalogar los estudios en los que se utiliza un método de registro bipolar, de tal manera que la señal se adquiere como la diferencia entre la señal eléctrica existente en los dos sensores deseados. Si se utilizan sensores de diferentes regiones, se podrá obtener una medida de la diferencia de actividad eléctrica entre estas dos regiones. Este tipo de medidas bipolares se han realizado en los estudios [Petit, 1992], [Leuchter, 1993] o [Scher, 1997]. Para el ámbito del presente estudio, serán de mayor interés los estudios que realizan el registro de EEG mediante referencia común. En este caso destacan los análisis de coherencia. Inicialmente, para analizar la coherencia entre regiones se medía la coherencia entre sensores [Thatcher *et ál.* 1986], [Locatelli, 1997] y [Adler, 2003]. Se destaca el trabajo de Thatcher *et ál.*, que propusieron un modelo de coherencia EEG en el que se distinguían dos tipos de conexiones corticales, las conexiones cortas (entre sensores adyacentes) y las conexiones largas (entre sensores lejanos) [Thatcher *et ál.* 1986]. En estudios posteriores se han agrupado los sensores en regiones para poder proporcionar una medida de coherencia global entre las regiones. En [Jap, 2007] y [Miskovic, 2009] se definen varias regiones cerebrales compuesta cada una de ellas por dos canales. De esta manera se estudia la coherencia en las regiones fronto-polar, frontal (F3 y F4), central (C3 y C4), parietal (P3 y P4) y occipital (O1 y O2). En el presente estudio se ha dividido la cabeza en siete regiones que engloban los 19 canales del registro de EEG. Esta división ha sido realizada tratando de mantener una relación con la fisiología del cerebro, por lo cual se han realizado las regiones agrupando los sensores correspondientes a los distintos lóbulos cerebrales. Para la definición de las regiones, inicialmente se considero la división realizada en [Hoon Roh, 2011]. En dicho estudio se analizan los cambios en la potencia relativa de la EA a partir de la división en regiones cerebrales. Sin embargo, se contaba con un registro de EEG de 16 sensores, mientras que en el caso de este estudio se cuenta con 19 sensores.

Finalmente, en la Tabla 5.1 se muestra la división en regiones utilizada para el cálculo de la conectividad cerebral a partir de la distancia.

En la Figura 5.3 puede observarse la distribución espacial de las distintas regiones definidas. Partiendo de los razonamientos de [Thatcher *et ál.* 1986] y de manera similar a como se realiza en [Stam *et ál.* 2009], se va a realizar un análisis de conectividad “intra-región” para estudiar la conectividad entre los sensores pertenecientes a una misma región (enlaces cortos) e “inter-región” para estudiar la conectividad entre las distintas regiones (enlaces largos).

Región	Denominación	Sensores pertenecientes a la región
Fronto-polar	Fp	Fp1, Fp2
Frontal	F	F7, F3, Fz, F4, F8
Central	C	C3, Cz, C4
Temporal Izquierda	TI	T3, T5
Temporal Derecha	TD	T4, T6
Parietal	P	P3, Pz, P4
Occipital	O	O1, O2

Tabla 5.1. División del registro EEG en regiones.

## 5.6. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos con del cálculo de las distancias definidas anteriormente serán objeto de un estudio estadístico para comprobar la posible existencia de diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes con EA y sujetos de control).

Inicialmente, se llevó a cabo un análisis descriptivo para explorar tanto la normalidad de las distribuciones, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, así como la homocedasticidad utilizando el test de Ansari-Bradley. Tras este análisis exploratorio, se obtuvo que los valores no cumplían las suposiciones paramétricas, por lo que se tuvo que aplicar un test no paramétrico. La prueba estadística realizada ha sido el test U de Mann-Whitney, que está diseñado para determinar si dos muestras independientes provienen de la misma población. El resultado de la aplicación del análisis estadístico es un parámetro denominado  $p$  o  $p$ -valor. Se considera que se puede rechazar la hipótesis nula en el caso de obtener un  $p$ -valor menor que 0,05. Por lo tanto, se podrá considerar que existen diferencias significativas entre los grupos cuando el test estadístico proporcione un  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico anterior, se complementó con un estudio sobre la capacidad de clasificación de los parámetros en las distintas simulaciones realizadas. 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*). Los estadísticos de clasificación calculados fueron la sensibilidad (esp), que representa el porcentaje de pacientes correctamente clasificados, la especificidad (esp), que representa el porcentaje de controles adecuadamente identificados y la precisión (pre), que resume el porcentaje de pacientes y controles bien clasificados. Además, se van a calcular las conocidas como curvas características operativas del receptor o ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

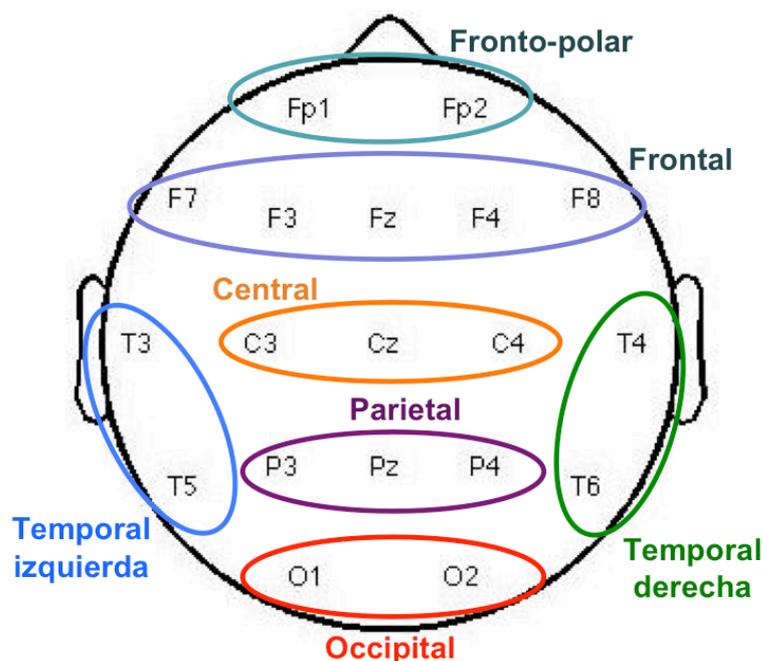


Figura 5.3. Representación sobre la cabeza de la división del registro EEG en regiones

Una curva ROC es una representación gráfica de la relación entre sensibilidad y especificidad. Permite resumir de forma visual el comportamiento de un test diagnóstico. En el caso de este estudio, permitirá evaluar la capacidad de cada una de las distancias definidas para discriminar entre pacientes con EA y sujetos de control. El área bajo la curva ROC o *AUC* (Area under the ROC curve) se puede emplear como un índice de medida de la exactitud global de la prueba [Zweig & Campbell 1993]. El *AUC* indica la probabilidad de que un sujeto con EA, seleccionado de manera aleatoria, presente un valor del distancia mayor (o menor, según el caso) que un sujeto de control extraído también de manera aleatoria. Cuanto mayor sea el área, mejor será el test diagnóstico. La exactitud máxima correspondería a un valor de  $AUC=1$ , en este caso se lograría clasificar correctamente a todos los sujetos.

Para calcular los valores de sensibilidad, especificidad y precisión se utilizaron curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera (*ROC curve with Leave-One-Out Cross-Validation*). Este procedimiento consiste en calcular la curva ROC utilizando los resultados de todos los sujetos menos uno. Posteriormente, este sujeto se clasifica en base al umbral óptimo, calculado a partir de los resultados del resto de sujetos. Este procedimiento se repite a continuación para el resto de los sujetos.

Como herramienta adicional para obtener un resumen visual de la distribución, se representarán los diagramas de cajas o *boxplots* obtenidos para cada método. Estos diagramas proporcionan un resumen visual de muchos aspectos importantes de la distribución de un conjunto de datos. El gráfico recibe este nombre, ya que consiste en una caja de cuyos lados, superior e inferior, se derivan dos segmentos: uno hacia arriba y uno hacia abajo, denominados bigotes. Proporciona un resumen de la información de los datos utilizando cinco medidas estadísticas: el valor mínimo, el primer cuartil (percentil 25), la mediana, el tercer cuartil (percentil 75) y el valor máximo [Minnaard, 2005]. Los diagramas de cajas y bigotes proporcionan información sobre la dispersión y la simetría de los datos. Cuanto más larga sea la caja y los bigotes, más dispersa será la distribución de datos. Por otro lado, una mediana situada en el centro de la caja o cerca de él constituye un indicio de simetría en los datos. Sin embargo, si la mediana está considerablemente más cerca del primer o del tercer cuartil, se puede afirmar que los datos son positivamente o negativamente asimétricos, respectivamente.

Todos los análisis estadísticos y de clasificación fueron realizados mediante el software Matlab® (versión 7.8.0; The Mathworks Inc, Natick, MA).



# Capítulo 6

## Resultados

---

6.1. Introducción.....	48
6.2. Análisis de la coherencia.....	48
6.3. Distancia euclídea.....	52
6.1. Distancia de Wootters.....	57
6.2. Distancia de Hellinger.....	63
6.3. Distancia de Kullback-Leibler.....	68
6.1. Distancia de Jensen.....	76

## 6.1. Introducción

Una vez explicados los métodos utilizados para calcular las distintas distancias, en el presente Capítulo se resumen los resultados más significativos que se han obtenido. El Capítulo se divide en siete apartados principales, en el primero se muestran los resultados obtenidos a través del cálculo de la coherencia EEG. A continuación se analizan los resultados obtenidos para cada una de las distancias definidas. Dentro de cada apartado se encuentran tres análisis distintos, por un lado se estudia el desequilibrio de forma global en cada sensor EEG y tras la agrupación en regiones cerebrales. En segundo lugar, se analiza la conexión dentro de las distintas regiones, para ello se realiza un estudio de la distancia entre los canales pertenecientes a una misma región, este estudio se denomina intra-región. Por último, se estudia la conexión entre las distintas áreas cerebrales a través de un estudio de la distancia inter-región.

### 6.1.1. Consideraciones previas

Tal y como se ha señalado, en el preprocesado se ha subdividido la señal original en épocas de 5 s. de duración a las que se ha aplicado un proceso de rechazo de artefactos. Como se ha indicado en el Capítulo anterior, la actividad cerebral registrada mediante EEG es una señal no estacionaria. Por ello, en el presente estudio se ha utilizado como transformación tiempo-frecuencia la STFT, que divide la señal original en segmentos a través de una serie de ventanas temporales deslizantes y considera la señal en dichos segmentos como estacionaria. La STFT da lugar a una representación espectral que depende del tiempo, de tal manera que se puede calcular la evolución temporal del parámetro. Para ello, se tomaron ventanas temporales no solapadas de 0,5 s., que dieron lugar a un total de 20 segmentos por cada época. En cada uno de los segmentos se estimó la  $PSD_n$  como la TF de la función de autocorrelación. Este valor de la  $PSD_n$  se corresponde con una distribución de probabilidad y por lo tanto podrá ser utilizado para realizar los cálculos de distancia según han sido definidos en el Capítulo anterior. Este proceso se realiza de manera equivalente para cada uno de los 19 canales del registro de EEG. Por lo tanto, se pueden estimar los valores de distancia intra e inter-región para cada sujeto a partir de las  $PSD_n$  en los distintos canales. Una vez obtenidos estos valores de distancia, se promedia en los segmentos y las épocas para obtener un único valor por sujeto para cada distancia a estudiar. Los valores promedio se exploraron en busca de interacciones significativas mediante el análisis estadístico no paramétrico con el test U de Mann-Whitney. Para poder detectar visualmente la existencia de diferencias significativas en las poblaciones, además de incluir los resultados de los análisis estadísticos, se muestran los diagramas de cajas para los valores medios de cada parámetro y la representación de un diagrama con la ubicación de las regiones y sus interacciones.

Por último, los resultados se han completado con la realización de un análisis de clasificación LDA LOO-CV para evaluar la capacidad discriminatoria de los parámetros.

## 6.2. Análisis de la coherencia

Uno de los principales objetivos de este Trabajo Fin de Master es el estudio de la conectividad cerebral EEG, a través del cálculo de la distancia estadística. Por lo tanto, el estudio de un método clásico, como es la coherencia, proporciona un marco de

referencia con el cual comparar los resultados obtenidos con el estudio de las distancia estadística. La coherencia ha sido utilizada en numerosos estudios para medir el grado de relación de la actividad EEG, siendo una medida muy interesante para estimar el grado de sincronización entre dos canales EEG. Mediante la coherencia, se han estudiado las conexiones funcionales en el cerebro en pacientes con la EA, con el objetivo de conocer y caracterizar mejor la enfermedad [Locatelli *et ál.* 1998], [Besthorn *et ál.* 1994] y [Adler *et ál.* 2003]. La metodología utilizada para el cálculo de coherencia difiere con respecto al caso de las distancias. Para calcular la coherencia se ha partido de la señal EEG obtenida tras la realización del preprocesado. Se trata de un parámetro que se calcula a partir de la señal en el dominio del tiempo. Debido a esta diferencia, la estructura del apartado será ligeramente diferente al resto de distancias.

### 6.2.1. Análisis intra-región

El primero de los análisis realizados mediante la coherencia fue un estudio de la sincronización entre la actividad EEG en los canales pertenecientes a una misma región cerebral. Las regiones cerebrales han sido definidas en el Apartado 5.5 y se aproxima a la división en lóbulos cerebrales. En la Figura 6.1 se muestran los diagramas de cajas con los valores de coherencia obtenidos en las regiones fronto-polar (Fp), frontal (F), central (C), temporal derecha (TD), temporal izquierda (TI), parietal (P) y occipital (O). Analizando el comportamiento de forma general, se observa como evoluciona el valor de la coherencia media en cada una de las 7 regiones. La coherencia será mayor en las regiones fronto-polar y frontal, mientras que en las regiones parietal y occipital se obtiene un valor menor. Esto indica que la actividad en estos canales está más sincronizada y puede ser un indicador de una mayor conexión interna en estas áreas cerebrales. Este comportamiento se ha podido observar en [Jap *et ál.* 2007], si bien, en este estudio se analiza la coherencia en las distintas bandas de frecuencia.

En la Tabla 6.1 se muestra en primer lugar el valor medio y la desviación estándar (*SD*, *Standard Deviation*) para ambos grupos de diagnóstico. En ella se pueden consultar los valores promedio de la coherencia obtenidos en cada región, para cuantificar el comportamiento comentado anteriormente. Se observa como el valor medio en las regiones fronto-polar (controles: 0,8121; EA: 0,7798) y frontal (controles: 0,6207; EA: 0,5767) es mayor que en las regiones parietal (controles: 0,2064; EA: 0,2286) y occipital (controles: 0,1516; EA: 0,2260). En la Tabla 6.1 también se muestran los resultados obtenidos en los análisis estadístico y de clasificación. Se observa como únicamente se obtienen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en la región frontal, con un  $p = 0,0358$ . En esta región se ha obtenido un valor de coherencia mayor para el grupo de los controles ( $0,6206 \pm 0,0709$ ) que para los sujetos con EA ( $0,5767 \pm 0,0795$ ). Por lo tanto, se puede considerar que para la EA se reduce la sincronización entre la actividad EEG en los canales de la región frontal.

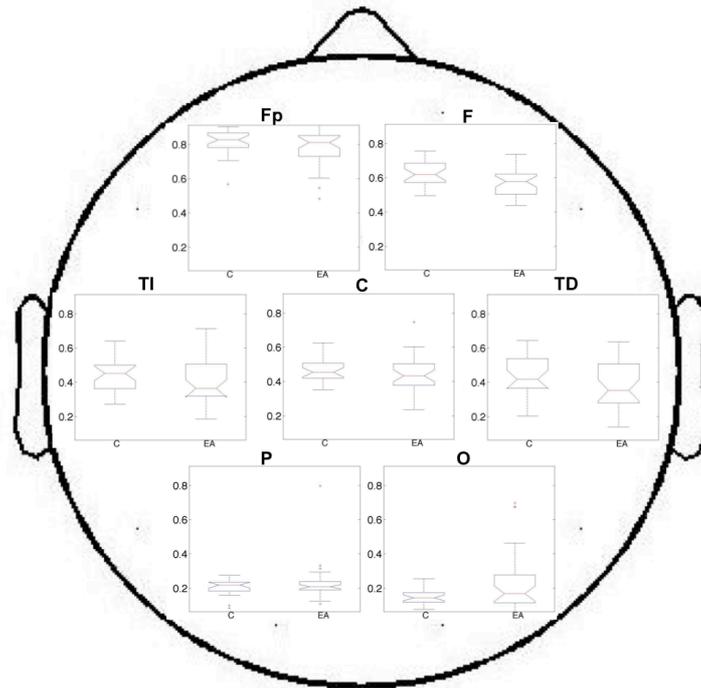


Figura 6.1. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la coherencia intra-región.

Atendiendo a los valores obtenidos en el análisis de clasificación, se observa como los mejores resultados se obtienen en la región frontal ( $Pre=0,6316$ ;  $AUC=0,6638$ ) y en la región temporal derecha ( $Pre=0,5965$ ;  $AUC=0,6338$ ), en la cual se había obtenido un  $p$ -valor cercano al límite de significación ( $p=0,0868$ ).

### 6.2.2. Análisis inter-región

En segundo lugar, se ha realizado un estudio de la sincronización entre la actividad EEG entre las distintas regiones cerebrales. Para ello, se calculó la coherencia por pares entre todos los canales pertenecientes a las dos regiones consideradas, considerando el valor de coherencia inter-región como el promedio de los valores obtenidos. Mediante el análisis inter-región de la coherencia se tratán de obtener unos patrones de sincronismo entre las distintas regiones cerebrales.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen	Esp	Pre	$AUC$
Fp	0,8121 $\pm$ 0,0775	0,7798 $\pm$ 0,1044	0,2502	0,5000	0,2400	0,3860	0,5900
F	0,6206 $\pm$ 0,0709	0,5767 $\pm$ 0,0795	<b>0,0358</b>	0,6250	0,6400	0,6316	0,6638
C	0,4658 $\pm$ 0,0701	0,4421 $\pm$ 0,1106	0,2706	0,4688	0,6400	0,5439	0,5863
TI	0,4462 $\pm$ 0,1029	0,4087 $\pm$ 0,1373	0,1594	0,5625	0,6400	0,5965	0,6100
TD	0,4404 $\pm$ 0,1175	0,3825 $\pm$ 0,1343	0,0868	0,4375	0,8000	0,5965	0,6338
P	0,2064 $\pm$ 0,0457	0,2286 $\pm$ 0,1151	1,0000	0,8750	0,0400	0,5088	0,5000
O	0,1516 $\pm$ 0,0488	0,2260 $\pm$ 0,1733	0,2372	0,3125	0,6400	0,4561	0,5925

Tabla 6.1. Medida de la conectividad intra-región mediante la coherencia. Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05.

En la Tabla 6.2 se muestran los valores promedio y la *SD* en los dos grupos de diagnóstico, así como los resultados del análisis estadístico y de clasificación. Se observa como no se han obtenido diferencias significativas para ninguno de los enlaces entre regiones cerebrales y como el valor máximo del *AUC* fue de 0,6075 para el enlace F-TI. A pesar de no obtener diferencias significativas, es interesante realizar un análisis de los valores promedio de forma general, sin realizar distinción entre grupos de diagnóstico. En primer lugar, se observa como la coherencia será mayor entre las regiones más cercanas y obtendrá menores valores para el enlace entre las regiones más separadas sobre la cabeza. Analizando los valores de coherencia promedio en una región, por ejemplo la región frontal, se obtienen los mayores valores entre las regiones Fp-F (controles: 0,4517 ; EA: 0,4459) y F-C (controles: 0,4522; EA: 0,4228). A continuación, los siguientes enlaces son con respecto a TD (controles: 0,3297; EA: 0,3091) y a TI (controles: 0,3273; EA: 0,3047). Mientras que el valor promedio de coherencia será mínimo para los enlaces entre regiones más lejanas, como F-P (controles: 0,1544; EA: 0,1541) y F-O (controles: 0,1222; EA: 0,1328). Estos resultados coinciden con estudios anteriores. En [Locatelli et ál, 1997] se realizó un estudio de la coherencia en la EA para señales EEG. Los resultados que obtienen indican que la coherencia es mayor en las regiones cerebrales más cercanas. Sin embargo. en ese trabajo se estudió la coherencia en las distintas bandas de frecuencia, mientras que en este caso se esta analizando la coherencia de forma global.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media ± SD	Media ± SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp – F	0,4517 ± 0,1046	0,4459 ± 0,1114	0,7661	0,7500	0,3200	0,5614	0,5233
Fp – C	0,3506 ± 0,0723	0,3491 ± 0,0824	0,8032	0,2188	0,3600	0,2807	0,5135
Fp – TI	0,3250 ± 0,0679	0,3201 ± 0,0716	0,7055	0,7500	0,2400	0,5263	0,5296
Fp – TD	0,3250 ± 0,0645	0,3224 ± 0,0751	0,7175	0,6875	0,4800	0,5965	0,5252
Fp – P	0,2703 ± 0,0449	0,2740 ± 0,0583	0,9423	0,6875	0,3600	0,5439	0,5063
Fp – O	0,2663 ± 0,0453	0,2728 ± 0,0564	0,6467	0,7500	0,4000	0,5965	0,5363
F – C	0,4522 ± 0,0673	0,4228 ± 0,0804	0,2637	0,8438	0,1600	0,5439	0,5875
F – TI	0,3273 ± 0,0568	0,3047 ± 0,0589	0,1691	0,5313	0,6800	0,5965	0,6075
F- TD	0,3297 ± 0,0494	0,3091 ± 0,0556	0,2502	0,3438	0,9600	0,6140	0,5900
F – P	0,1544 ± 0,0340	0,1541 ± 0,0572	0,4842	0,3750	0,4000	0,3860	0,5176
F- O	0,1222 ± 0,0169	0,1328 ± 0,0404	0,7416	0,3750	0,0400	0,2281	0,5263
C – TI	0,1641 ± 0,0294	0,1673 ± 0,0420	0,9551	0,5000	0,0000	0,2807	0,4957
C – TD	0,1724 ± 0,0266	0,1717 ± 0,0473	0,3985	0,0625	0,8000	0,3860	0,5299
C – P	0,2401 ± 0,0452	0,2434 ± 0,0839	0,5465	0,9063	0,0800	0,5439	0,4594
C – O	0,1716 ± 0,0321	0,1750 ± 0,0688	0,4167	0,7188	0,0000	0,4035	0,4391
TI – TD	0,1684 ± 0,0281	0,1687 ± 0,0579	0,3551	0,2813	0,3600	0,3158	0,4822
TI – P	0,1977 ± 0,0333	0,2015 ± 0,0570	0,6467	0,9375	0,1200	0,5789	0,4656
TI – O	0,1875 ± 0,0268	0,1875 ± 0,0508	0,5465	0,3125	0,4400	0,3684	0,5063
TD – P	0,2047 ± 0,0337	0,2038 ± 0,0646	0,4076	0,3750	0,4800	0,4211	0,5310
TD- O	0,2082 ± 0,0289	0,2151 ± 0,0577	0,8786	0,8125	0,0000	0,4561	0,4885
P – O	0,2076 ± 0,0326	0,2100 ± 0,0809	0,6817	1,0000	0,0400	0,5789	0,4716

Tabla 6.2. Medida de la conectividad inter-región mediante la coherencia. Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05.

### 6.3. Distancia euclídea

La  $D_E$  se puede considerar como la medida de distancia más básica y sencilla. Su cálculo se puede adaptar al campo de la distancia estadística, de tal manera que se obtiene una medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad [López-Ruiz *et ál.* 1995].

#### 6.3.1. Medida del desequilibrio

Como punto de partida y para establecer un marco de referencia se va a analizar la variación del desequilibrio entre la población con EA y la de control. El desequilibrio es una medida de la complejidad de una señal y su cálculo se basa en la medida de la distancia de la señal de EEG con respecto a la distribución uniforme ( $P_e$ ) [López-Ruiz, 1995]. El desequilibrio será igual a cero en el caso de que la señal de EEG se corresponda con distribución de probabilidad uniforme y su valor aumentará a medida que la señal predomine para unas determinadas bandas de frecuencia.

Para el cálculo del desequilibrio se podrán utilizar las expresiones de distancias definidas en el Capítulo anterior, basta con sustituir una de las  $PSD_n$  por la distribución uniforme de probabilidad. A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos para la medida del desequilibrio, en primer lugar se analizarán todos los canales del registro de EEG, mientras que posteriormente se agruparán los canales en regiones según como se ha descrito en el Apartado 5.5.

##### 6.3.1.1. Análisis global del desequilibrio

En primer lugar, se realizó un análisis global del desequilibrio, considerando los 19 canales del registro de EEG. Para ello se calculó la distancia con respecto a la  $P_e$  en cada uno de los segmentos de la STFT y se promedió el valor de todos los segmentos y las épocas para obtener un único valor por sujeto. Una vez realizado, se agruparon los sujetos en función de si presentaban un diagnóstico de EA probable o si se trataban de sujetos de control y se aplicaron los análisis estadísticos y de clasificación.

Analizando la distribución espacial sobre la cabeza del promedio del desequilibrio, en la Figura 6.1, se observa como la distancia, y por lo tanto el desequilibrio, aumenta de forma general para los enfermos de Alzheimer. Al realizar un promedio global del desequilibrio en todos los canales, se ha obtenido un valor  $D_E=0,1242\pm 0,0327$  para el grupo con EA probable y de  $D_E=0,1017\pm 0,0205$  para el grupo de control. Al realizar el análisis estadístico y de clasificación de forma global se ha obtenido un  $p$ -valor de 0,0145 y un  $AUC$  de 0,6906.

En la Figura 6.2 se observa la distribución de las diferencias significativas sobre la cabeza y como se obtienen importantes diferencias en el  $p$ -valor para cada canal. La realización de un promediado global provoca una pérdida de la información espacial, por lo tanto es interesante la realización de un análisis de clasificación para cada uno de los sensores.

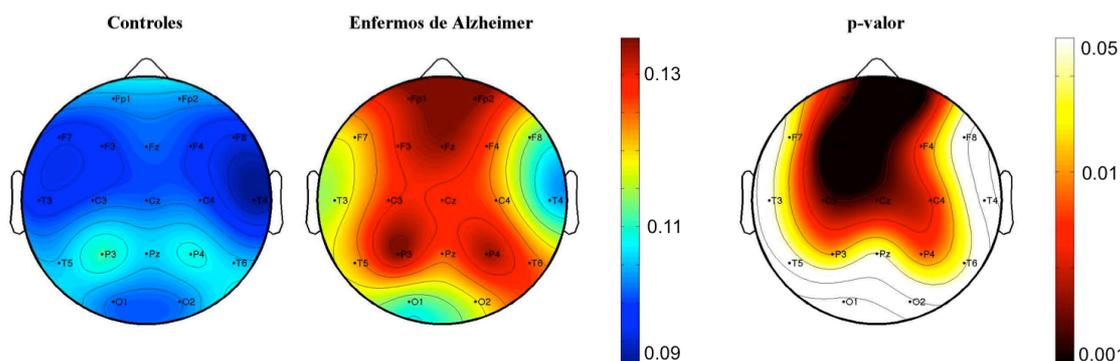


Figura 6.2. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la  $D_E$ .

En la Tabla 6.1 se pueden observar los resultados de los análisis estadístico y de clasificación, obteniendo el  $p$ -valor, la sensibilidad, la especificidad, la precisión y el  $AUC$  en cada canal del registro EEG. Por simplicidad, únicamente se van a mostrar los resultados del análisis de clasificación para aquellos canales en los que se han obtenido diferencias significativas ( $p$ -valor  $< 0,05$ ). También se mostrarán los resultados para el promedio global de todos los canales. Atendiendo al análisis de clasificación, los mejores resultados se obtienen en la zona anterior de la cabeza. En concreto en mayor valor de  $AUC$  es de 0,7687 y se obtiene en los canales F3 y Fp2. En la región central se obtiene un  $AUC$  ligeramente inferior, 0,7412 y 0,7237 en los canales C3 y C4, respectivamente. Mientras que en las regiones parietal y temporal se obtienen unos valores considerablemente inferiores.

### 6.3.1.2. Agrupación de los canales en regiones.

Una vez mostrado el comportamiento del desequilibrio a nivel individual por canal, se va a realizar el agrupamiento de los canales en regiones para poder analizar el desequilibrio de forma general en las distintas regiones cerebrales definidas.

Sensor	$p$ -valor	Sen	Esp	Pre	$AUC$
Promedio global	0,0145	0,4062	0,8400	0,5965	0,6906
C3	0,0019	0,6875	0,3600	0,6667	<b>0,7412</b>
C4	0,0040	0,6875	0,5600	0,5614	<b>0,7237</b>
Cz	0,0018	0,6875	0,6400	0,6140	<b>0,7425</b>
F3	0,0005	0,8438	0,5600	0,6140	<b>0,7687</b>
F4	0,0060	0,5000	0,8000	0,5614	<b>0,7137</b>
F7	0,0244	0,4063	0,5200	0,7018	0,6750
Fz	0,0009	0,5313	0,5600	0,7193	<b>0,7587</b>
Fp1	0,0018	0,5938	0,7600	0,6667	<b>0,7425</b>
Fp2	0,0005	0,8438	0,6000	0,6667	<b>0,7687</b>
P3	0,0127	0,3750	0,4400	0,6491	<b>0,7191</b>
P4	0,0076	0,4375	0,3600	0,6140	<b>0,7075</b>
Pz	0,0427	0,4688	0,7200	0,6667	0,6575
T6	0,0351	0,4063	0,5200	0,5263	0,6637

Tabla 6.3. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_E$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las  $AUC$  mayores que 0,7000.

Para realizar un análisis por regiones, se parte de los valores calculados en el apartado anterior y se promedia el valor del desequilibrio en los canales pertenecientes a una misma región. De esta manera, se obtiene un único valor de desequilibrio por región para cada sujeto. En la Figura 6.3 se observan los diagramas de cajas correspondientes a cada región para ambos grupos, sujetos con EA y controles. Como es lógico, se mantiene la tendencia de los resultados anteriores y la distancia con respecto a la  $P_e$  será mayor para los enfermos de Alzheimer. Esto implica que el registro de EEG asociado a la EA es en general más regular, presentando su actividad más concentrada en unas determinadas frecuencias.

A partir del valor de desequilibrio en cada región para todos los sujetos, se realizó un análisis estadístico y de clasificación. La Tabla 6.4 muestra en primer lugar el valor promedio y la  $SD$  para ambos grupos. Atendiendo a la  $SD$ , se observa como para el grupo con EA obtienen una desviación estándar superior a 0,03 para todas las regiones, mientras que el grupo de control será inferior, cercano a 0,02. Esto implica que el valor promedio del desequilibrio para los sujetos del grupo con EA presenta una mayor variabilidad que para el grupo de controles. La Tabla 6.4 también muestra el  $p$ -valor asociado al análisis estadístico y los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y  $AUC$ .

Los resultados del análisis estadístico han mostrado que únicamente existen diferencias significativas en las regiones Fp, F, C y P, siendo la región fronto-polar la que presenta el  $p$ -valor más pequeño ( $p=0,0010$ ). En cuanto al análisis de clasificación, se observa como, en general, se mantienen unos valores de  $AUC$  en cada región muy similares al obtenido individualmente en los canales que la forman. Se destacan las regiones fronto-polar ( $p=0,0010$ ;  $AUC= 0,7563$ ), central ( $p=0,0020$ ;  $AUC= 0,7413$ ), y parietal ( $p=0,0130$ ;  $AUC= 0,6931$ ). Sin embargo en la región frontal, se observa una pequeña disminución del  $AUC$  ( $p=0,0058$ ;  $AUC= 0,7150$ )

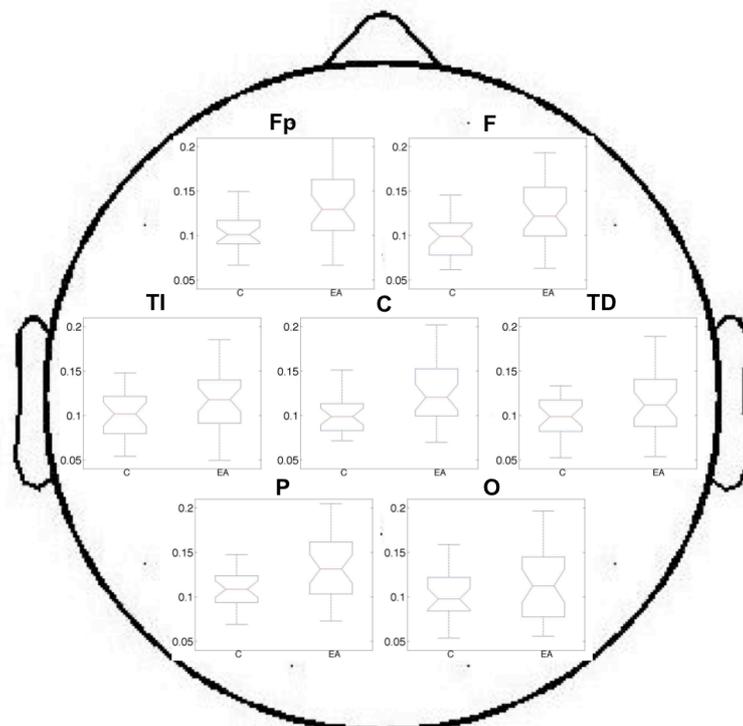


Figura 6.3. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_E$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	AUC
Fp	0,1038 $\pm$ 0,0213	0,1339 $\pm$ 0,0358	<b>0,0010</b>	0,5313	0,4400	0,4912	<b>0,7563</b>
F	0,0988 $\pm$ 0,0213	0,1247 $\pm$ 0,0352	<b>0,0058</b>	0,5313	0,8400	0,6667	<b>0,7150</b>
C	0,1007 $\pm$ 0,0218	0,1264 $\pm$ 0,0317	<b>0,0020</b>	0,8750	0,4400	0,6842	<b>0,7413</b>
TI	0,1016 $\pm$ 0,0274	0,1184 $\pm$ 0,0356	0,1026	0,6875	0,4800	0,5965	0,6275
TD	0,0990 $\pm$ 0,0228	0,1156 $\pm$ 0,0343	<b>0,0704</b>	0,4375	0,8400	0,6140	0,6413
P	0,1084 $\pm$ 0,0212	0,1309 $\pm$ 0,0339	0,0130	0,5000	0,8400	0,6491	0,6931
O	0,1019 $\pm$ 0,0278	0,1144 $\pm$ 0,0411	0,2247	0,4688	0,8400	0,6316	0,5950

Tabla 6.4. Medida del desequilibrio mediante la  $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

### 6.3.2. Análisis intra-región

En este apartado se estudian los resultados obtenidos en el estudio de la conectividad entre los canales del EEG pertenecientes a una misma región cerebrales. Para medir la conectividad se utilizan parámetros que midan la similitud entre dos distribuciones de probabilidad. El procedimiento seguido para realizar la medida de la conectividad “intra-región” a través del cálculo de la distancia, ha sido:

- i. Se calcula la distancia de cada canal EEG con el resto de canales pertenecientes a la misma región.
- ii. Se promedian las distancias obtenidas para todos los canales de una misma región.
- iii. Se promedia el valor obtenido para las épocas y los segmentos, obteniendo un único valor por sujeto para cada región considerada.
- iv. Por último, una vez obtenido un único valor por sujeto, se realizarán los cálculos estadísticos y de clasificación.

En la Figura 6.4 se muestran los diagramas de cajas de los valores de distancia obtenidos en cada región y en la Tabla 6.5 se pueden observar los valores concretos obtenidos para el cálculo de la distancia euclídea intra-región. Analizando los valores promedio en ambos grupos, se observa como para la distancia intra-región se obtienen valores de distancia promedio menores que para el caso del desequilibrio. Por ejemplo, tomando la región central, se observa como el desequilibrio promedio (controles: 0,1007; EA: 0,1264) es mayor que la distancia intra-región (controles: 0,0597; EA: 0,0681). Este comportamiento es el esperado, e indica que los canales pertenecientes a una misma región presentan una mayor similitud entre ellos con respecto a la comparación con la  $P_e$ . Por otro lado, se observa como el comportamiento de la distancia intra-región es el inverso al obtenido con la coherencia. El las regiones Fp y F se han obtenido los menores valores de distancia promedio, mientras que la coherencia promedio era máxima. Esta misma relación se cumple para las regiones P y O en las que se han obtenido las mayores distancias y el menor valor de coherencia. Estos resultados son los esperados, puesto que una mayor sincronización entre la actividad de dos canales esta relacionada con una mayor similitud y por lo tanto, implica una menor distancia.

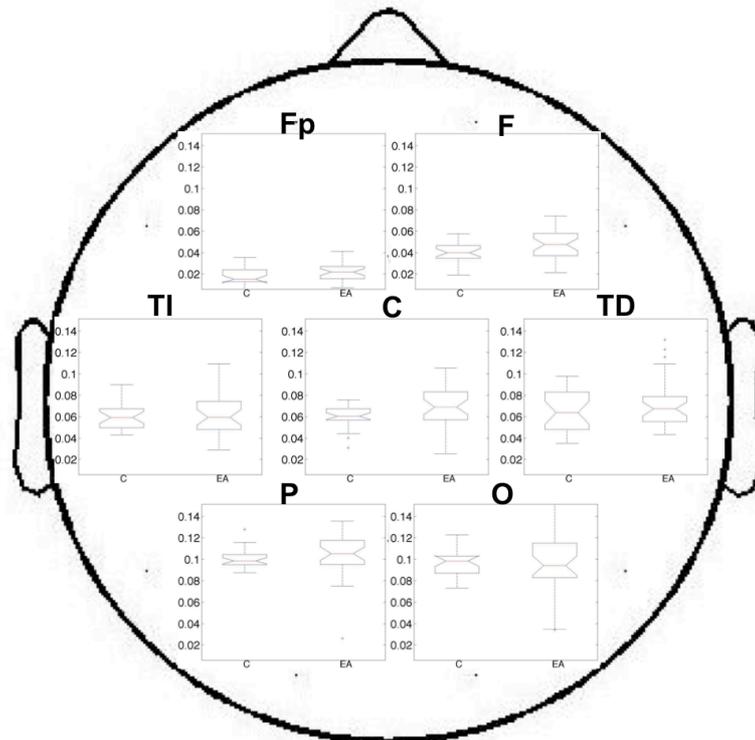


Figura 6.4. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la  $D_E$ .

A pesar del comportamiento observado, no se obtienen diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las regiones. Los mayores valores para el AUC se han obtenido en las regiones frontal ( $p=0,0507$ ;  $AUC=0,6531$ ) y central ( $p=0,0588$ ;  $AUC=0,6475$ ), en las que se observa como se encuentran al límite de la significación estadística.

### 6.3.3. Análisis inter-región

En este apartado se estudian los resultados obtenidos en el estudio de la conectividad entre las distintas regiones definidas. Como se han definido las regiones de tal manera que se puedan corresponder con los diferentes lóbulos cerebrales, se pretende que los resultados de los análisis inter-región proporcionar unos patrones de conectividad entre los distintos lóbulos cerebrales. De esta manera, se pretende estudiar el efecto producido por la EA en la conectividad entre regiones. El procedimiento seguido para realizar el cálculo de la conectividad “inter-región” entre dos regiones dadas, A y B, ha sido:

- i. Se calcula la distancia de cada canal de la región “A” con todos los canales pertenecientes a la región “B”. Se obtiene una serie de distancias que caracterizan la conectividad entre las regiones.
- ii. Se promedian las distancias obtenidas en el paso anterior.
- iii. Se promedia el valor obtenido para las épocas y los segmentos, obteniendo un único valor por sujeto para cada región considerada.
- iv. Se realizan los análisis estadísticos y de clasificación.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Fp	0,0183 $\pm$ 0,0075	0,0214 $\pm$ 0,0086	0,1246	0,7188	0,5200	0,6316	0,6200
F	0,0402 $\pm$ 0,0095	0,0471 $\pm$ 0,0140	0,0507	0,6563	0,6400	0,6491	0,6531
C	0,0597 $\pm$ 0,0103	0,0681 $\pm$ 0,0194	0,0588	0,4375	0,8800	0,6316	0,6475
TI	0,0601 $\pm$ 0,0121	0,0624 $\pm$ 0,0186	0,8032	0,2813	0,0000	0,1579	0,5200
TD	0,0668 $\pm$ 0,0188	0,0720 $\pm$ 0,0230	0,5790	0,8750	0,2400	0,5965	0,5438
P	0,1006 $\pm$ 0,0085	0,1043 $\pm$ 0,0211	0,1547	0,4375	0,7600	0,5789	0,6113
O	0,0966 $\pm$ 0,0126	0,0959 $\pm$ 0,0278	0,9040	0,5000	0,6800	0,5789	0,4953

Tabla 6.5. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación.

Para analizar la conectividad entre lóbulos o regiones cerebrales se han calculado todas las posibles relaciones posibles dando lugar a un total de 21 conexiones. En primer lugar, se observa como el valor promedio de la distancia en ambos grupo es menor en el caso en el que se comparen las regiones cerebrales adyacentes. Estos resultados son lógicos, ya que cabría esperar que las regiones cerebrales mas cercanas sean las que estén más conectadas entre sí. Este comportamiento coincide con el observado en el Apartado 6.2.2 para la coherencia y con los resultados obtenidos en [Locatelli *et ál*, 1997]. Observando los valores de distancia promedio en la Tabla 6.6, se observa como, por ejemplo, la región frontal presenta valores de distancia promedio bajos en los enlaces F-Fp y F-C (0,0330 y 0,0619 en los controles y 0,0378 y 0,0619 en los EA, respectivamente). Mientras que con respecto a la actividad en regiones más lejanas, como la parietal, se obtienen valores de distancia mayores (0,1044 en los controles y 0,1122 en los EA).

Atendiendo a los resultados del análisis estadístico y de clasificación, para el análisis inter-región se han obtenido diferencias significativas en varios enlaces entre regiones cerebrales. En todos los casos se ha obtenido que el valor de distancia es mayor en los enfermos de Alzheimer que en el grupo de control. Por lo tanto, en la Figura 6.5 se representarán las conexiones entre regiones en colores cálidos (rojizos). En el caso de que se hubiesen obtenido valores de distancia superiores para el grupo de control se representarían las conexiones significativas en colores fríos (azulados). En la Figura 6.5 se muestran las diferencias significativas conjuntas para los análisis intra e inter-región. Por lo tanto, se trata de una figura que resumirá de forma conjunta los análisis de conectividad realizados.

En el caso de la  $D_E$ , las mayores diferencias se dan para conexiones con la región temporal derecha. En concreto con respecto a la región fronto-polar, con un  $p$ -valor de 0,0124 y un  $AUC$  de 0,6950; parietal, con un  $p$ -valor de 0,0162 y un  $AUC$  de 0,6875 y temporal izquierda, con un  $p$ -valor de 0,0177 y un  $AUC$  de 0,6850. Además, se puede destacar la conexión entre las regiones frontal y parietal, con un  $p$ -valor de 0,0249 y un  $AUC$  de 0,6750.

## 6.1. Distancia de Wootters

La definición de una medida directa de distancia entre distribuciones de probabilidad, a través de la distancia euclídea entre sus muestras, fue criticada por Wootters, debido a que el uso de la norma eculídea no tiene en cuenta la naturaleza estocástica de la

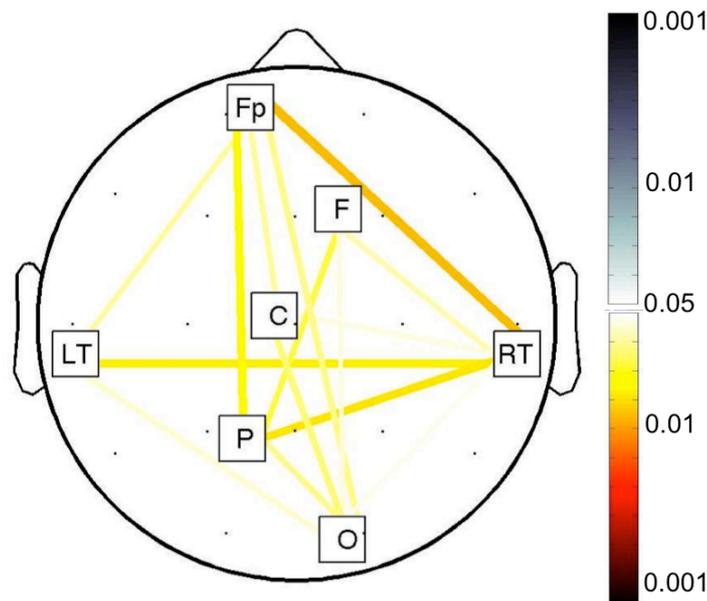


Figura 6.5. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_E$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	AUC
Fp - F	0,0330 $\pm$ 0,0094	0,0378 $\pm$ 0,0120	0,0993	0,5625	0,7200	0,6316	0,6288
Fp - C	0,0560 $\pm$ 0,0097	0,0628 $\pm$ 0,0154	0,0345	0,5625	0,7600	0,6491	0,6650
Fp - TI	0,0626 $\pm$ 0,0097	0,0693 $\pm$ 0,0133	0,0345	0,4063	0,7600	0,5614	0,6644
Fp - TD	0,0627 $\pm$ 0,0090	0,0704 $\pm$ 0,0139	0,0124	0,4375	0,7600	0,5789	0,6950
Fp - P	0,0777 $\pm$ 0,0072	0,0842 $\pm$ 0,0124	0,0185	0,6875	0,7200	0,7018	0,6831
Fp - O	0,0783 $\pm$ 0,0070	0,0842 $\pm$ 0,0104	0,0318	0,5313	0,8000	0,6491	0,6675
F - C	0,0619 $\pm$ 0,0092	0,0698 $\pm$ 0,0174	0,0632	0,4688	0,8800	0,6491	0,6450
F - TI	0,0781 $\pm$ 0,0100	0,0845 $\pm$ 0,0154	0,1026	0,4063	0,8800	0,6140	0,6275
F - TD	0,0785 $\pm$ 0,0088	0,0857 $\pm$ 0,0149	0,0358	0,5625	0,8400	0,6842	0,6638
F - P	0,1044 $\pm$ 0,0070	0,1112 $\pm$ 0,0151	0,0249	0,5625	0,8000	0,6667	0,6750
F - O	0,1074 $\pm$ 0,0086	0,1122 $\pm$ 0,0123	0,0453	0,8438	0,4400	0,6667	0,6563
C - TI	0,1015 $\pm$ 0,0068	0,1069 $\pm$ 0,0133	0,0567	0,4063	0,5600	0,4737	0,6488
C - TD	0,1011 $\pm$ 0,0073	0,1073 $\pm$ 0,0141	0,0436	0,6875	0,5600	0,6316	0,6575
C - P	0,0950 $\pm$ 0,0072	0,1010 $\pm$ 0,0164	0,0782	0,4688	0,9600	0,6842	0,6375
C - O	0,1029 $\pm$ 0,0079	0,1092 $\pm$ 0,0150	0,0305	0,5000	0,7600	0,6140	0,6694
TI - TD	0,1017 $\pm$ 0,0069	0,1086 $\pm$ 0,0153	0,0177	0,5938	0,8800	0,7193	0,6850
TI - P	0,0997 $\pm$ 0,0059	0,1054 $\pm$ 0,0143	0,0704	0,5313	0,8800	0,6842	0,6413
TI - O	0,0997 $\pm$ 0,0071	0,1057 $\pm$ 0,0134	0,0403	0,5000	0,6800	0,5789	0,6594
TD - P	0,0994 $\pm$ 0,0066	0,1062 $\pm$ 0,0152	0,0162	0,7188	0,6400	0,6842	0,6875
TD - O	0,0978 $\pm$ 0,0072	0,1029 $\pm$ 0,0140	0,0470	0,5938	0,6800	0,6316	0,6550
P - O	0,0990 $\pm$ 0,0070	0,1051 $\pm$ 0,0153	0,0331	0,5000	0,5200	0,5088	0,6663

Tabla 6.6. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_E$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación.

distribuciones de probabilidad [Rosso, 2006]. La distancia de Wootters utiliza la mecánica cuántica para definir una medida de distancia a través de la utilización de criterios de similitud y discriminación entre dos estados cuánticos. De esta manera, se puede usar el criterio de similitud para definir una medida de distancia entre dos distribuciones de probabilidad [Wootters, 1981].

### 6.1.1. Medida del desequilibrio

De manera equivalente a como se ha realizado en el anterior apartado, se presentan los resultados obtenidos en el estudio del desequilibrio a través del cálculo de la distancia de Wootters entre la actividad EEG en cada sensor y la  $P_e$ . En primer lugar, se analizará el desequilibrio en cada canal y posteriormente se realizará la agrupación de los canales en regiones y el estudio del desequilibrio en cada región.

#### 6.1.1.1. Análisis global del desequilibrio

Al igual que sucedía para la  $D_E$ , el desequilibrio aumenta de forma general para el grupo de sujetos con EA probable. Lo cual implica que la actividad basal es más equilibrada y ordenada. Analizando, en la Figura 6.6, la distribución sobre la cabeza del diagrama de diferencias significativas se observa como se concentra en las regiones fronto-polar, frontal y central. De hecho en la Tabla 6.7 se muestran únicamente los canales en los que han obtenido diferencias significativas. Los mejores resultados se obtienen en los canales Fz ( $p=0,0011$  y  $AUC=0,7537$ ), seguido de F3 ( $p=0,0025$  y  $AUC=0,7344$ ), y Fp2 ( $p=0,0031$  y  $AUC=0,7306$ ). Sin embargo, si se realiza el promediado global de los 19 canales, al analizar los resultados estadísticos y de clasificación se observa como los valores son inferiores ( $p=0,0312$  y  $AUC=0,6675$ ). Por esta razón es conveniente realizar un análisis por regiones cerebrales, ya que se conservarán aproximadamente los resultados del análisis estadístico y se reducen considerablemente los datos (de 19 canales a 7 regiones).

#### 6.1.1.2. Agrupación de los canales en regiones.

A través de la agrupación en regiones se consigue reducir la cantidad de información a procesar y evaluar. Sin embargo, se ha de prestar especial atención en que esa reducción de información no implique el obtener peores resultados. En la Tabla 6.8 se observa cómo con la agrupación en sensores se mantienen aproximadamente los

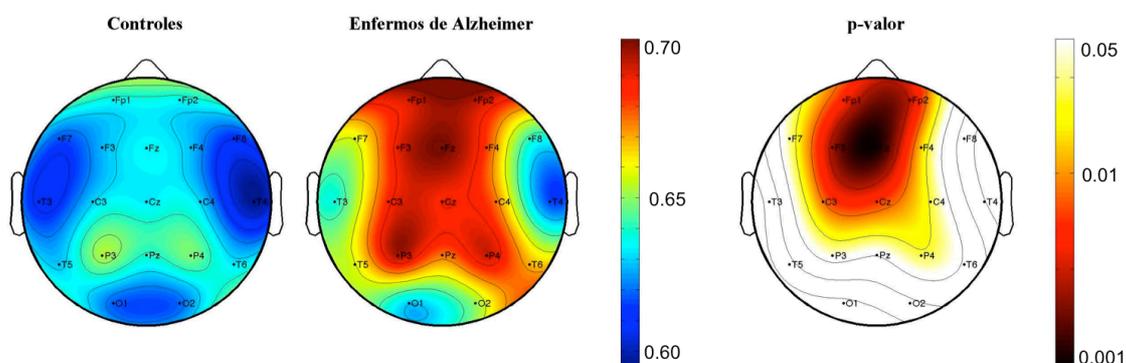


Figura 6.6. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la  $D_W$ .

Sensor	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Promedio global	0,0312	0,3750	0,8000	0,5614	0,6675
C3	0,0084	0,4063	0,3600	0,3860	<b>0,7050</b>
C4	0,0254	0,5000	0,4000	0,4561	0,6737
Cz	0,0057	0,5000	0,2800	0,4035	<b>0,7150</b>
F3	0,0025	0,6563	0,7200	0,6842	<b>0,7344</b>
F4	0,0145	0,4688	0,8800	0,6491	0,6900
F7	0,0351	0,6250	0,6000	0,6140	0,6637
Fz	0,0011	0,5313	0,7200	0,6140	<b>0,7537</b>
Fp1	0,0049	0,7813	0,6800	0,7368	<b>0,7187</b>
Fp2	0,0031	0,7500	0,5600	0,6667	<b>0,7306</b>
P3	0,0461	0,3750	0,8800	0,5965	0,6788
P4	0,0265	0,4375	0,9600	0,6667	0,6725

Tabla 6.7. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_W$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las  $AUC$  mayores que 0,7000.

resultados en las regiones fronto-polar ( $p=0,0033$  y  $AUC=0,7288$ ) y central ( $p=0,0090$  y  $AUC=0,7038$ ). Sin embargo, se empeoran considerablemente los resultados en la región frontal ( $p=0,0210$  y  $AUC=0,6800$ ).

En la Figura 6.7 se representan los diagramas de cajas en cada región para los dos grupos. La primera característica que se observa es que el valor de la distancia es mayor en todas las regiones para los enfermos de Alzheimer. Además, las cajas del grupo con EA son más alargadas que para los controles, esto implica que el grupo de sujetos con EA presentan una mayor variabilidad en el valor promedio del desequilibrio. En la Tabla 6.8 se muestra como la  $SD$  es del orden de 0,21 para los controles, mientras que para el grupo con EA del orden de 0,35. Esta característica coincide con los resultados obtenidos para el cálculo de la  $D_E$ .

### 6.1.2. Análisis intra-región

De manera equivalente a como se ha presentado en el apartado correspondiente de la  $D_E$ , se puede calcular la conectividad entre los sensores de las distintas regiones cerebrales a través del cálculo de la distancia entre las  $PSD_n$  en cada segmento de la STFT. En la Figura 6.8 se muestran los diagramas de cajas con los valores de las distancias en cada región cerebral. El comportamiento general es similar al obtenido anteriormente con la  $D_E$  y la coherencia. La región Fp presenta un valor de distancia menor al resto de regiones, lo cual significa que la actividad en los canales Fp1 y Fp2 es muy similar y esta similitud “intra-región” es mayor que en el resto de regiones. Esta característica se ha podido observar en [Jap *et ál*, 2007], donde se obtiene el mayor valor de coherencia entre los sensores Fp1-Fp2.

Atendiendo a los valores resumidos en la Tabla 6.9, únicamente se obtienen diferencias significativas en la región parietal con un  $p$ -valor de 0,0229 y un  $AUC$  de 0,6775. Comparando estos resultados con la  $D_E$  se observa una diferencia importante. Para la  $D_W$  se ha obtenido un valor de distancia intra-región mayor en los sujetos de control que en los sujetos con EA. Mientras que para la  $D_E$ , aunque no se obtuvieron

diferencias significativas en ninguna región, el mayor valor de distancia se daba para los enfermos de Alzheimer.

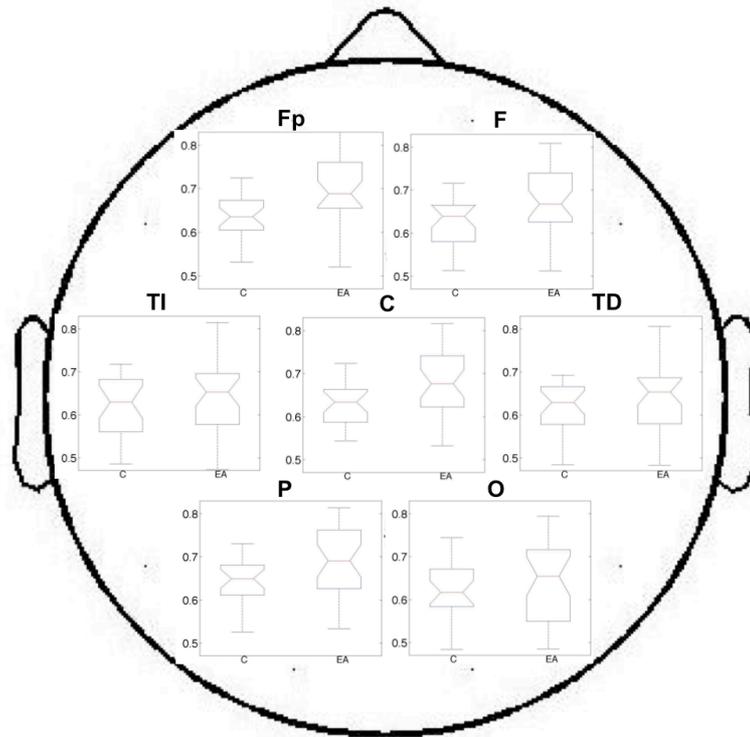


Figura 6.7. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_W$ .

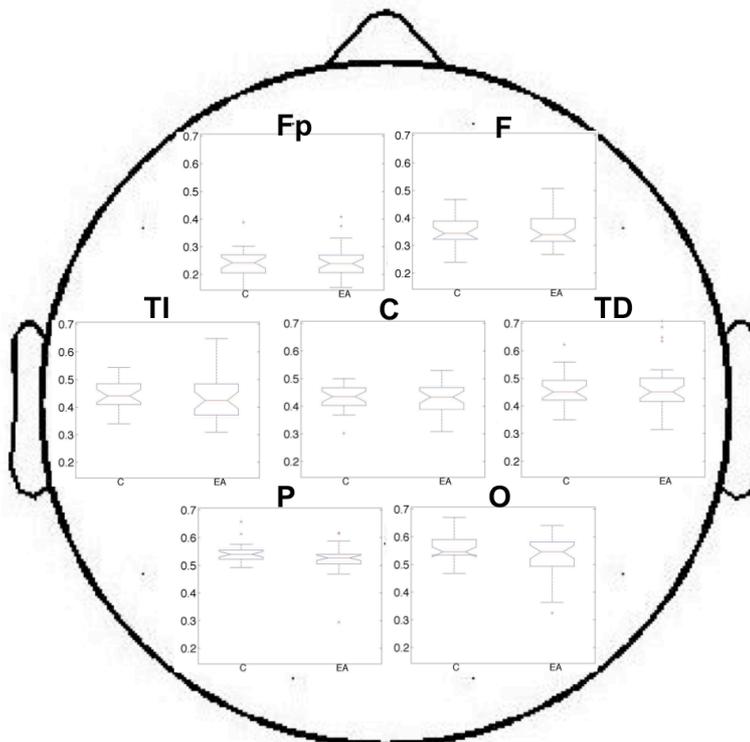


Figura 6.8. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la  $D_W$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,6364 $\pm$ 0,0528	0,6949 $\pm$ 0,0758	<b>0,0033</b>	0,7813	0,6400	0,7193	<b>0,7288</b>
F	0,6241 $\pm$ 0,0556	0,6741 $\pm$ 0,0789	<b>0,0210</b>	0,4063	0,6800	0,5263	0,6800
C	0,6311 $\pm$ 0,0507	0,6821 $\pm$ 0,0707	<b>0,0090</b>	0,9688	0,3600	0,7018	0,7038
TI	0,6195 $\pm$ 0,0696	0,6474 $\pm$ 0,0864	0,3468	0,6563	0,4400	0,5614	0,5738
TD	0,6142 $\pm$ 0,0587	0,6425 $\pm$ 0,0829	0,2011	0,4688	0,7200	0,5789	0,6000
P	0,6465 $\pm$ 0,0524	0,6883 $\pm$ 0,0786	<b>0,0403</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6600
O	0,6188 $\pm$ 0,0682	0,6396 $\pm$ 0,1011	0,2247	0,4688	0,8400	0,5965	0,5950

Tabla 6.8. Medida del desequilibrio mediante la  $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,2399 $\pm$ 0,0522	0,2413 $\pm$ 0,0580	0,9936	0,7188	0,2400	0,5088	0,5043
F	0,3536 $\pm$ 0,0553	0,3604 $\pm$ 0,0638	0,9167	1,0000	0,0800	0,5965	0,4913
C	0,4305 $\pm$ 0,0454	0,4251 $\pm$ 0,0564	0,8659	0,9063	0,0000	0,5088	0,5138
TI	0,4401 $\pm$ 0,0530	0,4399 $\pm$ 0,0801	0,5572	0,0625	0,4800	0,2456	0,5082
TD	0,4595 $\pm$ 0,0644	0,4714 $\pm$ 0,0931	0,8913	0,6875	0,0000	0,3860	0,5113
P	0,5440 $\pm$ 0,0351	0,5206 $\pm$ 0,0532	<b>0,0229</b>	0,6875	0,5200	0,6140	0,6775
O	0,5575 $\pm$ 0,0449	0,5295 $\pm$ 0,0800	0,2637	0,3438	0,7600	0,5263	0,5875

Tabla 6.9. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

### 6.1.3. Análisis inter-región

En este apartado se estudia la conectividad entre las distintas regiones cerebrales. Al igual que como sucedía para la  $D_E$ , las regiones adyacentes presentan un valor de distancia menor y por lo tanto una mayor conectividad o similitud. En la Figura 6.9 se muestra un resumen de los análisis intra e inter-región, se observa que aparecen

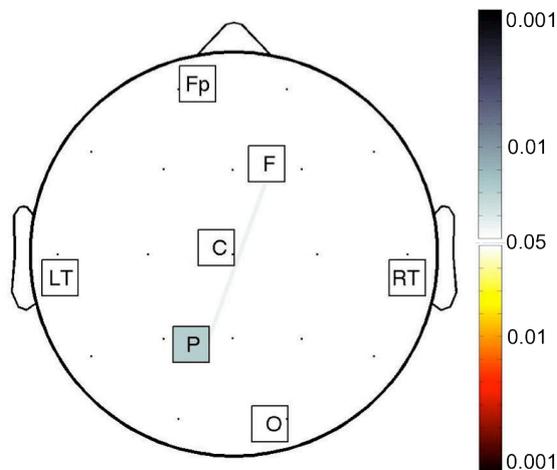


Figura 6.9. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_W$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.

diferencias significativas en la región parietal para el análisis intra-región y entre las regiones parietal y frontal para el análisis inter-región, con un  $p$ -valor de 0,0403 y un  $AUC$  de 0,6600. Por último, es interesante destacar que los valores obtenidos para la  $D_W$  entre las regiones F y P son mayores para los sujetos de control ( $0,5664 \pm 0,0267$ ) que para el grupo con EA ( $0,5503 \pm 0,0346$ ). Por lo tanto, se representan en la escala de colores azulados. Para el resto de conexiones no se han obtenido diferencias significativas, sin embargo en algunas el  $p$ -valor ha sido muy próximo al límite de significación con son el enlace TI-P ( $p=0,0567$  y  $AUC=0,6488$ ) y C-P ( $p=0,0730$  y  $AUC=0,6406$ ).

## 6.1. Distancia de Hellinger

La distancia de Hellinger ( $D_H$ ) es una medida de divergencia estadística derivada del concepto de f-divergencia de Csiszar. Se trata de una medida que cumple con la propiedad de simetría, por lo tanto puede ser considerada como distancia [Dragomir, 1999].

### 6.1.1. Medida del desequilibrio

En primer lugar, se muestran los resultados obtenidos en la medida del desequilibrio mediante la utilización de la  $D_H$ . Al igual que en los apartados anteriores se indican los resultados para el análisis global y para la agrupación en regiones cerebrales.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Fp - F	0,3209 $\pm$ 0,0548	0,3202 $\pm$ 0,0550	0,7175	0,5938	0,3200	0,4737	0,5157
Fp - C	0,4099 $\pm$ 0,0476	0,4040 $\pm$ 0,0469	0,6467	0,4375	0,0000	0,2456	0,5350
Fp - TI	0,4304 $\pm$ 0,0480	0,4271 $\pm$ 0,0450	0,5045	0,5625	0,6400	0,5965	0,5513
Fp - TD	0,4312 $\pm$ 0,0464	0,4303 $\pm$ 0,0477	0,7661	0,1250	0,3200	0,2105	0,5157
Fp - P	0,4683 $\pm$ 0,0369	0,4577 $\pm$ 0,0346	0,2637	0,4688	0,6000	0,5263	0,5875
Fp - O	0,4745 $\pm$ 0,0367	0,4662 $\pm$ 0,0397	0,3468	0,4688	0,6000	0,5263	0,5738
F - C	0,4410 $\pm$ 0,0436	0,4369 $\pm$ 0,0521	0,6583	0,4063	0,4800	0,4386	0,5350
F - TI	0,4947 $\pm$ 0,0432	0,4896 $\pm$ 0,0500	0,5148	0,5000	0,7600	0,6140	0,5519
F - TD	0,4965 $\pm$ 0,0397	0,4926 $\pm$ 0,0479	0,4167	0,5000	0,7200	0,5965	0,5638
F - P	0,5664 $\pm$ 0,0267	0,5503 $\pm$ 0,0346	<b>0,0403</b>	0,5625	0,4800	0,5263	0,6600
F - O	0,5810 $\pm$ 0,0265	0,5660 $\pm$ 0,0390	0,1327	0,5625	0,6800	0,6140	0,6175
C - TI	0,5636 $\pm$ 0,0289	0,5507 $\pm$ 0,0386	0,1096	0,5938	0,5600	0,5789	0,6250
C - TD	0,5628 $\pm$ 0,0286	0,5517 $\pm$ 0,0382	0,1594	0,5000	0,3600	0,4386	0,6100
C - P	0,5353 $\pm$ 0,0282	0,5180 $\pm$ 0,0381	0,0730	0,5625	0,8000	0,6667	0,6406
C - O	0,5639 $\pm$ 0,0278	0,5500 $\pm$ 0,0371	0,1594	0,3750	0,0800	0,2456	0,6100
TI - TD	0,5622 $\pm$ 0,0260	0,5503 $\pm$ 0,0335	0,2011	0,6250	0,5600	0,5965	0,6000
TI - P	0,5520 $\pm$ 0,0252	0,5371 $\pm$ 0,0321	0,0567	0,7188	0,5600	0,6491	0,6488
TI - O	0,5538 $\pm$ 0,0256	0,5416 $\pm$ 0,0325	0,1642	0,6875	0,4800	0,5965	0,6088
TD - P	0,5507 $\pm$ 0,0248	0,5390 $\pm$ 0,0344	0,1900	0,5313	0,6400	0,5789	0,6025
TD - O	0,5478 $\pm$ 0,0240	0,5333 $\pm$ 0,0350	0,1026	0,3750	0,6400	0,4912	0,6263
P - O	0,5499 $\pm$ 0,0272	0,5365 $\pm$ 0,0385	0,2502	0,3438	0,3200	0,3333	0,5900

Tabla 6.10. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_W$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000.

### 6.1.1.1. Análisis global del desequilibrio

De forma general, en la Figura 6.10 se observa como el promedio del desequilibrio aumenta en el grupo de sujetos con EA probable. Esta característica se ha manifestado anteriormente para la utilización de la  $D_E$  y la  $D_W$ . En la representación de la derecha se muestra la distribución de las diferencias significativas sobre la cabeza, manteniéndose el comportamiento observado anteriormente. Los sensores en los que se han obtenido mayores diferencias significativas se encuentran en la región frontal (Fz, con  $p=0,0011$  y  $AUC=0,7538$ ; F3, con  $p=0,0025$  y  $AUC=0,7344$ ), la región fronto-polar (Fp2, con  $p=0,0031$  y  $AUC=0,7306$ ) y la región central (Cz, con  $p=0,0057$  y  $AUC=0,7150$ ).

### 6.1.1.2. Agrupación de los canales en regiones.

En la Figura 6.11 se representan los diagramas de cajas en cada región para los dos grupos. Se observa cómo de forma general para todas las regiones, en el grupo con EA se ha obtenido un desequilibrio promedio con un valor. Consultando los datos para las regiones en las que se han obtenido las mayores diferencias significativas, en la región fronto-polar ( $p=0,0033$  y  $AUC=0,7288$ ) se obtiene un valor promedio de  $0,4418 \pm 0,0354$  para los sujetos de control y de  $0,4806 \pm 0,0503$  para el grupo con EA. Mientras que en la región central ( $p=0,0094$  y  $AUC=0,7025$ ) se ha obtenido un valor promedio de  $0,4383 \pm 0,0340$  para el grupo de control y de  $0,4721 \pm 0,0470$  para los enfermos de Alzheimer.

Al igual que ocurría para la  $D_E$  y la  $D_W$ , la agrupación por regiones mantiene aproximadamente los valores de significación estadística y  $AUC$  en las regiones fronto-polar, central y parietal. Sin embargo, se reducen considerablemente en la región frontal ( $p=0,0210$  y  $AUC=0,6800$ ). Este hecho es debido a que en esta región frontal se incluyen también los sensores F7 ( $p=0,0351$  y  $AUC=0,6638$ ) y F8 ( $p=0,2959$  y  $AUC=0,5813$ ).

### 6.1.1. Análisis intra-región

Una vez calculado el desequilibrio por regiones mediante la  $D_H$ , se estudia la conectividad entre los sensores pertenecientes a una misma región cerebral. Para ello se calcula la distancia entre las  $PSD_n$  de cada sensor y a continuación se promedia para

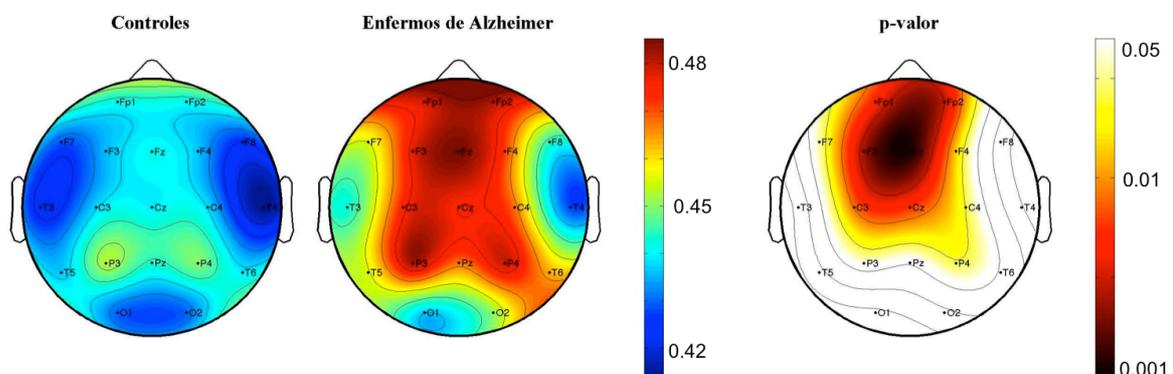


Figura 6.10. Distribución espacial de la distancia promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para la  $D_H$ .

Sensor	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Promedio global	0,0312	0,3750	0,8000	0,6667	0,6675
C3	0,0084	0,4063	0,3600	0,7018	<b>0,7050</b>
C4	0,0254	0,5000	0,4000	0,6140	0,6738
Cz	0,0057	0,5000	0,2800	0,7193	<b>0,7150</b>
F3	0,0025	0,6563	0,6800	0,6140	<b>0,7344</b>
F4	0,0145	0,4688	0,8800	0,6140	0,6900
F7	0,0351	0,6250	0,6000	0,6491	0,6638
Fz	0,0011	0,5313	0,7200	0,7193	<b>0,7538</b>
Fp1	0,0049	0,7813	0,6800	0,4737	<b>0,7188</b>
Fp2	0,0031	0,7500	0,5600	0,4386	<b>0,7306</b>
P3	0,0461	0,3750	0,8800	0,6491	0,6550
P4	0,0265	0,4375	0,9600	0,5965	0,6725

Tabla 6.11. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_H$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,4418 $\pm$ 0,0354	0,4806 $\pm$ 0,0503	<b>0,0033</b>	0,7813	0,6400	0,7193	<b>0,7288</b>
F	0,4335 $\pm$ 0,0374	0,4667 $\pm$ 0,0526	<b>0,0210</b>	0,4063	0,6800	0,5263	0,6800
C	0,4383 $\pm$ 0,0340	0,4721 $\pm$ 0,0470	<b>0,0094</b>	0,9688	0,3200	0,6842	0,7025
TI	0,4302 $\pm$ 0,0468	0,4487 $\pm$ 0,0578	0,3468	0,6563	0,4400	0,5614	0,5738
TD	0,4267 $\pm$ 0,0395	0,4454 $\pm$ 0,0555	0,2068	0,4688	0,7200	0,5789	0,5994
P	0,4485 $\pm$ 0,0351	0,4762 $\pm$ 0,0524	<b>0,0419</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6588
O	0,4298 $\pm$ 0,0459	0,4434 $\pm$ 0,0677	0,3808	0,5625	0,6400	0,5965	0,5688

Tabla 6.12. Medida del desequilibrio mediante la  $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

obtener un único valor de conectividad por región. En la Figura 6.12 se muestran los diagramas de cajas con los valores de las distancias en cada región cerebral. Se observa como se sigue un comportamiento similar al obtenido para la  $D_E$  y la  $D_W$ , los sensores de las regiones Fp y F presentan una mayor conexión que en el resto de regiones, debido a que la distancia obtenida es menor. Sin embargo, en estas regiones no se obtienen diferencias significativas.

La Tabla 6.13 muestra los valores promedio por grupo y los resultados de los análisis estadístico y de clasificación. Únicamente se obtienen diferencias significativas en la región parietal ( $p=0,0239$  y  $AUC=0,6769$ ). En este caso el valor promedio en el grupo de control es de  $0,377 \pm 0,0238$ , mientras que para los sujetos con EA es de  $0,3628 \pm 0,0365$ . Por lo tanto, la actividad promedio es mayor en los sujetos de control y en la Figura 6.13 se representa con colores azulados.

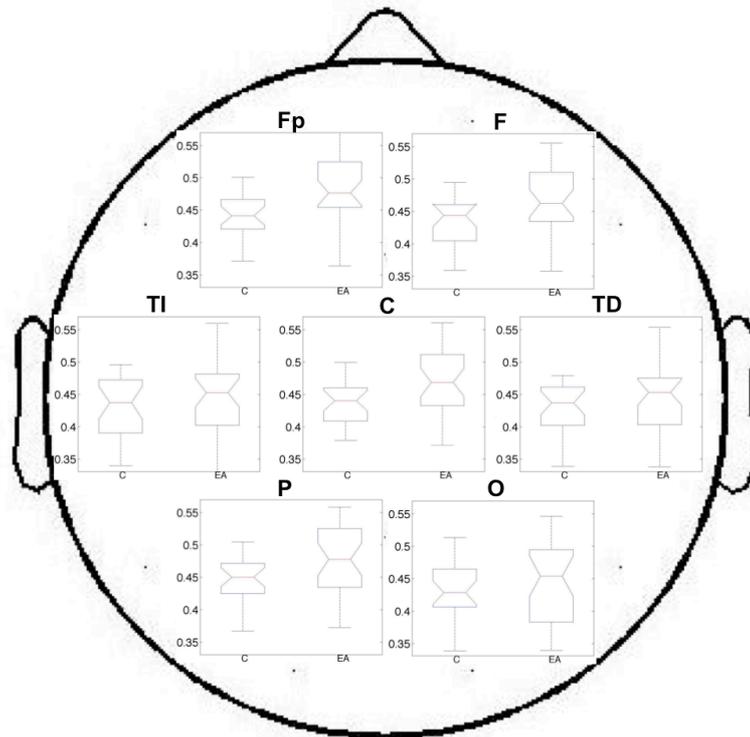


Figura 6.11. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_H$ .

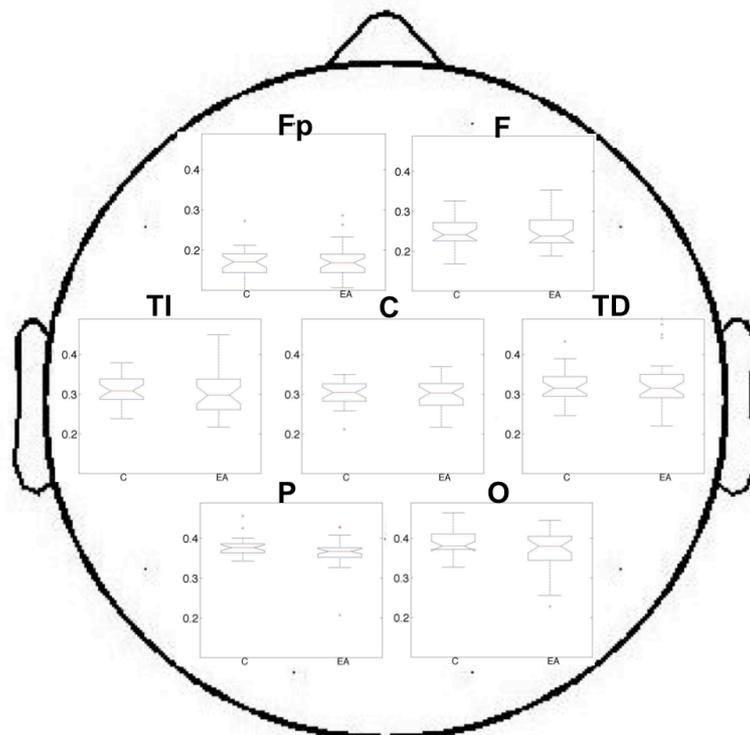


Figura 6.12. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la  $D_H$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media ± SD	Media ± SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,1689 ± 0,0365	0,1699 ± 0,0406	0,9936	0,7188	0,3200	0,5439	0,5047
F	0,2480 ± 0,0383	0,2524 ± 0,0441	0,9167	1,0000	0,0800	0,5965	0,4913
C	0,3011 ± 0,0314	0,2973 ± 0,0389	0,8533	0,9063	0,0000	0,5088	0,5150
TI	0,3078 ± 0,0365	0,3076 ± 0,0549	0,5790	0,0625	0,4800	0,2456	0,5082
TD	0,3211 ± 0,0441	0,3290 ± 0,0635	0,8913	0,6875	0,0000	0,3860	0,5113
P	0,3788 ± 0,0238	0,3628 ± 0,0365	<b>0,0239</b>	0,6875	0,5200	0,6140	0,6769
O	0,3880 ± 0,0305	0,3688 ± 0,0546	0,2637	0,3438	0,7600	0,5263	0,5875

Tabla 6.13. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000.

### 6.1.2. Análisis inter-región

Por último, en este apartado se estudia la conectividad entre las distintas regiones cerebrales a través del cálculo de la  $D_H$  entre los sensores pertenecientes a las dos regiones consideradas. Al igual que como sucedía para la  $D_E$  y la  $D_W$ , se observa como las regiones adyacentes presentan un valor de distancia menor y por lo tanto una mayor conectividad. En la Tabla 6.14 se muestran los valores promedio por grupos y los resultados del análisis estadístico y de clasificación para la distancia inter-región. Únicamente se obtienen diferencias significativas en la conexión F-P con un  $p$ -valor de 0,0388 y un  $AUC$  de 0,6613. Para esta conexión se ha obtenido que el valor promedio en mayor en los controles (0,3940 ± 0,0182) que en los sujetos con EA (0,3830 ± 0,0236). Por lo tanto en la Figura 6.13 el enlace se dibuja con tonos azules. Al igual que ocurría para la  $D_W$ , existen otros enlaces entre regiones con valores de  $p$  en el límite de la significación como son la distancia entre TI-P ( $p=0,0567$  y  $AUC=0,6488$ ) y entre C-P ( $p=0,0704$  y  $AUC=0,6413$ ).

Por último, para finalizar el análisis de la distancia de Hellinger se ha de destacar que, en todos los apartados, los resultados obtenidos ha sido muy similares a los obtenidos en el apartado anterior mediante la distancia de Wootters.

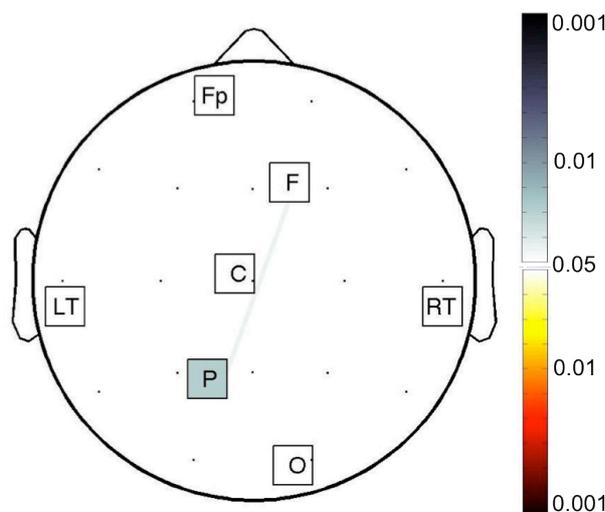


Figura 6.13. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_H$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	AUC
Fp – F	0,2254 $\pm$ 0,0381	0,2248 $\pm$ 0,0382	0,7175	0,6250	0,2800	0,4737	0,5173
Fp – C	0,2868 $\pm$ 0,0329	0,2826 $\pm$ 0,0324	0,6936	0,4375	0,0000	0,2456	0,5313
Fp – TI	0,3008 $\pm$ 0,0331	0,2984 $\pm$ 0,0309	0,5148	0,5625	0,6400	0,5965	0,5501
Fp – TD	0,3013 $\pm$ 0,0320	0,3005 $\pm$ 0,0328	0,7295	0,1875	0,2800	0,2281	0,5188
Fp – P	0,3266 $\pm$ 0,0254	0,3193 $\pm$ 0,0239	0,2502	0,4688	0,6000	0,5263	0,5900
Fp – O	0,3308 $\pm$ 0,0253	0,3250 $\pm$ 0,0273	0,3468	0,4688	0,6000	0,5263	0,5738
F – C	0,3083 $\pm$ 0,0300	0,3053 $\pm$ 0,0358	0,6583	0,4063	0,4800	0,4386	0,5350
F – TI	0,3451 $\pm$ 0,0296	0,3414 $\pm$ 0,0342	0,5148	0,5000	0,7600	0,6140	0,5513
F – TD	0,3463 $\pm$ 0,0272	0,3434 $\pm$ 0,0326	0,3985	0,5000	0,7200	0,5965	0,5663
F – P	0,3940 $\pm$ 0,0182	0,3830 $\pm$ 0,0236	<b>0,0388</b>	0,5625	0,4800	0,5263	0,6613
F – O	0,4039 $\pm$ 0,0180	0,3937 $\pm$ 0,0265	0,1286	0,5625	0,6800	0,6140	0,6188
C – TI	0,3921 $\pm$ 0,0197	0,3832 $\pm$ 0,0262	0,1096	0,5938	0,5600	0,5789	0,6250
C – TD	0,3915 $\pm$ 0,0195	0,3839 $\pm$ 0,0259	0,1547	0,5000	0,3600	0,4386	0,6113
C – P	0,3728 $\pm$ 0,0192	0,3610 $\pm$ 0,0260	0,0704	0,5625	0,8000	0,6667	0,6413
C – O	0,3923 $\pm$ 0,0189	0,3827 $\pm$ 0,0253	0,1501	0,5000	0,6400	0,5614	0,6125
TI – TD	0,3912 $\pm$ 0,0177	0,3829 $\pm$ 0,0228	0,1900	0,6250	0,5600	0,5965	0,6025
TI – P	0,3842 $\pm$ 0,0172	0,3739 $\pm$ 0,0219	0,0567	0,7188	0,5600	0,6491	0,6488
TI – O	0,3854 $\pm$ 0,0175	0,3770 $\pm$ 0,0222	0,1691	0,6875	0,4800	0,5965	0,6075
TD – P	0,3833 $\pm$ 0,0169	0,3752 $\pm$ 0,0234	0,1793	0,3438	0,0800	0,2281	0,6050
TD – O	0,3813 $\pm$ 0,0163	0,3714 $\pm$ 0,0239	0,0993	0,3750	0,6000	0,4737	0,6288
P – O	0,3828 $\pm$ 0,0185	0,3736 $\pm$ 0,0263	0,2436	0,3438	0,3200	0,3333	0,5913

Tabla 6.14. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_H$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

## 6.2. Distancia de Kullback-Leibler

La divergencia de Kullback-Leibler ( $D_{KL}$ ) surgió como una alternativa al problema de discriminación estadística en términos de cantidad de información, que se basa en una medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad. La definición original no cumple la condición de simetría, por lo que se ha utilizado una versión simétrica de la  $D_{KL}$ . Al igual que la distancia de Jensen, la  $D_{KL}$  se puede expresar en función de las tres definiciones de entropía propuestas en el capítulo anterior. El cálculo de la  $D_{KL}$  basado en las entropías de Tsallis y de Rényi depende del valor del índice entrópico  $q$ . En el siguiente apartado se muestra el proceso elegido para la elección del índice  $q$ .

### 6.2.1. Selección de los valores de $q$

Para la selección del valor del índice  $q$ , se ha realizado una simulación variando el valor de  $q$  en el rango 0,1-2,5, con pasos de 0,2. Para la selección del rango inicial para la simulación de  $q$  ha sido utilizado el mismo rango utilizado en [Poza 2008] para las entropías de Tsallis y de Rényi. Una vez acotados los valores de  $q$ , se realizó un estudio encaminado a determinar el valor óptimo del índice entrópico para los parámetros  $D_{KL-T}$  y  $D_{KL-R}$ , en términos de significación estadística. Para ello se calcularon los valores de  $D_{KL-T}$  y  $D_{KL-R}$  para los tres análisis propuestos (desequilibrio por zonas, intra-región e inter-región). El criterio elegido para determinar el valor óptimo del  $q$  fue considerar el

mínimo  $p$ -valor obtenido en cada una de los análisis. Se podrían haber utilizado otros criterios como el  $p$ -valor promedio o el número de regiones que presentan diferencias significativas. La optimización en la elección del valor del índice entrópico constituye una de las futuras líneas de investigación abiertas tras la realización de este trabajo fin de master.

Para el caso del parámetro  $D_{KL-T}$ , en la Figura 6.14 se muestra la evolución de los  $p$ -valores, obtenidos del análisis estadístico U de Mann-Whitney, en función del índice entrópico  $q$ . Para la elección de  $q$ , se ha buscado aquel que minimiza el  $p$ -valor en los análisis intra e inter-región. El valor elegido para el índice entrópico ha sido  $q=0,5$ , con  $p=0,0270$  para la distancia intra-región y  $p=0,0526$  para la distancia inter-región. De manera equivalente, en la Figura 6.15 se muestra la evolución de los  $p$ -valores para  $D_{KL-R}$ , en función del índice entrópico  $q$ . El valor elegido para el índice entrópico ha sido  $q=2,1$ , con  $p=0,0201$  para la distancia intra-región y  $p=0,0567$  para la distancia inter-región.

### 6.2.2. Medida del desequilibrio

#### 6.2.2.1. Análisis global del desequilibrio

En este apartado se mostrarán los resultados obtenidos tras el calculo el desequilibrio en cada canal con las tres definiciones de la  $D_{KL}$ . Al igual que en el apartado anterior se analizarán los resultados de las tres distancias conjuntamente. En la Figura 6.16 se observa como se sigue con el comportamiento general y en todos los casos el valor promedio del desequilibrio para los sujetos con EA es mayor que para el grupo de control. Los valores de distancia son similares a los obtenidos en anteriores ocasiones. Analizando el diagrama de diferencias significativas, se observa como para la  $D_{KL-S}$  y la  $D_{KL-R}$  se obtiene una distribución similar al resto de distancias. Los valores de distancia y el valor estadístico  $p$  se pueden consultar en la Tabla 6.15.

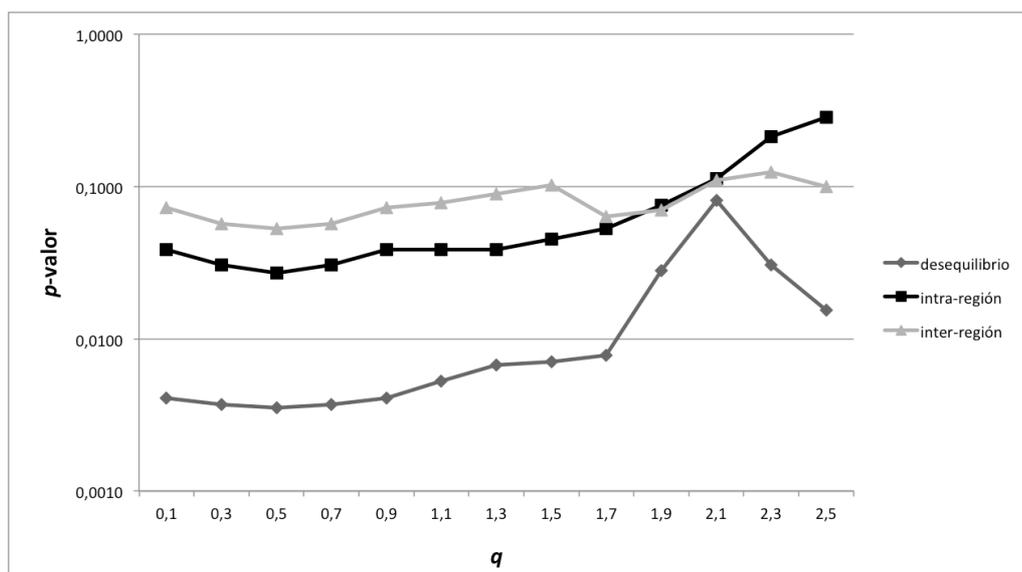


Figura 6.14. Evolución de la significación estadística para la  $D_{KL-T}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico  $q$ .

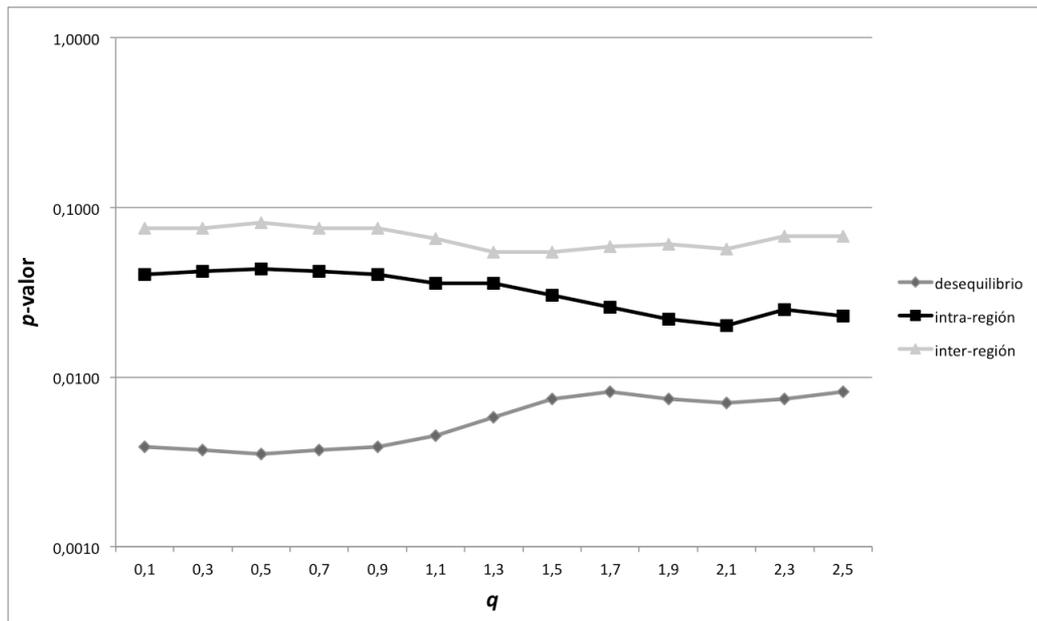


Figura 6.15. Evolución de la significación estadística para la  $D_{KL-R}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico  $q$ .

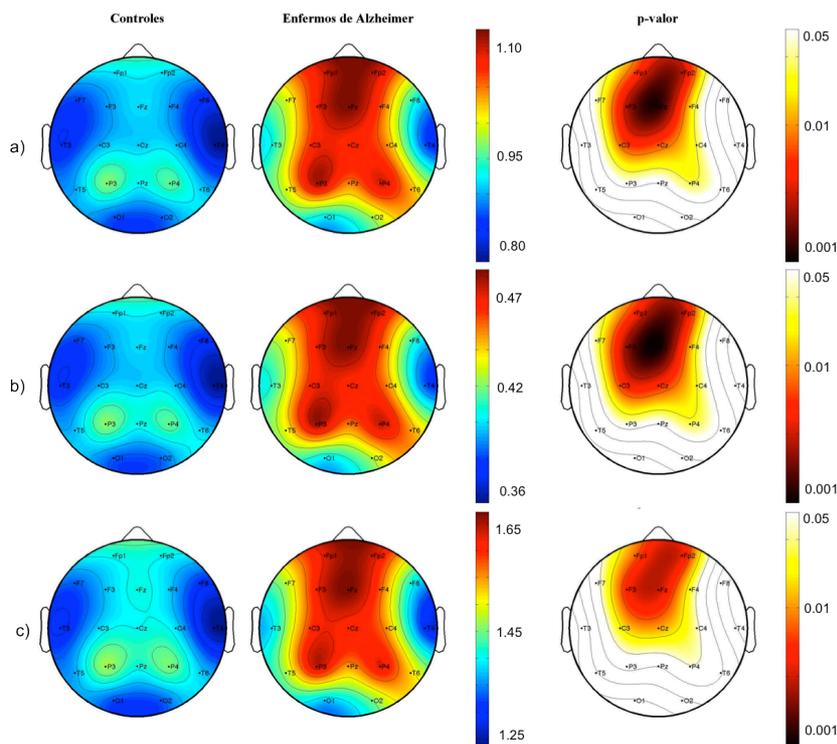


Figura 6.16. Distribución espacial de la actividad promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para las distancias  $D_{KL-S}$  (a),  $D_{KL-T}$  (b), y  $D_{KL-R}$  (c).

### 6.2.2.1. Agrupación de los canales en regiones.

Las Figuras 6.17-6.19 muestran los diagramas de cajas en cada región en cada una de las tres variantes de la  $D_K$ . De ellas se puede extraer la conclusión de que el desequilibrio será mayor para el grupo con EA, esta característica se ha obtenido para todas las definiciones de distancia calculadas y esta relacionado con el aumento de la regularidad [Bachiller *et ál.* 2011]. Diversos estudios han identificado una disminución

de la entropía asociada a la EA. Esto se puede interpretar como un aumento de la regularidad de la actividad cerebral EEG [Abásolo *et ál.* 2005] y MEG [Poza *et ál.* 2008]. En las Tablas 6.16-6.18 se muestran los valores promedio para cada grupo y los resultados de los análisis estadístico y de clasificación. Se observa como para todas las variantes de la distancia de Kullback-Leibler, se obtiene un comportamiento muy similar al obtenido para el resto de distancias. Los mejores resultados de clasificación se obtienen para las regiones fronto-polar ( $AUC=0,7238$  para la  $D_{KL-S}$ ,  $AUC=0,7275$  para la  $D_{KL-T}$  y  $AUC=0,7094$  para la  $D_{KL-R}$ ), frontal ( $AUC=0,6775$  para la  $D_{KL-S}$  y  $AUC=0,6825$  para la  $D_{KL-T}$ ) y parietal ( $AUC=0,7013$  para la  $D_{KL-S}$  y  $AUC=0,7063$  para la  $D_{KL-T}$ ).

Sensor	DKL-S		DKL-T		DKL-R	
	<i>p</i> -valor	<i>AUC</i>	<i>p</i> -valor	<i>AUC</i>	<i>p</i> -valor	<i>AUC</i>
Promedio global	0,0338	0,6650	0,0299	0,6525	0,0461	0,6413
C3	0,0084	0,7050	0,0066	0,7219	0,0197	0,6925
C4	0,0265	0,6725	0,0224	0,6788	0,0380	0,6600
Cz	0,0069	0,7100	0,0051	0,7225	0,0111	0,7100
F3	0,0028	0,7325	0,0024	0,7175	0,0049	0,7050
F4	0,0145	0,6900	0,0116	0,6869	0,0234	0,6738
F7	0,0395	0,6600	0,0324	0,6475	-	-
Fz	0,0012	0,7513	0,0010	0,7313	0,0031	0,7063
Fp1	0,0063	0,7125	0,0051	0,7100	0,0080	0,7000
Fp2	0,0028	0,7325	0,0026	0,7000	0,0038	0,6938
P3	-	-	0,0427	0,6525	-	-
P4	0,0265	0,6719	0,0265	0,6288	0,0461	0,6113

Tabla 6.15. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_J$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las *AUC* mayores que 0,7000.

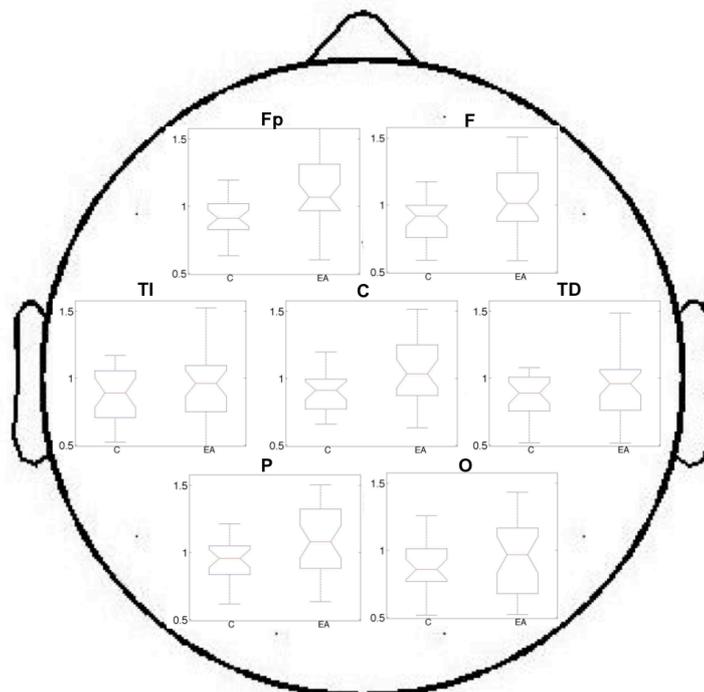


Figura 6.17. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{KL-S}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media ± SD	Media ± SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,9205 ± 0,1551	1,1092 ± 0,2510	<b>0,0041</b>	0,7813	0,6400	0,7193	<b>0,7238</b>
F	0,8856 ± 0,1588	1,0451 ± 0,2498	<b>0,0229</b>	0,3750	0,6800	0,5088	0,6775
C	0,9047 ± 0,1504	1,0642 ± 0,2266	<b>0,0098</b>	0,9688	0,3600	0,7018	<b>0,7013</b>
TI	0,8750 ± 0,1978	0,9624 ± 0,2592	0,3386	0,6563	0,4400	0,5614	0,5750
TD	0,8586 ± 0,1632	0,9492 ± 0,2486	0,2068	0,5000	0,4400	0,4737	0,5988
P	0,9496 ± 0,1545	1,0872 ± 0,2510	<b>0,0419</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6588
O	0,8729 ± 0,1936	0,9473 ± 0,2983	0,3721	0,5625	0,6400	0,5965	0,5700

Tabla 6.16. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media ± SD	Media ± SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,4014 ± 0,0623	0,4766 ± 0,0969	<b>0,0035</b>	0,7813	0,6400	0,7193	<b>0,7275</b>
F	0,3871 ± 0,0641	0,4513 ± 0,0981	<b>0,0193</b>	0,4063	0,6800	0,5263	0,6825
C	0,3947 ± 0,0604	0,4594 ± 0,0888	<b>0,0082</b>	0,9375	0,3600	0,6842	<b>0,7063</b>
TI	0,3843 ± 0,0805	0,4203 ± 0,1037	0,3227	0,6563	0,4400	0,5614	0,5775
TD	0,3775 ± 0,0668	0,4145 ± 0,0995	0,1642	0,3125	0,4400	0,3684	0,6088
P	0,4136 ± 0,0621	0,4685 ± 0,0980	<b>0,0345</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6650
O	0,3833 ± 0,0789	0,4126 ± 0,1199	0,3636	0,5625	0,6400	0,5965	0,5713

Tabla 6.17. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

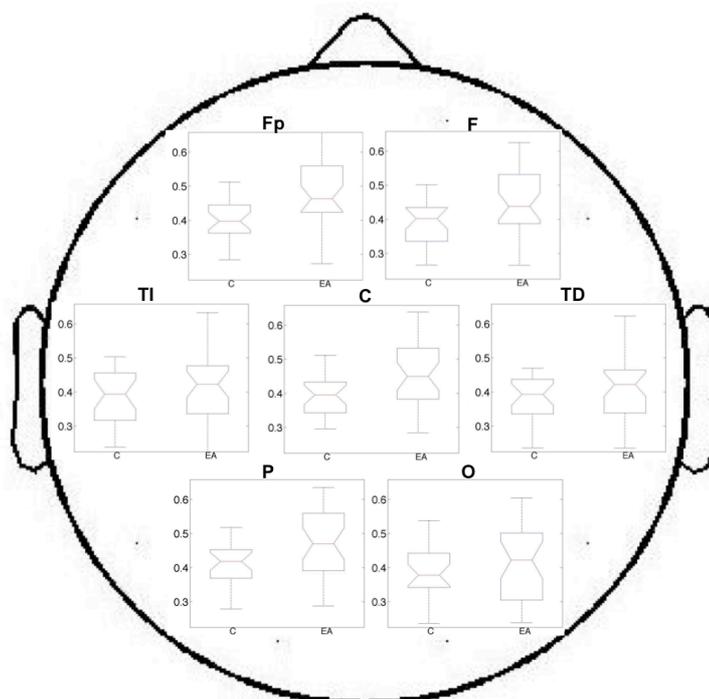


Figura 6.18. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{KL-T}$ .

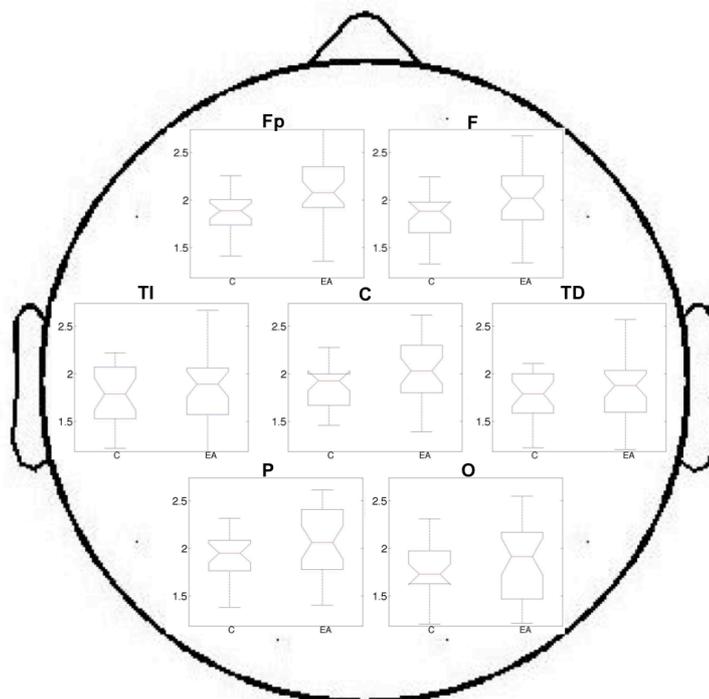


Figura 6.19. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{KL-R}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Fp	1,8786 $\pm$ 0,2358	2,1084 $\pm$ 0,3435	<b>0,0071</b>	0,5938	0,6400	0,6140	<b>0,7094</b>
F	1,8311 $\pm$ 0,2498	2,0184 $\pm$ 0,3496	<b>0,0388</b>	0,5000	0,6000	0,5439	0,6613
C	1,8662 $\pm$ 0,2309	2,0553 $\pm$ 0,3188	<b>0,0210</b>	0,4063	0,2800	0,3509	0,6800
TI	1,7786 $\pm$ 0,3036	1,8709 $\pm$ 0,3668	0,6125	0,6563	0,4400	0,5614	0,5406
TD	1,7604 $\pm$ 0,2565	1,8566 $\pm$ 0,3541	0,4167	0,4688	0,0800	0,2982	0,5631
P	1,9170 $\pm$ 0,2346	2,0729 $\pm$ 0,3565	0,0960	0,4375	0,7600	0,5789	0,6300
O	1,7762 $\pm$ 0,2931	1,8537 $\pm$ 0,4339	0,5465	0,5625	0,6400	0,5965	0,5475

Tabla 6.18. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000.

### 6.2.3. Análisis intra-región

Las Figuras 6.20-6.23 muestran los diagramas de cajas con los valores de las distancias calculadas en cada región. El comportamiento para las tres definiciones de  $D_{KL}$  es similar al observado para el resto de distancias calculadas. Las regiones Fp y F presentan una mayor conexión que en el resto de regiones debido a que la distancia obtenida es menor. Sin embargo, en estas regiones no se obtienen diferencias significativas.

En las Tablas 6.19-6.22 se resumen los resultados del análisis intra-región y se observa como únicamente se obtienen diferencias significativas en la región parietal para  $D_{KL-S}$  ( $p=0,0358$ ;  $AUC=0,6631$ ) y  $D_{KL-T}$  ( $p=0,0270$ ;  $AUC=0,6725$ ) y  $D_{KL-R}$  ( $p=0,0201$ ;  $AUC=0,6813$ ). En general, estos resultados concuerdan con los obtenidos para el análisis intra-región con las distancias  $D_W$  y  $D_H$ .

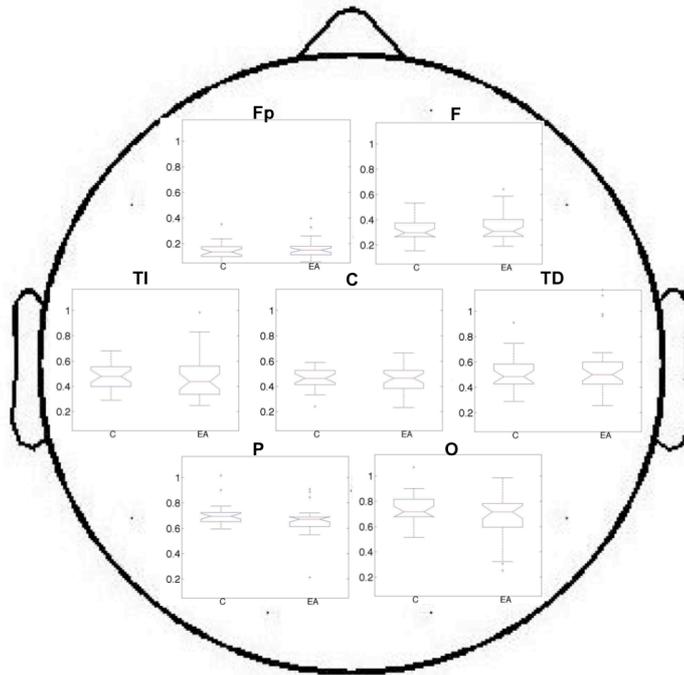


Figura 6.20. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia  $D_{KL-S}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,1449 $\pm$ 0,0643	0,1527 $\pm$ 0,0725	0,5681	0,5625	0,3600	0,4737	0,5439
F	0,3224 $\pm$ 0,0943	0,3453 $\pm$ 0,1173	0,6936	1,0000	0,0800	0,5965	0,5319
C	0,4552 $\pm$ 0,0835	0,4517 $\pm$ 0,1068	0,9167	0,2500	0,1200	0,1930	0,5108
TI	0,4680 $\pm$ 0,1057	0,4807 $\pm$ 0,1733	0,8281	0,6563	0,4000	0,5439	0,4837
TD	0,5133 $\pm$ 0,1454	0,5538 $\pm$ 0,2226	0,8407	0,6563	0,0000	0,3684	0,5163
P	0,7051 $\pm$ 0,0901	0,6569 $\pm$ 0,1155	<b>0,0358</b>	0,7188	0,5200	0,6316	0,6631
O	0,7394 $\pm$ 0,1149	0,6807 $\pm$ 0,1873	0,2436	0,3438	0,7600	0,5263	0,5913

Tabla 6.19. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,0678 $\pm$ 0,0287	0,0709 $\pm$ 0,0321	0,6352	0,5938	0,3600	0,4912	0,5367
F	0,1458 $\pm$ 0,0408	0,1546 $\pm$ 0,0505	0,8032	1,0000	0,0800	0,5965	0,5200
C	0,2033 $\pm$ 0,0360	0,2014 $\pm$ 0,0460	0,9551	0,4063	0,0800	0,2632	0,5077
TI	0,2091 $\pm$ 0,0447	0,2128 $\pm$ 0,0725	0,7661	0,6250	0,0000	0,3509	0,4791
TD	0,2276 $\pm$ 0,0601	0,2430 $\pm$ 0,0915	0,8156	0,6563	0,0000	0,3684	0,5188
P	0,3083 $\pm$ 0,0369	0,2876 $\pm$ 0,0483	<b>0,0270</b>	0,7500	0,5200	0,6491	0,6725
O	0,3215 $\pm$ 0,0467	0,2969 $\pm$ 0,0771	0,2502	0,3438	0,3200	0,3333	0,5900

Tabla 6.20. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

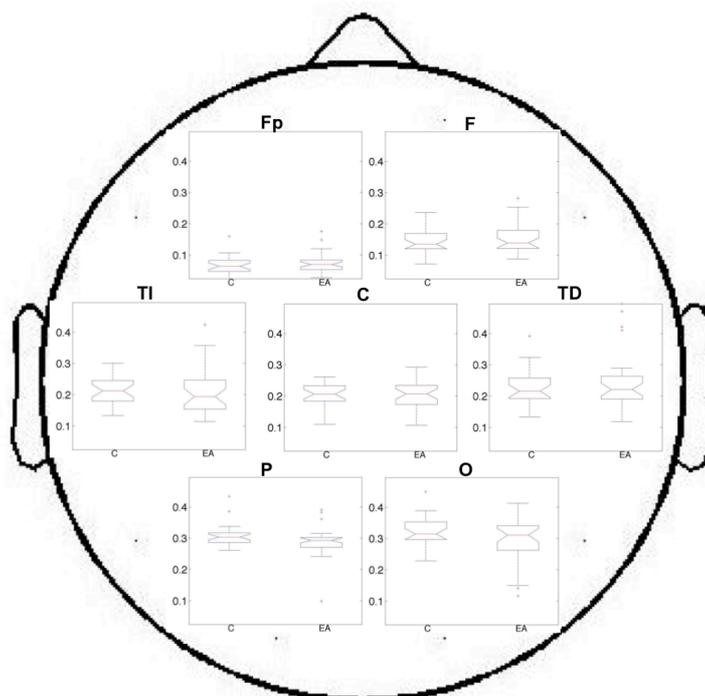


Figura 6.21. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia  $D_{KL-T}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,4066 $\pm$ 0,1754	0,4329 $\pm$ 0,2109	0,6467	0,5000	0,0400	0,2982	0,5363
F	0,8239 $\pm$ 0,2045	0,8758 $\pm$ 0,2349	0,4260	0,6563	0,0800	0,4035	0,5625
C	1,1125 $\pm$ 0,1720	1,0974 $\pm$ 0,2121	0,9423	0,3438	0,0000	0,1930	0,5066
TI	1,1623 $\pm$ 0,2313	1,1989 $\pm$ 0,3366	0,8032	0,5000	0,0000	0,2807	0,5194
TD	1,2409 $\pm$ 0,2796	1,3283 $\pm$ 0,3948	0,4167	0,4375	0,0800	0,2807	0,5638
P	1,5755 $\pm$ 0,1471	1,4799 $\pm$ 0,2203	<b>0,0201</b>	0,7813	0,4800	0,6491	0,6813
O	1,6646 $\pm$ 0,1949	1,5386 $\pm$ 0,3488	0,2569	0,3750	0,8400	0,5789	0,5888

Tabla 6.21. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

### 6.2.1. Análisis inter-región

Por último, en este apartado se estudia la conectividad entre las distintas regiones cerebrales a través del cálculo de la  $D_{KL}$  entre los sensores pertenecientes a las dos regiones consideradas. Analizando los valores promedio, en las Tablas 6.22-6.24, se observa el mismo comportamiento obtenido para las anteriores distancias. Las regiones adyacentes presentan un valor de distancia menor y por lo tanto una mayor conectividad. Sin embargo, no se obtienen diferencias significativas para ningún enlace entre regiones.

La Figura 6.23 resume los resultados del análisis estadístico para la conectividad intra e inter-región. En ella se observa como en el análisis intra-región se han obtenido diferencias significativas en la región parietal. En la figura se representa en colores azulados debido a la distancia obtenida ha sido mayor en el grupo de control. Estos resultados están en sintonía con los obtenidos para las distancias  $D_W$  y  $D_H$ .

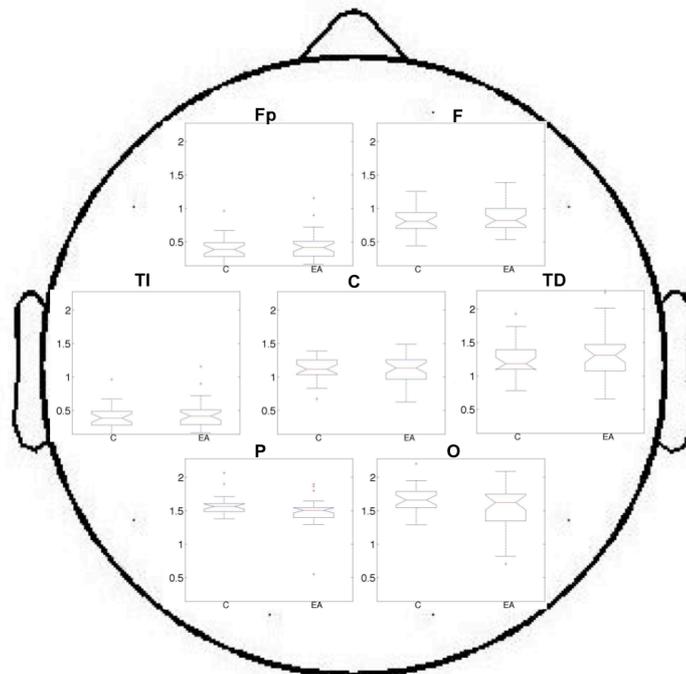


Figura 6.22. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida de la distancia intra-región mediante la distancia  $D_{KL-R}$ .

## 6.1. Distancia de Jensen

### 6.1.1. Selección de los valores de $q$

En el Capítulo anterior se ha descrito como las distintas expresiones de la divergencia de Jensen se pueden hallar a partir del cálculo de la entropía. La entropía de Shannon no depende del valor de  $q$  (de manera correcta, se establece el valor  $q=1$ ), sin embargo, el valor de las entropías de Tsallis y Rényi depende de la elección del índice entrópico  $q$ . En primer lugar, se han de tener en cuenta las limitaciones establecidas en el Apartado 5.4.2.6, para que la  $D_J$  sea positiva y simétrica, se requiere que la función de entropía considerada sea una función cóncava. Esta limitación se traduce en que, para la  $E_T$  se requiere que el valor de  $q \in (1,2)$  [Martins, 2009] y para la  $E_R$  se necesita un valor de  $q \in (0,1)$  [He, 2001].

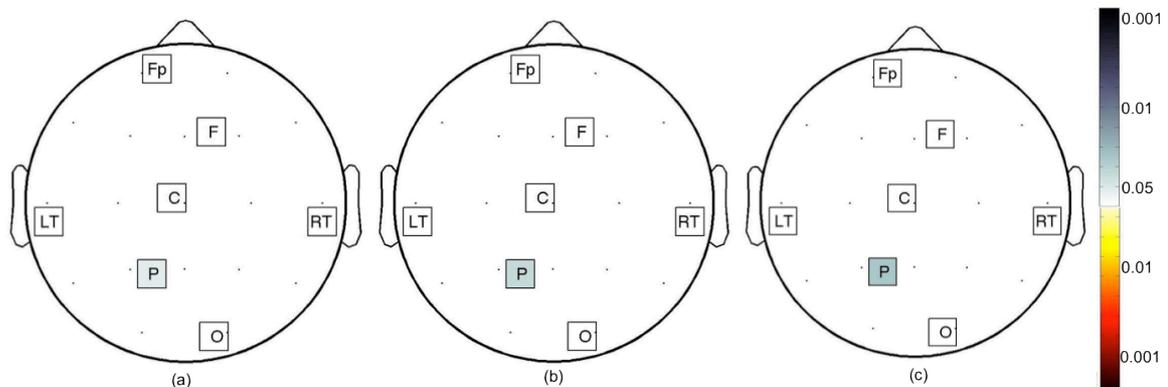


Figura 6.23. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de las distancias  $D_{KL-S}$  (a),  $D_{KL-T}$  (b), y  $D_{KL-R}$  (c).

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp – F	0,2601 $\pm$ 0,0851	0,2692 $\pm$ 0,0904	0,8156	0,9688	0,0800	0,5789	0,5188
Fp – C	0,4260 $\pm$ 0,0855	0,4211 $\pm$ 0,0854	0,7538	0,5625	0,0800	0,3509	0,5242
Fp – TI	0,4755 $\pm$ 0,0879	0,4760 $\pm$ 0,0883	0,6936	0,9063	0,4800	0,7193	0,5039
Fp – TD	0,4776 $\pm$ 0,0849	0,4849 $\pm$ 0,0980	0,9936	0,8750	0,0400	0,5088	0,5001
Fp – P	0,5651 $\pm$ 0,0692	0,5454 $\pm$ 0,0648	0,3072	0,5313	0,0800	0,3333	0,5800
Fp – O	0,5822 $\pm$ 0,0691	0,5686 $\pm$ 0,0801	0,4167	0,4688	0,0400	0,2807	0,5638
F – C	0,4775 $\pm$ 0,0857	0,4793 $\pm$ 0,1028	0,9936	0,9375	0,2400	0,6316	0,5069
F – TI	0,5993 $\pm$ 0,0922	0,5964 $\pm$ 0,1133	0,7055	0,4063	0,7600	0,5614	0,5225
F – TD	0,6035 $\pm$ 0,0838	0,6042 $\pm$ 0,1132	0,5358	1,0000	0,2800	0,6842	0,5009
F – P	0,7612 $\pm$ 0,0662	0,7291 $\pm$ 0,0817	0,0756	0,5000	0,5600	0,5263	0,6388
F – O	0,7996 $\pm$ 0,0651	0,7693 $\pm$ 0,0963	0,1594	0,5313	0,6400	0,5789	0,6100
C – TI	0,7572 $\pm$ 0,0670	0,7326 $\pm$ 0,0939	0,1132	0,6875	0,6000	0,6491	0,6238
C – TD	0,7555 $\pm$ 0,0677	0,7362 $\pm$ 0,0975	0,1900	0,4063	0,5200	0,4561	0,6019
C – P	0,6874 $\pm$ 0,0657	0,6532 $\pm$ 0,0855	0,1060	0,5625	0,7200	0,6316	0,6256
C – O	0,7574 $\pm$ 0,0682	0,7299 $\pm$ 0,0896	0,2068	0,5313	0,7200	0,6140	0,5988
TI – TD	0,7531 $\pm$ 0,0616	0,7314 $\pm$ 0,0806	0,3148	0,5313	0,0800	0,3333	0,5788
TI – P	0,7281 $\pm$ 0,0591	0,6994 $\pm$ 0,0747	0,0756	0,7188	0,6000	0,6667	0,6388
TI – O	0,7323 $\pm$ 0,0593	0,7096 $\pm$ 0,0754	0,2068	0,7188	0,5200	0,6316	0,5988
TD – P	0,7261 $\pm$ 0,0592	0,7060 $\pm$ 0,0840	0,2569	0,3750	0,6800	0,5088	0,5888
TD – O	0,7186 $\pm$ 0,0563	0,6914 $\pm$ 0,0809	0,1955	0,3438	0,7200	0,5088	0,6013
P – O	0,7219 $\pm$ 0,0648	0,6960 $\pm$ 0,0893	0,2436	0,3438	0,8000	0,5439	0,5913

Tabla 6.22. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Una vez acotados los valores de  $q$ , se realizó un estudio encaminado a determinar el valor óptimo del índice entrópico para los parámetros  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  en términos de significación estadística. Para ello se calcularon los valores de  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  para los tres análisis propuestos (desequilibrio por zonas, intra-región e inter-región), variando el índice  $q$  en pasos de 0,1. Es decir, para la  $D_{J-T}$  se simuló desde 1,1 hasta 2 y para  $D_{J-R}$  desde 0,1 hasta 0,9. El criterio elegido para determinar el valor óptimo de  $q$  fue considerar el mínimo *p*-valor obtenido en cada una de los análisis. Se podrían haber utilizado otros criterios como el *p*-valor promedio o el número de regiones que presentan diferencias significativas. La optimización en la elección del valor del índice entrópico constituye una de las futuras líneas de investigación abiertas.

Para el caso del parámetro  $D_{J-T}$ , en la Figura 6.24 se muestra la evolución de los *p*-valores, obtenidos del análisis estadístico U de Mann-Whitney, en función del índice entrópico  $q$ . Para la elección de  $q$ , se ha buscado aquel que minimiza el *p*-valor en los análisis intra e inter-región. El valor elegido para el índice entrópico ha sido  $q=2$ , con  $p=0,0507$  para la distancia intra-región y  $p=0,0124$  para la distancia inter-región. De manera equivalente, en la Figura 6.25 se muestra la evolución de los *p*-valores para  $D_{J-T}$ , en función del índice entrópico  $q$ . El valor elegido para el índice entrópico ha sido  $q=0,1$ , con  $p=0,0124$  para la distancia intra-región y  $p=0,0103$  para la distancia inter-región.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD		Sen.	Esp.	Pre.	AUC
Fp – F	0,1191 $\pm$ 0,0374	0,1223 $\pm$ 0,0395	0,9040	0,9688	0,0800	0,5789	0,5100
Fp – C	0,1903 $\pm$ 0,0369	0,1876 $\pm$ 0,0371	0,7416	0,5625	0,0400	0,3333	0,5260
Fp – TI	0,2106 $\pm$ 0,0377	0,2100 $\pm$ 0,0377	0,6238	0,2500	0,6400	0,4211	0,5191
Fp – TD	0,2115 $\pm$ 0,0366	0,2136 $\pm$ 0,0412	0,9167	0,8750	0,0800	0,5263	0,4950
Fp – P	0,2478 $\pm$ 0,0297	0,2391 $\pm$ 0,0279	0,3072	0,5625	0,0800	0,3509	0,5800
Fp – O	0,2546 $\pm$ 0,0297	0,2484 $\pm$ 0,0338	0,3721	0,4375	0,0400	0,2632	0,5700
F – C	0,2127 $\pm$ 0,0365	0,2126 $\pm$ 0,0441	0,8913	0,0625	0,4400	0,2281	0,5108
F – TI	0,2634 $\pm$ 0,0387	0,2610 $\pm$ 0,0474	0,6700	0,4688	0,7600	0,5965	0,5317
F – TD	0,2651 $\pm$ 0,0355	0,2642 $\pm$ 0,0468	0,5465	0,2500	0,7200	0,4561	0,5256
F – P	0,3311 $\pm$ 0,0275	0,3168 $\pm$ 0,0341	0,0526	0,6250	0,6800	0,6491	0,6513
F – O	0,3466 $\pm$ 0,0271	0,3331 $\pm$ 0,0394	0,1369	0,5625	0,6800	0,6140	0,6163
C – TI	0,3291 $\pm$ 0,0281	0,3179 $\pm$ 0,0387	0,1060	0,7188	0,5600	0,6491	0,6263
C – TD	0,3283 $\pm$ 0,0283	0,3192 $\pm$ 0,0397	0,1642	0,4375	0,5200	0,4737	0,6094
C – P	0,3007 $\pm$ 0,0274	0,2856 $\pm$ 0,0357	0,0838	0,5313	0,6800	0,5965	0,6350
C – O	0,3293 $\pm$ 0,0282	0,3171 $\pm$ 0,0368	0,1900	0,4375	0,6800	0,5439	0,6025
TI – TD	0,3275 $\pm$ 0,0259	0,3175 $\pm$ 0,0333	0,3227	0,5313	0,6000	0,5614	0,5775
TI – P	0,3173 $\pm$ 0,0248	0,3044 $\pm$ 0,0312	0,0632	0,6563	0,5600	0,6140	0,6450
TI – O	0,3190 $\pm$ 0,0250	0,3088 $\pm$ 0,0315	0,1900	0,7188	0,5200	0,6316	0,6031
TD – P	0,3163 $\pm$ 0,0247	0,3069 $\pm$ 0,0345	0,2569	0,4063	0,6400	0,5088	0,5888
TD – O	0,3133 $\pm$ 0,0236	0,3012 $\pm$ 0,0337	0,1594	0,3750	0,7200	0,5263	0,6100
P – O	0,3148 $\pm$ 0,0270	0,3034 $\pm$ 0,0371	0,2569	0,3438	0,5600	0,4386	0,5888

Tabla 6.23. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

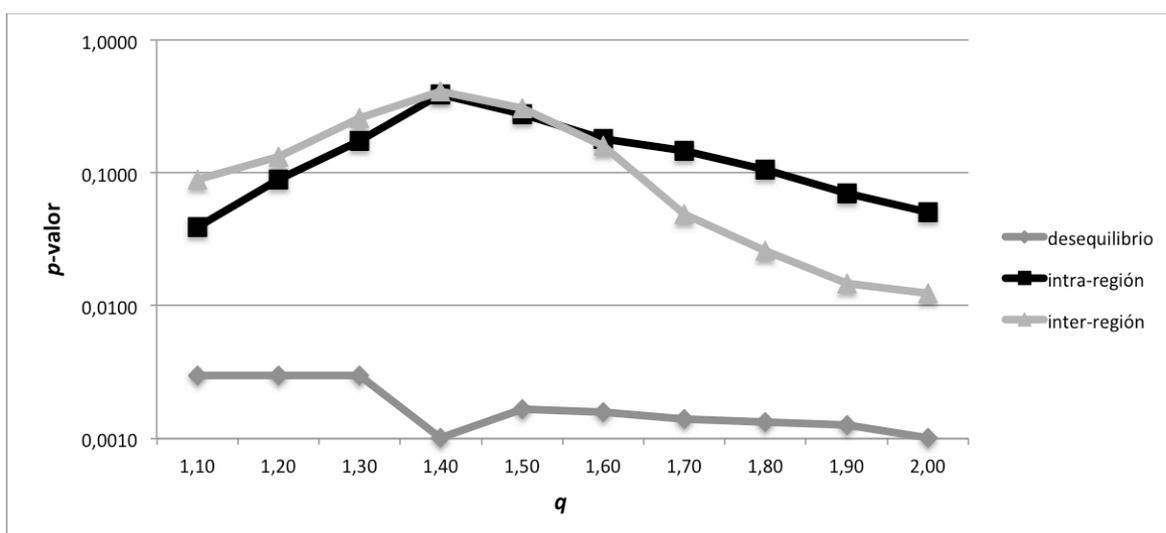


Figura 6.24. Evolución de la significación estadística para la  $D_{J,T}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico  $q$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD		$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.
Fp – F	0,6892 $\pm$ 0,1987	0,7117 $\pm$ 0,1984	0,6936	0,6875	0,0800	0,4211	0,5313
Fp – C	1,0418 $\pm$ 0,1808	1,0334 $\pm$ 0,1604	0,7416	0,5000	0,0800	0,3158	0,5252
Fp – TI	1,1329 $\pm$ 0,1818	1,1402 $\pm$ 0,1628	0,8156	0,9375	0,1600	0,5965	0,4904
Fp – TD	1,1360 $\pm$ 0,1741	1,1497 $\pm$ 0,1783	0,9295	0,9063	0,1200	0,5614	0,5086
Fp – P	1,2854 $\pm$ 0,1368	1,2542 $\pm$ 0,1242	0,3896	0,7188	0,0800	0,4386	0,5669
Fp – O	1,3156 $\pm$ 0,1346	1,2952 $\pm$ 0,1513	0,4943	0,6250	0,4800	0,5614	0,5538
F – C	1,1579 $\pm$ 0,1703	1,1574 $\pm$ 0,1854	0,9423	0,2813	0,4800	0,3684	0,5097
F – TI	1,3903 $\pm$ 0,1730	1,3939 $\pm$ 0,1915	0,7907	0,9063	0,2400	0,6140	0,4977
F – TD	1,3988 $\pm$ 0,1538	1,3989 $\pm$ 0,1871	0,6352	0,9375	0,2800	0,6491	0,5069
F – P	1,6779 $\pm$ 0,1077	1,6224 $\pm$ 0,1358	0,0810	0,5313	0,6400	0,5789	0,6363
F – O	1,7454 $\pm$ 0,1025	1,6984 $\pm$ 0,1647	0,1846	0,4063	0,6800	0,5263	0,6038
C – TI	1,6742 $\pm$ 0,1131	1,6378 $\pm$ 0,1547	0,1742	0,6250	0,6000	0,6140	0,6063
C – TD	1,6702 $\pm$ 0,1117	1,6399 $\pm$ 0,1571	0,3551	0,4063	0,5600	0,4737	0,5731
C – P	1,5396 $\pm$ 0,1144	1,4782 $\pm$ 0,1576	0,0929	0,5625	0,6800	0,6140	0,6313
C – O	1,6685 $\pm$ 0,1122	1,6234 $\pm$ 0,1573	0,2502	0,5625	0,6800	0,6140	0,5900
TI – TD	1,6655 $\pm$ 0,1008	1,6279 $\pm$ 0,1371	0,3468	0,3125	0,0400	0,1930	0,5744
TI – P	1,6185 $\pm$ 0,0995	1,5693 $\pm$ 0,1272	0,0567	0,7188	0,6800	0,7018	0,6488
TI – O	1,6288 $\pm$ 0,0974	1,5897 $\pm$ 0,1310	0,2247	0,5000	0,6000	0,5439	0,5950
TD – P	1,6130 $\pm$ 0,1012	1,5752 $\pm$ 0,1420	0,2996	0,3125	0,6000	0,4386	0,5813
TD – O	1,6009 $\pm$ 0,0943	1,5517 $\pm$ 0,1431	0,1793	0,3438	0,6800	0,4912	0,6050
P – O	1,6076 $\pm$ 0,1092	1,5611 $\pm$ 0,1637	0,3227	0,3750	0,8800	0,5965	0,5775

Tabla 6.24. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{KL-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

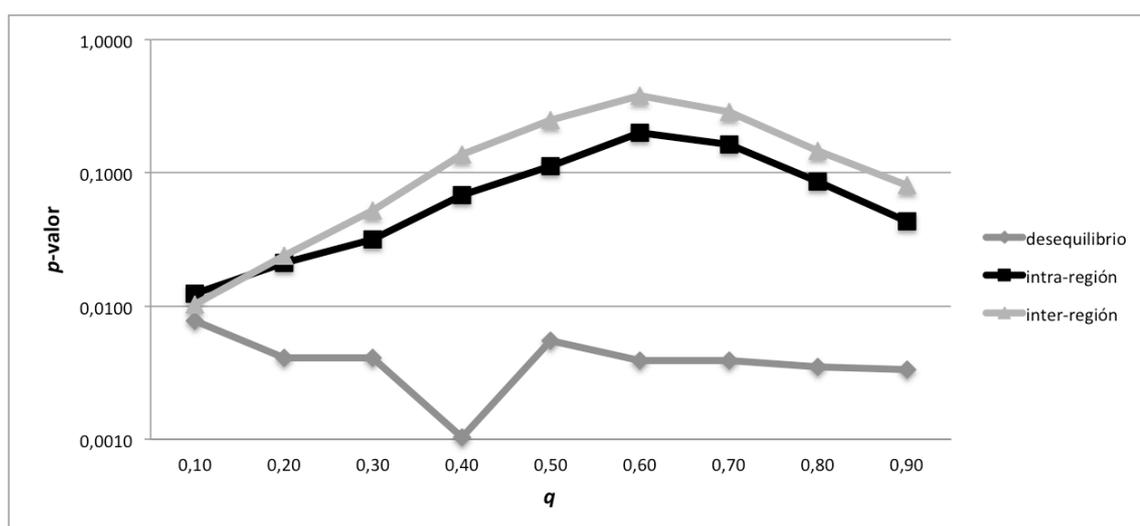


Figura 6.25. Evolución de la significación estadística para la  $D_{J-R}$ , para la medida del desequilibrio y la conectividad intra-región e inter-región, en función del índice entrópico  $q$ .

### 6.1.1. Medida del desequilibrio

De manera equivalente a como se ha realizado para el resto de distancias, en primer lugar se presentan los resultados obtenidos en el estudio del desequilibrio. Para ello se ha calculado la distancia de Jensen entre la actividad EEG en cada sensor y la  $P_e$ . Tal y como se ha comentado, se ha definido la distancia de Jensen en función de la entropía, obteniendo tres medidas de distancia diferentes.

#### 6.1.1.1. Análisis global del desequilibrio

En este apartado se mostrarán los resultados obtenidos al calcular el desequilibrio en cada canal con las tres definiciones de la  $D_J$ . Por simplificar la redacción y debido a que los resultados son muy similares, se analizarán los resultados de las tres distancias conjuntamente.

En la Figura 6.26 se observa como para las tres definiciones de la  $D_J$ , el valor promedio del desequilibrio en el grupo de los sujetos con EA es mayor que para los sujetos de control. Al igual que para el resto de distancias calculadas anteriormente, las diferencias significativas se encuentran principalmente en las regiones Fp, F y C. Realizando una comparativa entre las tres variantes de la  $D_J$ , en la Tabla 6.25 se muestra como el  $p$ -valor será menor (y por tanto las diferencias serán más significativas) para la  $D_{J-S}$  y sobre todo para la  $D_{J-T}$ .

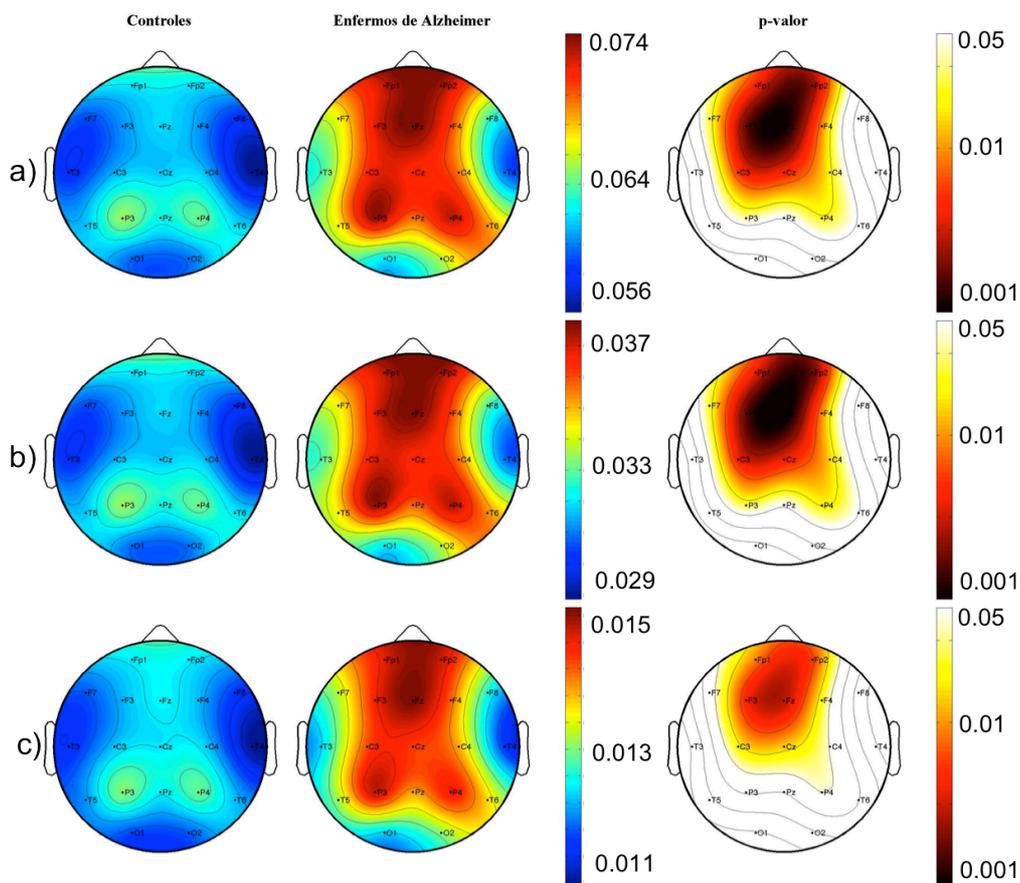


Figura 6.26. Distribución espacial de la actividad promedio del grupo de control y de los sujetos con EA y análisis estadístico para las distancias (a)  $D_{J-S}$ , (b)  $D_{J-T}$ , y (c)  $D_{J-R}$ .

Sensor	$D_{J-S}$		$D_{J-T}$		$D_{J-R}$	
	$p$ -valor	$AUC$	$p$ -valor	$AUC$	$p$ -valor	$AUC$
Promedio global	0,0265	0,6725	0,0145	0,6906	0,0498	0,6525
C3	0,0057	<b>0,7150</b>	0,0019	<b>0,7413</b>	0,0197	0,6813
C4	0,0197	0,6813	0,0040	<b>0,7238</b>	0,0461	0,6550
Cz	0,0044	<b>0,7213</b>	0,0018	<b>0,7425</b>	0,0139	0,6913
F3	0,0018	<b>0,7425</b>	0,0005	<b>0,7688</b>	0,0046	<b>0,7200</b>
F4	0,0096	<b>0,7006</b>	0,0060	<b>0,7138</b>	0,0224	0,6781
F7	0,0276	0,6713	0,0244	0,6750	-	-
Fz	0,0010	<b>0,7550</b>	0,0009	<b>0,7588</b>	0,0028	<b>0,7325</b>
Fp1	0,0046	<b>0,7200</b>	0,0018	<b>0,7425</b>	0,0092	<b>0,7025</b>
Fp2	0,0022	0,7375	0,0005	<b>0,7688</b>	0,0060	<b>0,7138</b>
P3	0,0380	0,6613	0,0127	0,6938	-	-
P4	0,0234	0,6763	0,0076	<b>0,7075</b>	0,0444	0,6563
Pz	-	-	0,0427	0,6575	-	-
T6	-	-	0,0351	0,6638	-	-

Tabla 6.25. Análisis estadístico y de clasificación para la  $D_{J-S}$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  en cada canal y promedio global. Se muestran únicamente los canales que presentan diferencias significativas y se destacan en negrita las  $AUC$  mayores que 0,7000.

Los mejores resultados se encuentran en los mismos sensores y con valores de  $AUC$  similares a los obtenidos para el resto de distancias. La  $D_{J-S}$  presenta las mejores características en Fz ( $p=0,0010$ ;  $AUC=0,7550$ ), la  $D_{J-T}$  en F3 y Fp2 ( $p=0,0005$ ;  $AUC=0,7688$ ), y la  $D_{J-R}$  en F3 ( $p=0,0042$ ;  $AUC=0,7200$ ).

### 6.1.1.2. Agrupación de los canales en regiones.

En las Figura 6.27-29 se representan los diagramas de cajas en cada región para los dos grupos. Se observa cómo de forma general para todas las regiones, en el grupo con EA se ha obtenido un desequilibrio promedio con un valor. Al igual que sucede para el resto de distancias, la agrupación en regiones mantiene los valores de  $p$  y  $AUC$  en las regiones fronto-polar, central y parietal. En las Tablas 6.26-28 se muestran los valores promedio y los resultados de los análisis estadístico y de clasificación. En las regiones Fp y C se han obtenido las mayores diferencias significativas. Siendo la distancia  $D_{J-T}$  la que mejores resultados obtiene ( $p=0,0010$  y  $AUC=0,7663$  en la región Fp y  $p=0,0020$  y  $AUC=0,7413$  en la región C).

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Fp	0,0621 $\pm$ 0,0092	0,0731 $\pm$ 0,0139	<b>0,0030</b>	0,7813	0,6000	0,7018	<b>0,7319</b>
F	0,0600 $\pm$ 0,0094	0,0694 $\pm$ 0,0142	<b>0,0193</b>	0,4063	0,4000	0,4035	0,6825
C	0,0611 $\pm$ 0,0089	0,0706 $\pm$ 0,0129	<b>0,0074</b>	0,9688	0,4000	0,7193	<b>0,7088</b>
TI	0,0597 $\pm$ 0,0119	0,0650 $\pm$ 0,0152	0,2706	0,6563	0,4400	0,5614	0,5863
TD	0,0587 $\pm$ 0,0099	0,0641 $\pm$ 0,0146	0,1412	0,3750	0,7200	0,5263	0,6150
P	0,0639 $\pm$ 0,0091	0,0720 $\pm$ 0,0142	<b>0,0305</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6688
O	0,0595 $\pm$ 0,0117	0,0638 $\pm$ 0,0176	0,3551	0,5625	0,6800	0,6140	0,5725

Tabla 6.26. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000.

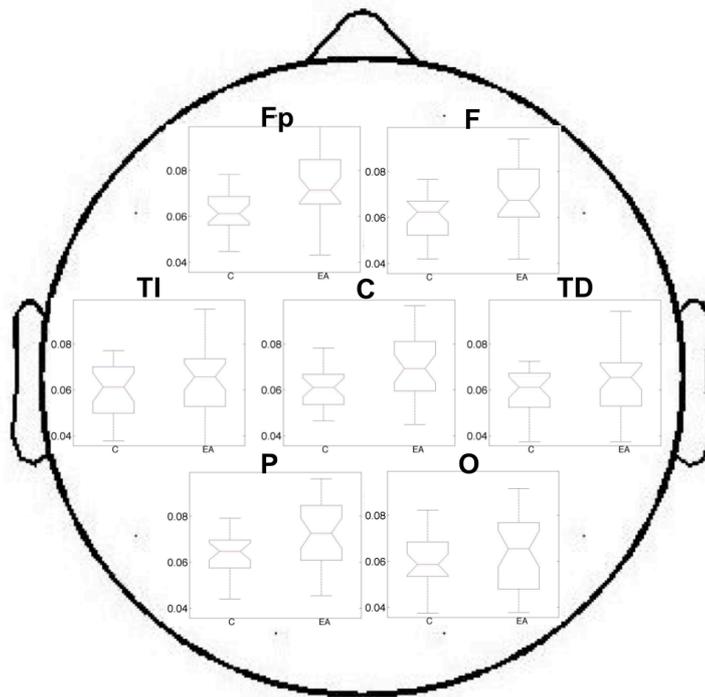


Figura 6.27. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{J.S}$ .

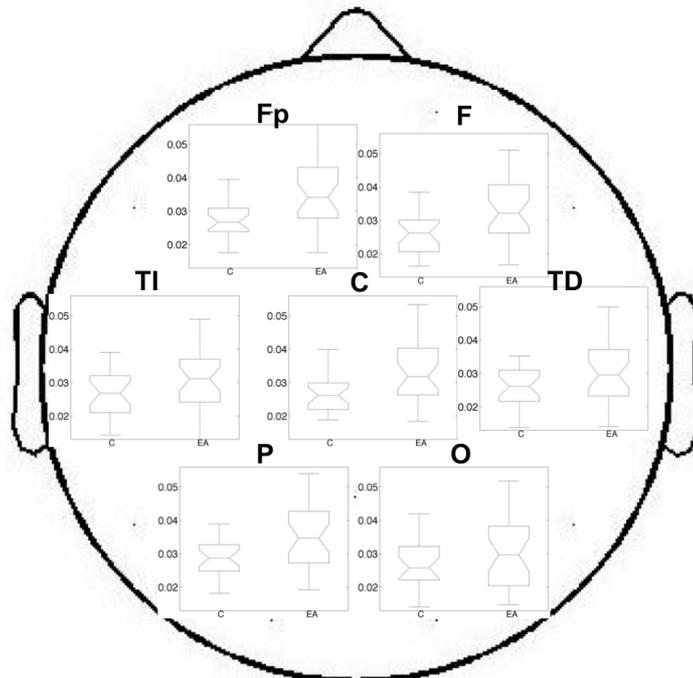


Figura 6.28. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{J.T}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,0274 $\pm$ 0,0056	0,0353 $\pm$ 0,0094	<b>0,0010</b>	0,5313	0,4400	0,4912	<b>0,7563</b>
F	0,0261 $\pm$ 0,0056	0,0329 $\pm$ 0,0093	<b>0,0058</b>	0,5313	0,8400	0,6667	<b>0,7150</b>
C	0,0266 $\pm$ 0,0058	0,0334 $\pm$ 0,0084	<b>0,0020</b>	0,8750	0,4400	0,6842	<b>0,7413</b>
TI	0,0268 $\pm$ 0,0072	0,0312 $\pm$ 0,0094	0,1026	0,6875	0,4800	0,5965	0,6275
TD	0,0261 $\pm$ 0,0060	0,0305 $\pm$ 0,0090	0,0704	0,4375	0,8400	0,6140	0,6413
P	0,0286 $\pm$ 0,0056	0,0345 $\pm$ 0,0090	<b>0,0130</b>	0,5000	0,8400	0,6491	0,6931
O	0,0269 $\pm$ 0,0073	0,0302 $\pm$ 0,0109	0,2247	0,4688	0,8400	0,6316	0,5950

Tabla 6.27. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,0123 $\pm$ 0,0024	0,0152 $\pm$ 0,0041	<b>0,0078</b>	0,6563	0,6000	0,6316	<b>0,7075</b>
F	0,0118 $\pm$ 0,0024	0,0142 $\pm$ 0,0040	<b>0,0259</b>	0,5313	0,6400	0,5789	0,6738
C	0,0121 $\pm$ 0,0023	0,0144 $\pm$ 0,0037	<b>0,0148</b>	0,4375	0,8000	0,5965	0,6900
TI	0,0115 $\pm$ 0,0029	0,0126 $\pm$ 0,0041	0,4943	0,7188	0,4800	0,6140	0,5538
TD	0,0112 $\pm$ 0,0024	0,0125 $\pm$ 0,0039	0,3072	0,4375	0,4000	0,4211	0,5800
P	0,0127 $\pm$ 0,0024	0,0148 $\pm$ 0,0041	0,0756	0,3438	0,8000	0,5439	0,6388
O	0,0114 $\pm$ 0,0029	0,0125 $\pm$ 0,0046	0,4546	0,5625	0,6400	0,5965	0,5588

Tabla 6.28. Medida del desequilibrio por regiones mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

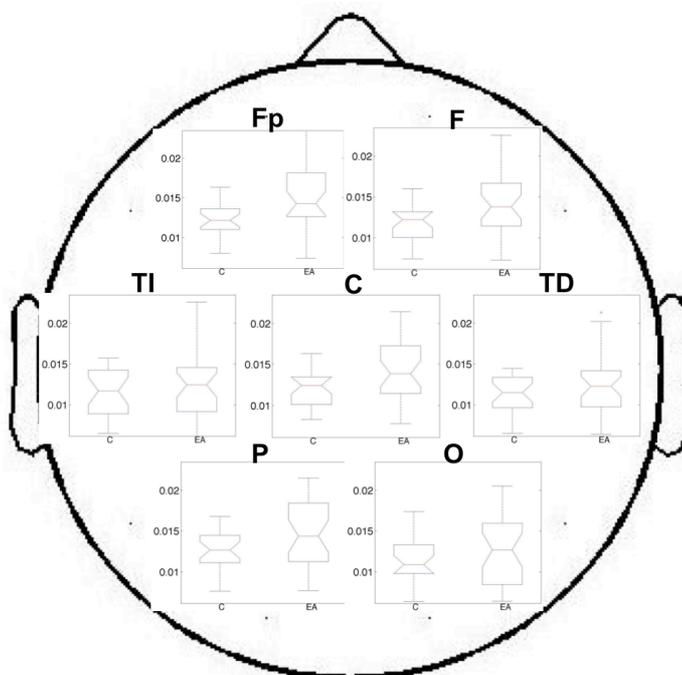


Figura 6.29. Diagramas de cajas con la distribución de los datos por regiones para la medida del desequilibrio mediante la  $D_{J-R}$ .

6.1.2. Análisis intra-región

Las Figuras 6.30-6.32 muestran los diagramas de cajas con los valores de las distancias obtenidos en cada región cerebral. Se puede observar como la distancia intra-región en las regiones Fp y F es inferior al obtenido en el resto, lo cual indica que los sensores pertenecientes a estas regiones presentan una distribución similar. Este comportamiento ha sido observado en los resultados obtenidos con el resto de distancias y esta relacionado con resultados obtenidos en estudios de coherencia [Jap *et ál.* 2007].

Consultando los resultados del análisis estadístico y de clasificación resumidos en las Tablas 6.16-6.18, se observan dos comportamientos distintos. Por un lado, la  $D_{J-SE}$  se comporta de manera similar a las distancias de Wootters y de Hellinger. En este caso, se han obtenido diferencias significativas en la región parietal ( $p=0,0229$ ;  $AUC=0,6775$ ) y el valor promedio de distancia para el grupo de control es mayor que para los sujetos con EA. Mientras que la  $D_{J-TE}$  y la  $D_{J-RE}$  se comportan de manera similar a la distancia euclídea. Para estas dos variantes de la  $D_J$ , se obtienen los valores más significativos en la región frontal ( $p=0,0507$  para  $D_{J-TE}$  y  $p=0,0124$  para  $D_{J-RE}$ ) y en la región central ( $p=0,0588$  para  $D_{J-TE}$  y  $p=0,0704$  para  $D_{J-RE}$ ). Además, en estas regiones los valores promedio de distancia serán mayores para el grupo con EA probable.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,0110 $\pm$ 0,0045	0,0114 $\pm$ 0,0050	0,6583	0,5938	0,3600	0,4912	0,5343
F	0,0231 $\pm$ 0,0063	0,0243 $\pm$ 0,0077	0,8533	1,0000	0,0800	0,5965	0,5150
C	0,0319 $\pm$ 0,0055	0,0316 $\pm$ 0,0070	0,9551	0,7500	0,0800	0,4561	0,5070
TI	0,0328 $\pm$ 0,0068	0,0332 $\pm$ 0,0109	0,6700	1,0000	0,0400	0,5789	0,4765
TD	0,0356 $\pm$ 0,0090	0,0377 $\pm$ 0,0136	0,8032	0,6875	0,0000	0,3860	0,5200
P	0,0477 $\pm$ 0,0055	0,0445 $\pm$ 0,0073	<b>0,0229</b>	0,6563	0,5600	0,6140	0,6775
O	0,0496 $\pm$ 0,0069	0,0459 $\pm$ 0,0115	0,2502	0,3438	0,3200	0,3333	0,5900

Tabla 6.29. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp	0,0048 $\pm$ 0,0020	0,0057 $\pm$ 0,0023	0,1246	0,7188	0,5200	0,6316	0,6200
F	0,0106 $\pm$ 0,0025	0,0124 $\pm$ 0,0037	0,0507	0,6563	0,6400	0,6491	0,6531
C	0,0158 $\pm$ 0,0027	0,0180 $\pm$ 0,0051	0,0588	0,4375	0,8800	0,6316	0,6475
TI	0,0159 $\pm$ 0,0032	0,0165 $\pm$ 0,0049	0,8032	0,2813	0,0000	0,1579	0,5200
TD	0,0176 $\pm$ 0,0050	0,0190 $\pm$ 0,0061	0,5790	0,8750	0,2400	0,5965	0,5438
P	0,0266 $\pm$ 0,0023	0,0275 $\pm$ 0,0056	0,1547	0,4375	0,7600	0,5789	0,6113
O	0,0255 $\pm$ 0,0033	0,0253 $\pm$ 0,0073	0,9040	0,5000	0,6800	0,5789	0,4953

Tabla 6.30. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.

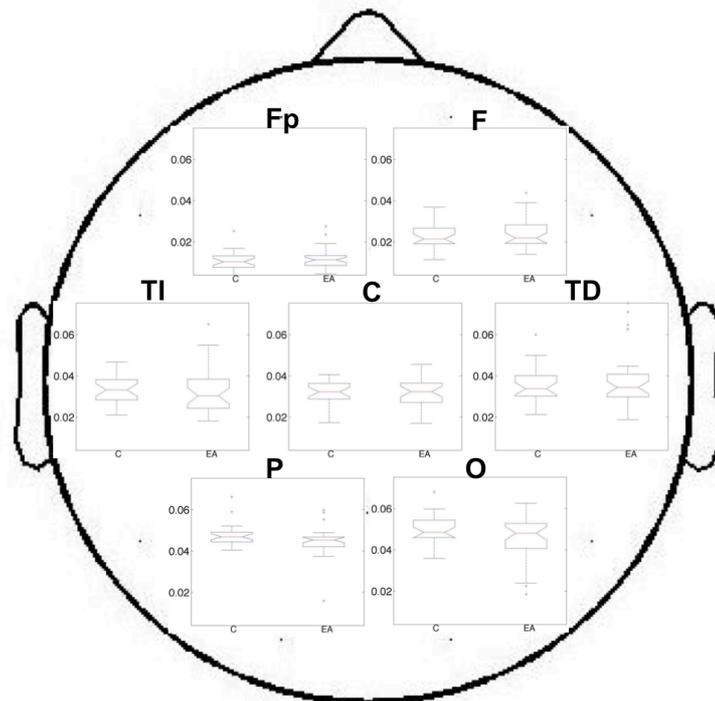


Figura 6.30. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_{J,S}$ .

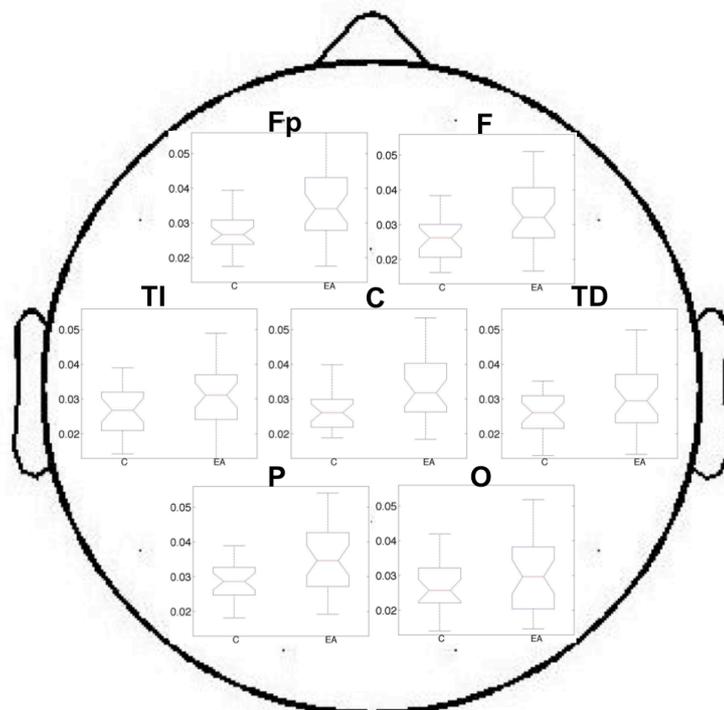


Figura 6.31. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_{J,T}$ .

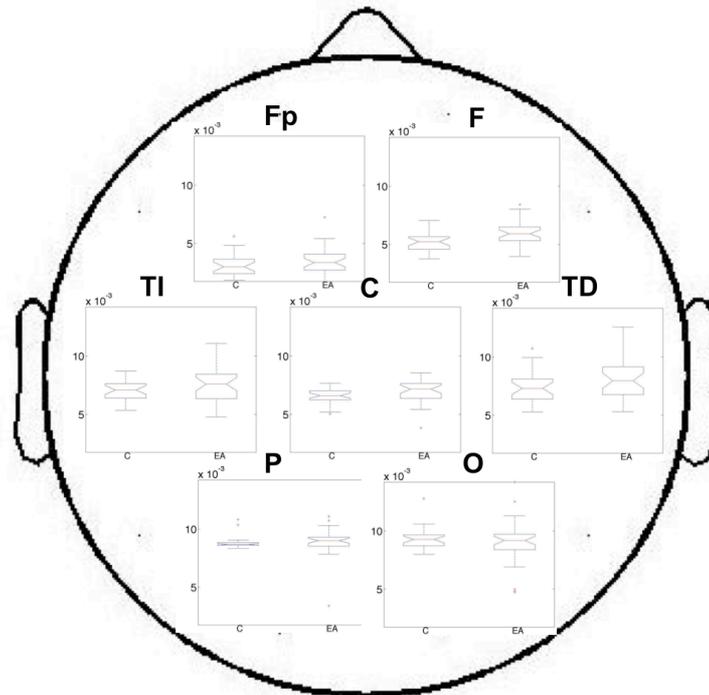


Figura 6.32. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la  $D_{J-R}$ .

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	AUC
Fp	0,0032 $\pm$ 0,0009	0,0035 $\pm$ 0,0012	0,2011	0,8750	0,2800	0,6140	0,6000
F	0,0053 $\pm$ 0,0008	0,0059 $\pm$ 0,0011	<b>0,0124</b>	0,5313	0,4800	0,5088	0,6950
C	0,0066 $\pm$ 0,0007	0,0070 $\pm$ 0,0010	0,0704	0,5625	0,8000	0,6667	0,6413
TI	0,0070 $\pm$ 0,0009	0,0075 $\pm$ 0,0015	0,1456	0,4063	0,6400	0,5088	0,6138
TD	0,0074 $\pm$ 0,0014	0,0082 $\pm$ 0,0019	0,1412	0,4375	0,2400	0,3509	0,6150
P	0,0088 $\pm$ 0,0006	0,0089 $\pm$ 0,0012	0,2502	0,4688	0,8800	0,6491	0,5735
O	0,0093 $\pm$ 0,0010	0,0090 $\pm$ 0,0019	0,6700	0,2813	0,0000	0,1579	0,5338

Tabla 6.31. Medida de la conectividad intra-región mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

### 6.1.3. Análisis inter-región

El análisis inter-región estudia la conectividad entre los lóbulos o regiones cerebrales. Los resultados obtenidos para el análisis estadístico y de clasificación se muestran en las Tablas 6.32-6.34. Para las tres variantes de la  $D_J$  se observa como la distancia entre las regiones adyacentes es, en general, menor que para regiones más separadas. Esta característica se ha observado también para el resto de distancias y se ha analizado en estudios de coherencia para la EA [Locatelli *et ál.* 1998]. Al igual que sucedía en la distancia intra-región, se da un comportamiento distinto en la  $D_{J-SE}$ , de tal manera que los resultados obtenidos con esta distancia se aproximan más al comportamiento con la  $D_W$ ,  $D_H$  y las tres definiciones de la  $D_{KL}$ . En este caso se ha obtenido que en el enlace F-P la distancia promedio para los sujetos de control es mayor que para el grupo con EA y es el único enlace en el que se han obtenido diferencias significativas ( $p=0,0470$  ;

$AUC=0,6550$ ). Sin embargo, para las distancias  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  se ha obtenido un comportamiento similar a la  $D_E$ . En primer lugar, se observa como la distancia promedio en todos los enlaces con diferencias significativas es mayor para el grupo con EA probable que para los sujetos de control. En segundo lugar, se obtienen diferencias significativas en varios enlaces comunes con los resultados obtenidos para la  $D_E$ , como Fp-TD, Fp-P, F-P o P-TD entre otros.

El la Figura 6.33 se resumen los resultados del análisis estadístico intra e inter-región. En ella se puede observar como, para la  $D_{J-T}$ , los mejores resultados se han obtenido en los enlaces Fp-TD ( $p=0,0124$ ;  $AUC=0,6950$ ), TI-TD ( $p=0,0177$ ;  $AUC=0,6850$ ) y TD-P ( $p=0,0162$ ;  $AUC=0,6875$ ). En el caso de la  $D_{J-R}$  se han obtenido diferencias significativas en un mayor número de enlaces. Los mejores resultados se han obtenido en los enlaces Fp-TI ( $p=0,0103$ ;  $AUC=0,6994$ ), C-TD ( $p=0,0113$ ;  $AUC=0,6975$ ), F-TI ( $p=0,0130$ ;  $AUC=0,6938$ ), Fp-TD ( $p=0,0169$ ;  $AUC=0,6863$ ) y TI-TD ( $p=0,0169$ ;  $AUC=0,6863$ ). Este comportamiento es coherente con la hipótesis de que la EA afecta en mayor medida a la conectividad neuronal cortical de larga distancia [Besthorn *et ál.* 1994]. En la Figura 6.33 se muestra como los enlaces de larga distancia presentan mayores diferencias significativas que los enlaces entre regiones adyacentes. Además, se observa como únicamente se obtienen diferencias significativas en el análisis intra-región en las regiones P (para la  $D_{J-S}$ ,  $p=0,0229$ ) y F (para la  $D_{J-R}$ ,  $p=0,0124$ ). Por lo tanto, se puede concluir que la EA afecta en menor medida a la conectividad neuronal cercana [Locatelli *et ál.* 1998].

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.	$AUC$
Fp – F	0,0190 $\pm$ 0,0058	0,0194 $\pm$ 0,0061	0,9167	0,9688	0,0800	0,5789	0,5090
Fp – C	0,0298 $\pm$ 0,0057	0,0294 $\pm$ 0,0057	0,7295	0,5625	0,0400	0,3333	0,5272
Fp – TI	0,0329 $\pm$ 0,0058	0,0327 $\pm$ 0,0058	0,5465	0,5313	0,6400	0,5789	0,5338
Fp – TD	0,0330 $\pm$ 0,0056	0,0332 $\pm$ 0,0062	0,8786	0,8750	0,1600	0,5614	0,4971
Fp – P	0,0384 $\pm$ 0,0045	0,0371 $\pm$ 0,0043	0,3072	0,5313	0,0800	0,3333	0,5800
Fp – O	0,0394 $\pm$ 0,0045	0,0384 $\pm$ 0,0051	0,3386	0,4063	0,0400	0,2456	0,5756
F – C	0,0333 $\pm$ 0,0056	0,0332 $\pm$ 0,0067	0,8281	0,1563	0,3200	0,2281	0,5142
F – TI	0,0409 $\pm$ 0,0058	0,0404 $\pm$ 0,0071	0,6238	0,4688	0,7600	0,5965	0,5388
F – TD	0,0411 $\pm$ 0,0054	0,0409 $\pm$ 0,0070	0,5465	0,4688	0,7200	0,5789	0,5401
F – P	0,0510 $\pm$ 0,0041	0,0488 $\pm$ 0,0051	<b>0,0470</b>	0,5625	0,6800	0,6140	0,6550
F – O	0,0533 $\pm$ 0,0041	0,0512 $\pm$ 0,0059	0,1246	0,5625	0,6800	0,6140	0,6200
C – TI	0,0507 $\pm$ 0,0042	0,0490 $\pm$ 0,0058	0,1096	0,6875	0,5600	0,6316	0,6250
C – TD	0,0506 $\pm$ 0,0042	0,0491 $\pm$ 0,0059	0,1547	0,5313	0,5200	0,5263	0,6113
C – P	0,0465 $\pm$ 0,0041	0,0442 $\pm$ 0,0054	0,0810	0,5313	0,6800	0,5965	0,6363
C – O	0,0508 $\pm$ 0,0042	0,0489 $\pm$ 0,0055	0,1691	0,4375	0,6800	0,5439	0,6075
TI – TD	0,0505 $\pm$ 0,0039	0,0489 $\pm$ 0,0050	0,2706	0,5313	0,6000	0,5614	0,5863
TI – P	0,0490 $\pm$ 0,0037	0,0470 $\pm$ 0,0047	0,0610	0,6563	0,5600	0,6140	0,6463
TI – O	0,0492 $\pm$ 0,0038	0,0476 $\pm$ 0,0047	0,1742	0,7188	0,5200	0,6316	0,6063
TD – P	0,0488 $\pm$ 0,0037	0,0473 $\pm$ 0,0051	0,2126	0,4063	0,6400	0,5088	0,5969
TD – O	0,0484 $\pm$ 0,0036	0,0465 $\pm$ ,0051	0,1412	0,3750	0,7200	0,5263	0,6150
P – O	0,0486 $\pm$ 0,0041	0,0468 $\pm$ 0,0056	0,2502	0,3438	0,5600	0,4386	0,5900

Tabla 6.32. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-S}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las  $AUC$  mayores que 0,7000.

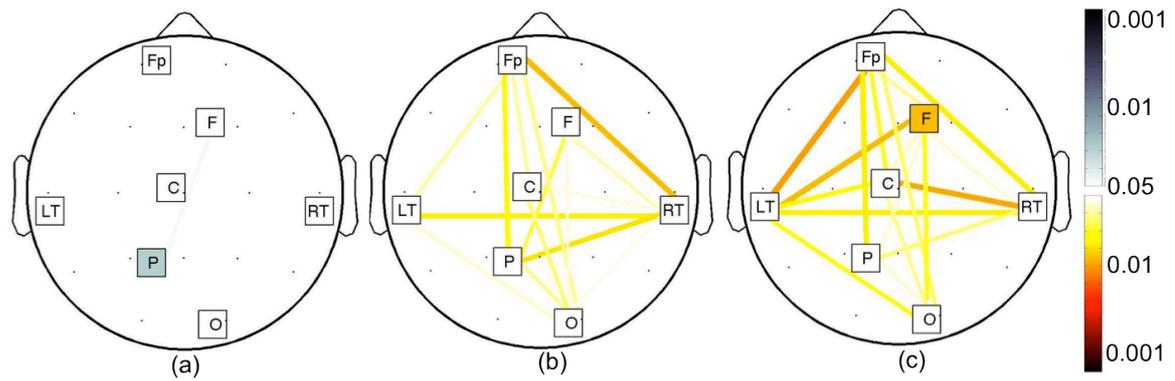


Figura 6.33. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la (a)  $D_{J-S}$ , (b)  $D_{J-T}$  y (c)  $D_{J-R}$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD		$p$ -valor	Sen.	Esp.	Pre.
Fp – F	0,0087 $\pm$ 0,0025	0,0100 $\pm$ 0,0032	0,0993	0,5625	0,7200	0,6316	0,6288
Fp – C	0,0148 $\pm$ 0,0026	0,0166 $\pm$ 0,0041	<b>0,0345</b>	0,5625	0,7600	0,6491	0,6650
Fp – TI	0,0165 $\pm$ 0,0026	0,0183 $\pm$ 0,0035	<b>0,0345</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6644
Fp – TD	0,0165 $\pm$ 0,0024	0,0186 $\pm$ 0,0037	<b>0,0124</b>	0,4375	0,7600	0,5789	0,6950
Fp – P	0,0205 $\pm$ 0,0019	0,0222 $\pm$ 0,0033	<b>0,0185</b>	0,6875	0,7200	0,7018	0,6831
Fp – O	0,0207 $\pm$ 0,0019	0,0222 $\pm$ 0,0027	<b>0,0318</b>	0,5313	0,8000	0,6491	0,6675
F – C	0,0163 $\pm$ 0,0024	0,0184 $\pm$ 0,0046	0,0632	0,4688	0,8800	0,6491	0,6450
F – TI	0,0206 $\pm$ 0,0026	0,0223 $\pm$ 0,0041	0,1026	0,4063	0,8800	0,6140	0,6275
F – TD	0,0207 $\pm$ 0,0023	0,0226 $\pm$ 0,0039	<b>0,0358</b>	0,5625	0,8400	0,6842	0,6638
F – P	0,0276 $\pm$ 0,0019	0,0293 $\pm$ 0,0040	<b>0,0249</b>	0,5625	0,8000	0,6667	0,6750
F – O	0,0283 $\pm$ 0,0023	0,0296 $\pm$ 0,0033	<b>0,0453</b>	0,8438	0,4400	0,6667	0,6563
C – TI	0,0268 $\pm$ 0,0018	0,0282 $\pm$ 0,0035	0,0567	0,4063	0,5600	0,4737	0,6488
C – TD	0,0267 $\pm$ 0,0019	0,0283 $\pm$ 0,0037	<b>0,0436</b>	0,6875	0,5600	0,6316	0,6575
C – P	0,0251 $\pm$ 0,0019	0,0266 $\pm$ 0,0043	0,0782	0,4688	0,9600	0,6842	0,6375
C – O	0,0272 $\pm$ 0,0021	0,0288 $\pm$ 0,0040	<b>0,0305</b>	0,5000	0,7600	0,6140	0,6694
TI – TD	0,0268 $\pm$ 0,0018	0,0287 $\pm$ 0,0040	<b>0,0177</b>	0,5938	0,8800	0,7193	0,6850
TI – P	0,0263 $\pm$ 0,0016	0,0278 $\pm$ 0,0038	0,0704	0,5313	0,8800	0,6842	0,6413
TI – O	0,0263 $\pm$ 0,0019	0,0279 $\pm$ 0,0035	<b>0,0403</b>	0,5000	0,6800	0,5789	0,6594
TD – P	0,0262 $\pm$ 0,0017	0,0280 $\pm$ 0,0040	<b>0,0162</b>	0,7188	0,6400	0,6842	0,6875
TD – O	0,0258 $\pm$ 0,0019	0,0272 $\pm$ 0,0037	0,0470	0,5938	0,6800	0,6316	0,6550
P – O	0,0261 $\pm$ 0,0018	0,0277 $\pm$ 0,0040	<b>0,0331</b>	0,5000	0,5200	0,5088	0,6663

Tabla 6.33. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-T}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los  $p$ -valores menores que 0,05 y las AUC mayores que 0,7000.

Región	Controles	Enfermos de Alzheimer	Análisis estadístico	Análisis de clasificación			
	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	<i>p</i> -valor	Sen.	Esp.	Pre.	<i>AUC</i>
Fp – F	0,0046 $\pm$ 0,0009	0,0051 $\pm$ 0,0009	<b>0,0331</b>	0,4375	0,4000	0,4211	0,6663
Fp – C	0,0063 $\pm$ 0,0007	0,0067 $\pm$ 0,0007	<b>0,0239</b>	0,7500	0,4800	0,6316	0,6763
Fp – TI	0,0068 $\pm$ 0,0007	0,0073 $\pm$ 0,0006	<b>0,0103</b>	0,6563	0,2800	0,4912	0,6994
Fp – TD	0,0068 $\pm$ 0,0007	0,0074 $\pm$ 0,0009	<b>0,0169</b>	0,7500	0,5200	0,6491	0,6863
Fp – P	0,0075 $\pm$ 0,0005	0,0078 $\pm$ 0,0006	<b>0,0177</b>	0,6250	0,6800	0,6491	0,6850
Fp – O	0,0076 $\pm$ 0,0004	0,0080 $\pm$ 0,0006	<b>0,0282</b>	0,4063	0,7600	0,5614	0,6713
F – C	0,0068 $\pm$ 0,0007	0,0073 $\pm$ 0,0008	<b>0,0388</b>	0,5313	0,2000	0,3860	0,6613
F – TI	0,0080 $\pm$ 0,0007	0,0085 $\pm$ 0,0008	<b>0,0130</b>	0,6563	0,6800	0,6667	0,6938
F – TD	0,0080 $\pm$ 0,0006	0,0085 $\pm$ 0,0009	<b>0,0403</b>	0,4375	0,7600	0,5789	0,6600
F – P	0,0093 $\pm$ 0,0004	0,0096 $\pm$ 0,0006	<b>0,0419</b>	0,4375	0,6400	0,5263	0,6588
F – O	0,0097 $\pm$ 0,0004	0,0100 $\pm$ 0,0007	<b>0,0239</b>	0,5938	0,7600	0,6667	0,6763
C – TI	0,0094 $\pm$ 0,0004	0,0097 $\pm$ 0,0007	<b>0,0201</b>	0,5000	0,4800	0,4912	0,6813
C – TD	0,0093 $\pm$ 0,0004	0,0097 $\pm$ 0,0008	<b>0,0113</b>	0,5625	0,5600	0,5614	0,6975
C – P	0,0087 $\pm$ 0,0005	0,0088 $\pm$ 0,0008	0,1691	0,5938	0,7200	0,6491	0,6075
C – O	0,0093 $\pm$ 0,0005	0,0096 $\pm$ 0,0008	<b>0,0318</b>	0,5313	0,7200	0,6140	0,6681
TI – TD	0,0093 $\pm$ 0,0004	0,0096 $\pm$ 0,0007	<b>0,0169</b>	0,5000	0,6000	0,5439	0,6863
TI – P	0,0091 $\pm$ 0,0004	0,0094 $\pm$ 0,0007	0,0567	0,5313	0,5600	0,5439	0,6494
TI – O	0,0091 $\pm$ 0,0004	0,0094 $\pm$ 0,0006	<b>0,0219</b>	0,5625	0,7600	0,6491	0,6788
TD – P	0,0091 $\pm$ 0,0005	0,0094 $\pm$ 0,0008	<b>0,0293</b>	0,6563	0,5600	0,6140	0,6700
TD – O	0,0090 $\pm$ 0,0004	0,0092 $\pm$ 0,0007	0,0526	0,4688	0,8400	0,6316	0,6513
P – O	0,0091 $\pm$ 0,0004	0,0093 $\pm$ 0,0008	<b>0,0419</b>	0,5625	0,7600	0,6491	0,6588

Tabla 6.24. Medida de la conectividad inter-región mediante la  $D_{J-R}$ . Valores promedio, análisis estadístico y de clasificación. Se destacan en negrita los *p*-valores menores que 0,05 y las *AUC* mayores que 0,7000.



## Capítulo 7

# Discusión

---

7.1. Introducción .....	92
7.2. Análisis del desequilibrio.....	92
7.3. Análisis de la conectividad intra-región .....	94
7.4. Análisis de la conectividad inter-región .....	96

## 7.1. Introducción

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo [Cummings 2004]. En el presente estudio se han utilizado diferentes medidas de distancia para caracterizar la actividad EEG espontánea de pacientes con EA y sujetos de control. El objetivo fundamental ha sido la medida de la conectividad cerebral con el fin de definir patrones de normalidad y patológicos que permitan profundizar en la dinámica cerebral de la EA.

En este capítulo, se van a discutir los resultados obtenidos al aplicar una serie de medidas de distancia a la base de datos de registros EEG disponible. Para ello, la primera parte del capítulo se divide en tres subapartados principales en los que se evalúan los resultados para la medida del desequilibrio, de la distancia intra-región y de la distancia inter-región. En cada uno de estos apartados se compararán los resultados obtenidos para las distintas medidas de distancias utilizadas, a la vez que se contrastan los resultados con las principales conclusiones observadas en estudios previos de la actividad electromagnética cerebral en la EA. Conviene destacar que a lo largo de la discusión también se van a considerar estudios previos que analizan la actividad MEG asociada a la EA. Las conclusiones obtenidas en estos estudios se utilizan para contrastar los resultados obtenidos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los registros EEG y MEG reflejan ligeras diferencias de las características de la actividad neuronal [Rampp & Stefan 2007]. Finalmente, en la segunda parte del capítulo se exponen las limitaciones de los análisis que se han llevado a cabo en este estudio, se extraen las principales conclusiones y se plantean una serie de posibles líneas de investigación para futuros estudios.

## 7.2. Análisis del desequilibrio

El desequilibrio es una medida de la complejidad de una señal y su cálculo se basa en la medida de la distancia de la señal de EEG con respecto a la distribución uniforme de potencia [López-Ruiz *et ál.* 1995]. El desequilibrio presentará un valor pequeño, cercano a cero en el caso de que la señal de EEG presente una gran cantidad de componentes espectrales (ej. una señal muy irregular como el ruido blanco). Por otro lado, el desequilibrio aumentará a medida que la señal EEG predomine para unas determinadas bandas de frecuencia, obteniendo sus valores máximos para una señal altamente predecible como una suma de sinusoides. Analizando las características de la definición del desequilibrio y el resultado estimado en función del tipo de señal, se observa que presenta un comportamiento inverso al de la entropía. En la Figura 7.1 se puede observar como la medida de información (entropía) y el desequilibrio presentan un comportamiento inverso. Además, se puede consultar la definición de la entropía introducida en el Apartado 5.3.1.3.1 y las características de su comportamiento para una señal dada, descritas originalmente en [Inouye et al. 1991].

Los análisis de desequilibrio realizados muestran un comportamiento muy similar para todas las medidas de distancia utilizadas. En todas las simulaciones se ha obtenido que el desequilibrio aumenta de forma general para el grupo con EA con respecto a los sujetos de control. En primer lugar, se ha realizado un análisis del desequilibrio en cada sensor. En este caso se ha observado como las diferencias significativas se obtenían en las mismas zonas cerebrales. Se trata principalmente de los sensores pertenecientes a las

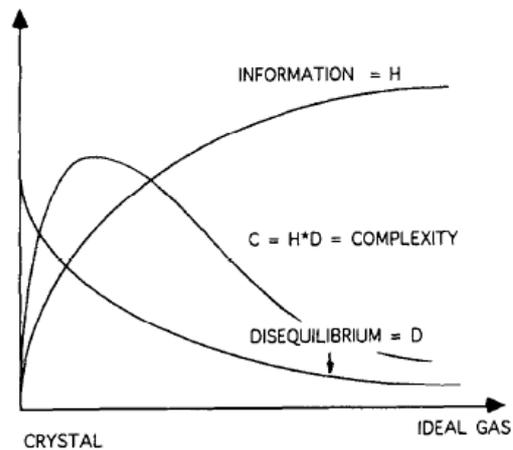


Figura 7.1. Representación de la relación entre la magnitud de la cantidad de información (entropía) y el desequilibrio para un sistema físico ordenado (cristal) y desordenado (gas) [López-Ruiz *et ál.* 1995].

regiones fronto-polar, frontal y central. En el análisis de clasificación se obtuvo un  $AUC$  máximo de 0,7687 en F3 y Fp2 para la  $D_E$  y la  $D_{J-T}$ .

En segundo lugar, se agruparon los sensores en regiones y se evaluó la capacidad de clasificación en cada región. Los resultados obtenidos muestran como se mantiene el comportamiento general con un aumento del desequilibrio para el grupo con EA. El  $AUC$  máximo fue de 0,7563 en la región fronto-polar para la  $D_E$  y la  $D_{J-T}$ .

Diversos estudios han identificado varios patrones característicos de la actividad EEG asociados a la EA, como un desplazamiento del espectro hacia las bandas de baja frecuencia [Jeong 2004], un aumento de la regularidad [Abásolo *et ál.* 2005], [Abásolo, *et ál.* 2006a], o una disminución de la complejidad [Jeong 1998], [Abásolo *et ál.* 2006b]. Estas características están en concordancia con los resultados obtenidos para los análisis de desequilibrio. El desplazamiento del espectro hacia las bandas de baja potencia y el aumento de la regularidad implican que la señal cerebral es más predecible y difiere en mayor medida de una señal aleatoria. Por lo tanto, aumenta la distancia con respecto a una señal completamente aleatoria como es la distribución uniforme. En el campo del procesamiento de señales biomédicas, el desequilibrio se ha utilizado fundamentalmente para el cálculo de la complejidad estadística LMC (*López Ruiz-Mancini-Calbet Complexity*). En [Rosso *et ál.* 2006] se analiza la señal EEG de enfermos de epilepsia mediante la complejidad LMC Wavelet. Con respecto a la EA, en [Bachiller *et ál.* 2011] se obtienen los patrones de diferencias significativas en los canales de las regiones fronto-polar, frontal y central, principalmente. Dicho trabajo ha sido realizado con la misma base de datos utilizada en el presente Trabajo Fin de Máster. Por último, conviene destacar los resultados obtenidos en un estudio de complejidad LMC para señales MEG de enfermos de Alzheimer y sujetos con deterioro cognitivo leve [Bruña *et ál.* 2012]. En este estudio, se divide el registro MEG en 5 regiones y se calcula el desequilibrio a partir de la distancia euclídea. Las mayores diferencias significativas se obtienen en las regiones anterior ( $p < 0,0001$ ;  $AUC = 0,856$ ), lateral derecha ( $p < 0,0001$ ;  $AUC = 0,865$ ) y lateral izquierda ( $p < 0,0001$ ;  $AUC = 0,855$ ). En este estudio la región anterior se correspondería aproximadamente con las regiones Fp y F, por lo tanto, los resultados son coherentes con los obtenidos en el Trabajo Fin de Máster.

Tal y como se ha comentado, existe una importante relación entre la entropía y el desequilibrio. Por lo tanto, es interesante contrastar los resultados obtenidos en el análisis del desequilibrio con otros trabajos que estudien la regularidad de la actividad

EEG de la EA a través de la entropía. Estudios previos han obtenido una disminución de la entropía en la actividad cerebral de la EA, lo cual implica un aumento de la regularidad. La disminución de la irregularidad (aumento del desequilibrio) puede estar asociada con una disminución de la cantidad de información [Berezianos *et ál.* 2003] y con una disminución de la complejidad de la actividad cerebral [Abásolo *et ál.* 2006a]. Además, desde el punto de vista fisiológico esta reducción de la irregularidad y la complejidad puede deberse a una muerte de las neuronas de la corteza cerebral o a una deficiencia y una pérdida de conectividad entre las neuronas [Jelles *at ál.* 1999], [Jeong, 2004]. Por lo tanto se puede asociar la EA con una disminución del procesado de la información en la corteza cerebral [Poza *et ál.* 2008]. Abásolo *et ál.* realizaron un estudio de la regularidad en la señal EEG de enfermos de Alzheimer a través de la  $E_S$  y de la entropía aproximada [Abásolo *et ál.* 2006] [Abásolo *et ál.* 2005]. En ellos se observa como la actividad EEG asociada a la EA es más regular con respecto a los sujetos de control. Los mejores resultados se obtienen en las regiones parietal y occipital. Por el contrario, recientes estudios de la entropía espectral en registros MEG muestran los mejores resultados estadísticos y de clasificación en la región anterior ( $p < 0,0001$ ;  $AUC = 0,878$ ) para la utilización de la  $E_R$  [Poza *et ál.* 2008].

### 7.3. Análisis de la conectividad intra-región

En el presente Trabajo Fin de Máster se busca profundizar en la caracterización de la conectividad cerebral asociada a la EA. Para ello, se han utilizado una serie de distancias que miden la similitud entre la actividad de dos sensores del EEG. A través del análisis de la distancia intra-región se ha observado que la actividad EEG en las regiones anteriores (fronto-polar y frontal) presenta una mayor similitud. Sin embargo, en la región posterior la distancia es mayor y por lo tanto la actividad EEG es menos similar. Este comportamiento puede sugerir una mayor interconexión entre las neuronas corticales en la región anterior [Jap *et ál.* 2007]. En la Tabla 7.1 se muestran los valores promedio de distancia obtenidos en las regiones frontal y parietal, así como la coherencia promedio. Se observa como la distancia será menor en la región frontal, mientras que equivalentemente la coherencia será mayor. Para cuantificar la diferencia de los valores de distancia promedio, se ha calculado un índice que relaciona el valor en la región parietal con respecto a la frontal. De esta manera, se permite observar como la distancia intra-región en la región parietal es entre 1,5 y 2,5 veces superior a la distancia intra-región en la región frontal. En la coherencia el valor mostrado es el inverso, es decir se obtiene un valor promedio de coherencia en la región frontal aproximadamente 3 veces mayor al obtenido en la región parietal en los controles y 2,5 veces mayor en el grupo con EA. Este comportamiento está en concordancia con estudios previos de la coherencia EEG para la EA. En [Jap *et ál.* 2007] se realizó un estudio de la coherencia intra-región por bandas de frecuencia y se observó como en la región Fp se obtienen valores de coherencia mayores que en las zonas posteriores. Por otro lado, Besthorn *et ál.* (1994) realizaron un estudio de la coherencia local. Para ello se promediaron los valores de coherencia obtenidos entre un sensor con respecto a todos los sensores adyacentes [Besthorn *et ál.* 1994]. Los resultados mostraron como las diferencias significativas aparecían principalmente en la región frontal y central y el valor de coherencia obtenido era menor en el grupo con EA. Estos resultados coinciden con el comportamiento observado para el parámetro  $D_{J-R}$ , donde se obtiene que el valor de la distancia en la región frontal es significativamente mayor para el grupo con EA ( $p = 0,0124$ ).

Distancia	Diagnóstico	Región frontal	Región parietal	Relación P/F
		Promedio	Promedio	
$D_E$	Controles	0,0402	0,0471	2,5003
	EA	0,1006	0,1043	2,2172
$D_W$	Controles	0,3536	0,5440	1,5383
	EA	0,3604	0,5206	1,4447
$D_H$	Controles	0,2480	0,3788	1,5278
	EA	0,2524	0,3628	1,4370
$D_{KL-S}$	Controles	0,3224	0,7051	2,1869
	EA	0,3453	0,6569	1,9026
$D_{KL-T}$	Controles	0,1458	0,3083	2,1141
	EA	0,1546	0,2876	1,8596
$D_{KL-R}$	Controles	0,8239	1,5755	1,9123
	EA	0,8758	1,4799	1,6899
$D_{J-S}$	Controles	0,0231	0,0477	2,0678
	EA	0,0243	0,0445	1,8310
$D_{J-T}$	Controles	0,0106	0,0266	2,5003
	EA	0,0124	0,0275	2,2172
$D_{J-R}$	Controles	0,0053	0,0088	1,6849
	EA	0,0059	0,0089	1,4938
Coherencia	Controles	0,6206	0,2064	3,0075*
	EA	0,5767	0,2286	2,5230*

Tabla 7.1. Relación entre los valores de distancia y coherencia promedio en las regiones parietal y frontal. Los valores con asterisco indican que el valor mostrado es en inverso de la relación P/F.

La coherencia para la EA también ha sido estudiada con señales MEG, Alonso *et ál.* (2011) realizaron un estudio de la conectividad MEG a través del análisis de la información mutua y de la coherencia por bandas de frecuencia. Mientras que en el análisis por bandas de frecuencia aparecieron diferencias significativas en ciertas regiones, al realizar el promediado de la coherencia para todo el espectro no se obtuvieron diferencias significativas y el mayor *AUC* se alcanzó en la zona posterior ( $AUC=0,702$ ) [Alonso *et ál.* 2011]. Analizando los análisis por bandas de frecuencia, se observó como se obtenían diferencias significativas en las zonas laterales izquierda y derecha para las bandas delta y zeta (coherencia mayor en los EA) y en la zona posterior para las bandas beta<sub>2</sub> y gamma (coherencia mayor en los controles).

A modo de resumen, se puede decir que un incremento de la distancia intra-región (o una disminución de la coherencia) en la EA apoya la hipótesis que describe la EA como un síndrome de desconexión cortical [Stam *et ál.* 2010]. Varios estudios previos sugieren que la pérdida de complejidad, puede estar influenciada por una variación en el acoplamiento neuronal a diferentes frecuencias [Bruña *et ál.* 2012]. De tal manera, que la conectividad se incrementa en las bandas de baja frecuencia [Locatelli *et ál.* 1998], [Alonso *et ál.* 2011] y decrece en las bandas altas de frecuencia [Stam *et ál.* 2007, 2009]. El principal parámetro de medida utilizado para el estudio de la conectividad cerebral en la EA es la coherencia, aunque también se puede estudiar a partir de la correlación [Quian-Quiroga *et ál.* 2002], la información mutua [Alonso *et ál.* 2011] o a través de medidas basadas en la diferencia de fases [Alba 2007]. Sin embargo, el hecho de haber obtenido diferencias significativas en únicamente una región ( $D_W$ ,  $D_H$ ,  $D_{KL-S}$ ,  $D_{KL-T}$ ,  $D_{KL-R}$ ,  $D_{J-S}$  y  $D_{J-R}$ ) o no haberlas obtenido ( $D_E$  y  $D_{J-T}$ ) está en sintonía con la

hipótesis que sostiene que la EA implica una reducción más significativa de la coherencia para la conectividad entre las neuronas lejanas [Besthorn *et ál* 1994]. Mientras que la conectividad en las neuronas cercanas se ve menos afectada por la EA [Locatelli *et ál.* 1998].

### 7.4. Análisis de la conectividad inter-región

El cálculo de la distancia inter-región busca analizar la similitud entre las distintas regiones del EEG, se pretende que los resultados de los análisis de la distancia inter-región puedan proporcionar unos patrones de conectividad entre los distintos lóbulos cerebrales. Analizando los resultados obtenidos en el Capítulo anterior, se han observado dos comportamientos diferentes. Por un lado, las distancias  $D_E$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  han mostrado un aumento de la distancia asociado a la EA, obteniendo diferencias significativas en varios enlaces entre regiones. Mientras que para las distancias  $D_W$ ,  $D_H$  y  $D_{J-S}$ , únicamente se han obtenido diferencias significativas en el enlace F-P y en ellas se ha observado una disminución de la distancia para la EA.

En el caso de las distancias  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$ , se ha comprobado que si se eligen distintos valores del índice  $q$  se puede llegar a obtener el comportamiento contrario. En el Apartado 5.3.2.5 se explicó que para que la  $D_J$  sea simétrica es necesario que los valores del índice  $q$  estén dentro del intervalo (1,2] para la  $D_{J-T}$  y del intervalo (0,1) para la  $D_{J-R}$ . Como comprobación se han simulado valores del índice  $q$  fuera de dicho intervalo. En la Tabla 7.2 se muestran los resultados obtenidos y se comparan con los obtenidos en el Capítulo 6. Por simplicidad sólo se muestran los valores asociados al mínimo  $p$ -valor obtenido. Analizando los valores de distancia promedio, se observa como para la  $D_{J-T}$  con  $q=2$  se obtiene una distancia mayor en los EA, mientras que para  $q=0,5$  es mayor en los controles. Sin embargo, para  $q=0,5$  no se han obtenido diferencias significativas. Por otro lado, para la  $D_{J-R}$  con un valor  $q=2,1$  se obtiene un  $p=0,0169$  en el enlace entre las regiones C-P. Siendo en este caso la distancia en los enfermos de Alzheimer menor que en los controles, mientras que para el valor  $q=0,1$  se había obtenido una distancia mayor para la EA.

En este caso las regiones adyacentes presentan los mayores valores de coherencia. En la Figura 7.1 se representan los valores de coherencia y la distancia promedio para el análisis inter-región. Se observa como los enlaces entre regiones cercanas físicamente presentan una distancia menor que para las regiones lejanas. Además, en todos los casos la menor distancia (mayor coherencia) se da en los enlaces con la región Fp y para los enlaces entre regiones cercanas. Mientras que las regiones más lejanas presentan un mayor valor de distancia (menor de coherencia). Resultados similares se han obtenido en estudios de coherencia para la EA. Locatelli *et ál.* (1998) estudiaron la coherencia en

Distancia	Índice q	Controles	Enfermos de Alzheimer	Mínimo p-valor	Enlace
		Media ± SD	Media ± SD		
$D_{J-T}$	2	0,0165 ± 0,0024	0,0186 ± 0,0037	0,0124	Fp – TD
	0.5	0,0545 ± 0,0044	0,0523 ± 0,0055	0,0567	F – P
$D_{J-R}$	0.1	0,0068 ± 0,0007	0,0073 ± 0,0006	0,0103	Fp – TI
	2.1	0,0519 ± 0,0060	0,0478 ± 0,0069	0,0169	C – P

Tabla 7.2. Comparación de los valores de distancia promedio obtenida para el mínimo  $p$ -valor al modificar los valores del índice  $q$  en la  $D_{J-T}$  y la  $D_{J-R}$ .

las bandas de frecuencia y obtuvieron valores de coherencia mayores para los enlaces entre regiones cercanas [Locatelli *et ál.* 1998]. En la Figura 7.2 se muestra cómo evoluciona la coherencia inter-región en la banda alfa obtenida en el estudio de Locatelli *et ál.* (1998)

Por otro lado, es interesante analizar los resultados de los análisis estadístico y de clasificación. Para los parámetros  $D_E$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$ , se ha obtenido un aumento significativo de la distancia en el grupo con EA. En la Figura 7.3 se muestran los diagramas de diferencias significativas para los análisis intra e inter-región para estas distancias. Se observa como los menores  $p$ -valores se producen para los denominados enlaces largos, es decir los enlaces más lejanos. Siendo los enlaces entre las regiones adyacentes las que mayores valores de significaciónn obtienen. Este comportamiento ha sido obtenido en anteriores estudios, Leucher *et ál.* (1992) mostraron una disminución de la coherencia alfa en la EA, fundamentalmente en enlaces largos entre la región frontal con respecto a las regiones temporal, parietal y occipital. Varios autores sugieren que la disminución de la coherencia en la EA puede estas asociada a una perdida de conectividad en los enlaces largos [Stam *et ál.* 2010]. Desde el punto de vista fisiológico este hecho puede deberse a una disfunción funcional en la estructura cerebral o a una deficiencia colinérgica central [Alonso *et ál.* 2011]. La obtención de valores de coherencia anormales puede ser un indicador del grado de afectación de la demencia. Varios autores defienden la hipótesis de que la reducción de la coherencia refleja una pérdida de la conectividad entre áreas cerebrales funcionales [Locatelli *et ál.* 1998]. Prueba de ello se puede encontrar en [Le Roc'h *et ál.* 1993], que mostrarón una relación entre la reducción del la coherencia EEG y los resultados en un test de fluencia verbal para EA. Así mismo, en [Dunkin *et ál.* 1995], se ha obtenido una alta correlación entre test neuropsicologicos cognitivos y la pérdida de coherencia.

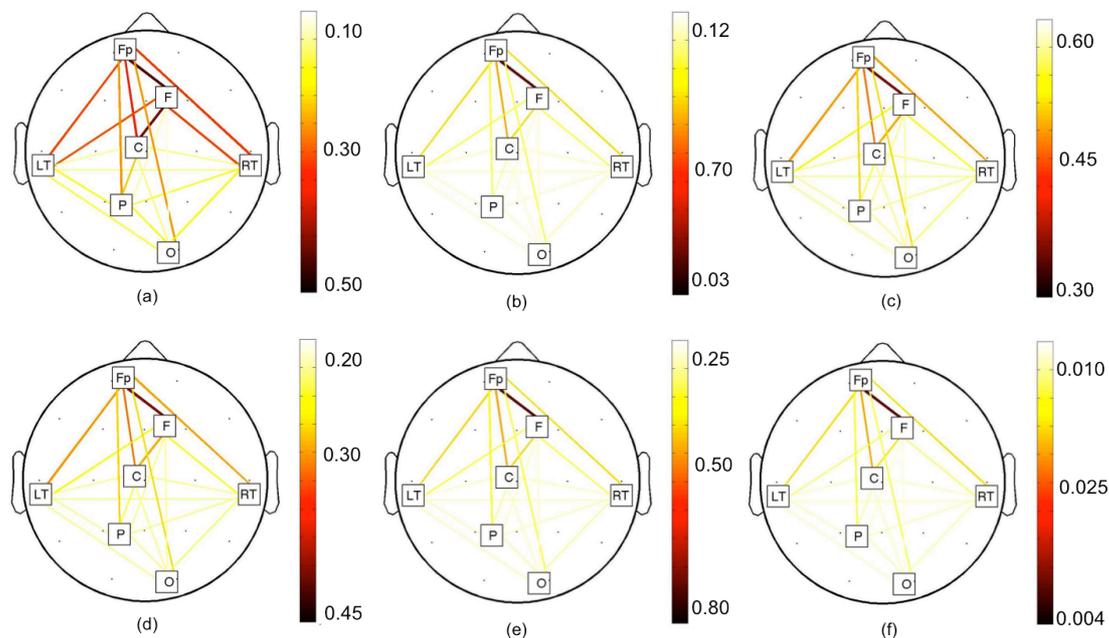


Figura 7.1. (a) Valores promedio de coherencia obtenidos en los análisis inter-región y valores promedio de distancia obtenidos en los análisis inter-región para las distancias (b)  $D_E$ , (c)  $D_W$ , (d)  $D_H$ , (e)  $D_{KL-S}$  y (f)  $D_{J-R}$ .

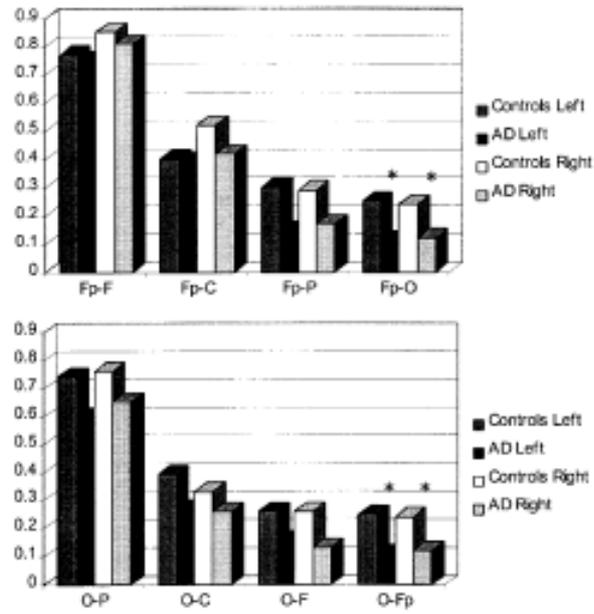


Figura 7.2. Comparación de la coherencia para controles y EA en la banda alfa [Locatelli *et al.* 1998].

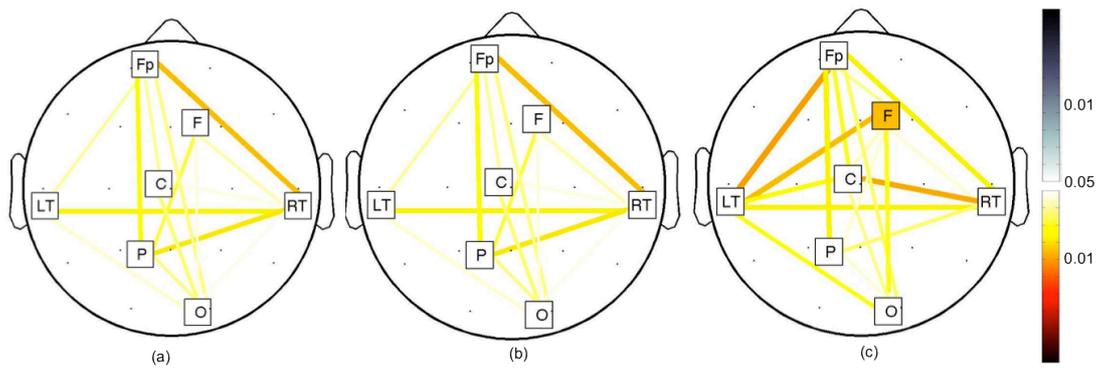


Figura 7.3. Representación de las diferencias significativas obtenidas tras los análisis de conectividad intra-región e inter-región para la medida de la (a)  $D_E$ , (b)  $D_{J-T}$  y (c)  $D_{J-R}$ . Los tonos rojizos representan un valor de distancia promedio mayor en los EA, mientras que los tonos azules implican un mayor valor en los controles.

## Capítulo 8

# Conclusiones

---

8.1. Conclusiones .....	100
8.2. Limitaciones y futuras líneas de investigación .....	100

## 8.1. Conclusiones

Los métodos de distancia presentados en el Capítulo 5 se han utilizado para analizar la actividad EEG espontánea de 32 pacientes con un diagnóstico de EA probable y 25 sujetos de control de edad avanzada. En el análisis del desequilibrio, se han obtenido un comportamiento similar para todas las distancias aplicadas. Por otro lado, en el análisis de las distancias intra-región e inter-región se han identificado dos comportamientos distintos en función del método de distancia calculado. Siendo el grupo de las distancias  $D_E$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  el que obtiene diferencias significativas en un mayor número de enlaces entre regiones. Las conclusiones principales extraídas tras la realización del presente trabajo son:

- i. La EA produce un aumento del desequilibrio en los registros EEG pertenecientes a los pacientes con EA. Todos las distancias calculadas han permitido observar que las señales EEG presentan un mayor desequilibrio en el grupo con EA. Estos resultados han sido obtenidos para el estudio del desequilibrio de forma global y tras la agrupación de los sensores en regiones. Los valores de  $AUC$  más elevado se obtuvieron en la región fronto-polar para la  $D_E$  ( $p= 0,0010$ ;  $AUC=0,7563$ ) y en la región central para la  $D_E$  y la  $D_{J-T}$  ( $p= 0,0020$  ;  $AUC=0,7213$ ).
- ii. La similitud EEG intra-región es mayor en las regiones anteriores (Fp y F) y será mínima en las regiones posteriores.
- iii. La distancia EEG inter-región es menor en los enlaces entre dos regiones adyacentes, esto implica un valor de similitud alto. Mientras que dos regiones alejadas físicamente en la cabeza obtienen los mayores valores de distancia entre la actividad EEG.
- iv. Las mayores diferencias significativas en el análisis inter-región se producen para los denominados enlaces largos, es decir la distancia entre dos regiones alejadas.

En resumen, los resultados obtenidos permiten concluir que la EA provoca, en primer lugar, un aumento del desequilibrio y una disminución de la irregularidad en los registros EEG. Y en segundo lugar un aumento de la distancia con respecto a otros canales del EEG, este hecho sugiere que una disminución de la conectividad para la EA.

## 8.2. Limitaciones y futuras líneas de investigación

En este Trabajo Fin de Máster se ha realizado un estudio de la conectividad cerebral asociada a la EA, mediante el estudio de la similitud de la señal en los sensores EEG. Es necesario señalar alguna limitaciones que se han encontrado y que han podido condicionar los resultados y las conclusiones alcanzadas. Además, existen varios aspectos que podrían ser mejorables. De tal manera, que se a raíz del este estudio se abren nuevas líneas de investigación que podrían ser de gran interés en el futuro.

En primer lugar, una limitación importante ha sido el limitado número de sujetos a analizar. La utilización de una base de datos mayor proporciona una mayor potencia estadística y por lo tanto, una mayor generalización de los resultados obtenidos. Asimismo, sería muy interesante contar con una población balanceada en el número de registros en cada uno de los grupos de diagnóstico.

Una limitación importante en el caso de las distancias  $D_{KL-T}$ ,  $D_{KL-R}$ ,  $D_{J-T}$  y  $D_{J-R}$  es la elección del índice entrópico  $q$ . Los resultados de la aplicación de estas distancias dependen en gran medida del valor de este índice. En el presente Trabajo Fin de Máster se ha realizado una selección del valor óptimo de  $q$ ; sin embargo, se pueden cambiar los criterios de elección y se puede realizar una búsqueda más exhaustiva.

La elección de la representación tiempo-frecuencia para el cálculo de la  $PSD_n$  es otra importante limitación. En este estudio se ha utilizado la STFT, pero la aplicación de otras representaciones como la transformada Wavelet es interesante.

Un aspecto importante que puede condicionar los resultados, es la elección de las regiones cerebrales para realizar los estudios intra e inter-región. La división en regiones utilizada trata de ser equivalente a la división en lóbulos cerebrales. Sin embargo, otras posibles definiciones de regiones son posibles, como la división en hemisferios.

Por otro lado, sería interesante la inclusión de registros de pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve (DCL), puesto que en varios estudios está demencia es considerada un estadio intermedio entre la degeneración debida a la edad y la asociada a la demencia [Petersen 2009]. Además, el DCL se considera un factor de riesgo importante para desarrollar la EA, ya que la probabilidad progresión a ésta demencia es entre 5 y 10 veces superior a la que presentan sujetos sanos [Petersen & Morris 2003].

En cuanto a la elección de las distancias, para la distancia de Kullback-Leibler, sería interesante estudiar nuevas formas de hacer simétrica la  $E_{KL}$ . En [Johnson & Sinanovic 2001] se proponen nuevas formas de hacer esta distancia simétrica. Otra posible mejora en la definición de las distancias consiste en el proceso de optimización del valor del índice entrópico  $q$ . Para ello se pueden variar los criterios para la elección del mismo y estudiar en detalle el comportamiento de la distancia con la variación del índice  $q$ .

En el Apartado 5.4.2.5.1 se presenta una expresión para la generalización de la distancia de Jensen para más de dos distribuciones de probabilidad. En este estudio no se ha utilizado por mantener una misma metodología en el cálculo de las distancias, pero su cálculo puede aportar resultados interesantes.

Por último, se podría obtener una mejora importante seleccionando el análisis de clasificación más adecuado para la distribución de los datos. Está demostrado que el método LOO-CV reduce la precisión, aunque proporciona una mayor generalización del modelo de clasificación [Escudero *et ál.* 2011]. Sería conveniente comprobar los resultados al aplicar otros análisis de clasificación como la regresión lineal.

A tenor de los resultados obtenidos y de las investigaciones previas realizadas, las dos líneas de investigación con mayor interés para el futuro son el estudio de la distancia por bandas de frecuencia y el análisis de la conectividad entre hemisferios. Para estudiar la conectividad entre hemisferios se podrían dividir los sensores en dos regiones y hacer un análisis equivalente al realizado en este Trabajo Fin de Máster. Con respecto al análisis de la distancia por bandas de frecuencia, sería interesante utilizar las bandas clásicas, debido a que ya que han sido utilizadas en varios estudios para la EA, [Jeong, 2004 y Locatelli *et ál.* 1998].

Por último, una de las principales líneas de trabajo consistirá en la publicación de los resultados obtenidos en este Trabajo Fin de Máster, así como de las mejoras que se puedan ir obteniendo a lo largo del trayo del trabajo de investigación.



# Anexo I

## Glosario de abreviaturas y acrónimos

---

A $\beta$ :	<i>Amyloid Beta Peptide.</i>
APP:	<i>Amyloid Precursor Protein.</i>
AUC:	Área bajo la curva ROC.
BCI:	<i>Brain Computer Interface.</i>
C:	Región central.
CASEIB:	Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.
EA:	Enfermedad de Alzheimer.
EEG:	Electroencefalografía.
ERP:	<i>Event-Related Potential.</i>
Esp:	Especificidad.
E <sub>S</sub> :	Entropía de Shannon.
E <sub>R</sub> :	Entropía de Rényi.
E <sub>T</sub> :	Entropía de Tsallis.
DCL:	Deterioro cognitivo leve.
D <sub>E</sub> :	Distancia euclídea.
D <sub>H</sub> :	Distancia de Hellinger.
D <sub>KL</sub> :	Distancia de Kullback-Leibler.
D <sub>J</sub> :	Distancia de Jensen.
D <sub>W</sub> :	Distancia de Wootters.
F:	Región frontal.
FIR:	<i>Finite Impulse Response.</i>
Fp:	Región fronto-polar.
MEG:	Magnetoencefalografía.
MMSE:	<i>Mini-Mental State Examination.</i>
MRI:	Imágen de resonancia magnética ( <i>Magnetic Resonance Image</i> ).
NINCDS-ADRDA:	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association.</i>
O:	Región occipital.
P:	Región parietal.

P <sub>e</sub> :	Distribución uniforme.
PET:	Tomografía por emisión de positrones ( <i>Positron Emission Tomography</i> ).
Pre:	Precisión.
PSD:	Densidad espectral de potencia ( <i>Power Spectral Density</i> ).
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i> .
Sen:	Sensibilidad.
SNC:	Sistema nervioso central.
TD:	Región temporal derecha.
TI:	Región temporal izquierda.

## Anexo II

# Difusión de resultados

---

A continuación se describen las contribuciones científicas en las que ha participado el autor y tienen una relación directa con el TFM. En primer lugar se destaca una comunicación en la que se exponen los principales resultados obtenidos tras la realización del presente Trabajo Fin de Máster. Dicha comunicación ha sido enviada al Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica y que aún se encuentra pendiente de confirmación.

- Alejandro Bachiller Matarranz, Jesús Poza Crespo, Carlos Gómez Peña, Alicia Carreres Rodríguez y Roberto Hornero Sánchez, '**Análisis de la conectividad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales**', *XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2012)*. Comunicación enviada.
- Alejandro Bachiller Matarranz, Jesús Poza Crespo, Alicia Carreres Rodríguez, Natalia Jimeno Bulnes y Roberto Hornero Sánchez, 'Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales', *Libro de Actas del XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 115-118, 2011.
- Jesús Poza, Carlos Gómez, Alejandro Bachiller y Roberto Hornero, 'Spectral and non-linear analyses of spontaneous MEG activity in Alzheimer's disease', *Journal of Healthcare Engineering*, Vol. 3, n.2, 2012, pp299-322.
- Jesús Poza Crespo, Alejandro Bachiller Matarranz, María García Gadañon, Carlos Gómez Peña, Alberto Fernández Lucas y Roberto Hornero Sánchez, 'Análisis de la actividad MEG en enfermos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve mediante la turbulencia espectral', *Libro de Actas del XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 119-122, 2011.



# Bibliografía y Referencias

---

- 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'. *Clin. Neurophysiol.*, vol 116, pp. 1826-34.
- Adler, G, Brassens, S & Jajckevic A. 2003, 'EEG coherente in Alzheimer's dementia', *J. Neural. Transm.*, vol. 110, pp. 1051-58.
- Alba, A, Marroquin, JL, Pena, J, Harmony, T & Gonzalez-Frankenberger, B. 2007, 'Exploration of event-induced EEG phase synchronization patterns in cognitive tasks using a time-frequency-topography visualization system', *J Neurosci Meth*, vol. 161, pp.166–82.
- Ali SM & Silvey SD. 1966, 'A general class of coefficients of divergence of one distribution from another', *J. R. Stat. Soc. B*, vol. 28, pp. 131.
- Alzheimer's Association. 2012, 'Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's & Dementia', vol. 8, Issue 2. Disponible en: [http://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2012.pdf](http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf). Último acceso: 5 de septiembre de 2012.
- Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen TS & Nurmikko, T. 2010, 'EFNS guidelines on the pharmacological treatment of pain: 2010 revision', *European Journal of Neurology*, vol. 17, pp. 1113-1123.
- Bachiller, A, Poza, J, Carreres, A, Jimeno, N & Hornero, R. 2011, 'Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales', *Libro de Actas del XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 115–118.
- Barea Navarro, R. 'Electroencefalografía', Departamento de Electrónica de la Universidad Alcalá de Henares. Disponible en: <http://web.usal.es/~lcal/electroencefalografia.pdf>, último acceso: 6 de septiembre de 2012.
- Basseville M. 1996, 'Information: entropies, divergences et moyennes'. Institut de Techerche en Informatique et Systèmes Aléatoires, Publication Interne 1020.
- Bercher, JF. 2008, 'On some entropy functionals derived from Rényi information divergence', *Information Sciencies*, vol. 178, pp. 2489-2506
- 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.2, pp. 221–232.
- Besthorn, C, Förstl, H, Geiger-Kabish, H, Sattel, H, Gasser, T & Schreiter-Gasser U. 1994, 'EEG coherence in Alzheimer disease', *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 90, pp. 242-245
- 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. 4, pp. 395–399.
- Blennow, K, De Leon, MJ & Zetterberg, H. 2004, 'Alzheimer's disease'. *The Lancet*, vol. 368, n. 9533, p.387-403.
- Braunstein, S, Caves, C. 1974, 'Stadistical distance and the geometry of Quantum states', *Phys. Rev. Lett.*, vol. 72, pp. 3439-43.
- Burbea, J & Rao, CR. 1982, 'Entropy differential metric, distance and divergence measures in probability spaces: A unified approach', *J. Multivariate Anal.*, vol.12, pp.576-579.

- Carr, JJ & Brown, JM. 2001, 'Introduction to Biomedical Equipment Technology', 4<sup>a</sup> edn., Prentice Hall, New Jersey.
- Carrión, PA, Ródenas, J & Rieta, JJ. 2007, 'Procesado de Señales Biomédicas', Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca.
- Challis, RE, Kitney, RI. 1991, 'Biomedical signal processing (in four parts). Part 3: the power spectrum and coherence function', *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 29, pp. 225–241.
- Cohen, A. 2000, 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis', en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 2<sup>a</sup> edn. CRC Press, Boca Raton; IEEE Press, New York, pp. 52/1–52/24.
- Csiszár I. 1975, 'I-Divergence geometry of probability distributions and minimization problems', *The Annals of Probability*, vol. 3, n. 1, pp.146-158.
- Csiszár I, Shields PC. 2004, 'Information theory and statistics: A tutorial', *Foundations and Trends in Communications and Information Theory*, vol. 1, n. 4, pp. 417-528.
- Cummings, J. 2004, 'Drug therapy: Alzheimer's disease'. *New England Journal of Medicine*, vol. 351, n. 1, pp. 56-67.
- Dragomir SS. 1999, 'Some inequalities for the Csiszár phi-divergence, Inequalities for the Csiszar's f-divergence in Information Theory, (Edited - S.S.Dragomir).
- Dunkin, JJ, Osato, S & Leuchter, AF. 1995, 'Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia', *Clin. Electroenceph.*, vol. 26, n.1, pp. 47–59.
- Escudero, J, Sanei, S, Jarchi, D, Abásolo, D & Hornero, R. 2011, 'Regional coherence evaluation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on adaptively extracted magnetoencephalogram rhythms', *Physiol. Meas.*, vol. 32, pp. 1163-80.
- 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, p.2112–2117.
- Folstein, M, Folstein, S & McHugh, P. 1975, 'Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician'. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, n. 3, pp.189-198.
- Furuichi, S, Yanagi, K & Kuriyama, K. 2004, 'Fundamental properties of Tsallis relative entropy', *J.Math.Phys*, vol. 45, n. 12, pp. 4868-77.
- Gil-Nogal, A, Parra, J, Iriarte, J & Kanner AM. 2001, 'Manual de electroencefalografía', Ed. Mc. Graw-Hill.
- Gómez, C. 2009, 'Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de Alzheimer', PhD Thesis, Dept. Teoría de la Señal y las Comunicaciones, Valladolid, Universidad de Valladolid.
- Guevara Pérez, MA, Hernández González, M, Sanz Martin, A. 2010, 'Programas computacionales para análisis de señales bioeléctricas y evaluación cognoscitiva', Universidad de Guadalajara (México), 1<sup>a</sup> edición.
- Haykin, S. 2001, 'Communication systems', John Wiley & Sons, New York.
- Haykin, S & van Veen, B. 2003, 'Signals and Systems', John Wiley & Sons, New York.
- He, Y, Hamza, AB & Krim, H. 2003, 'A generalized divergence measure for robust image registration', *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 51, n. 5, pp. 1211–1220.

- Heck, D & Sultan, F. 2002, 'El cerebelo', *Investigación y Ciencia*, vol. 307, n. 4, pp. 6–14.
- Inouye, T, Shinosaki, K, Sakamoto, H, Toi, S, Ukai, S, Iyama, A, Katsuda, K & Hirano, M. 1991, 'Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, n. 3, pp. 204–210.
- Jap, BT, Lal, S & Fischer, P. 2010, 'Inter-hemispheric electroencephalography coherence analysis: assessing brain activity during monotonous driving', *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 76, pp 169–173
- Jeffreys, H. 1946, 'An invariante form for the prior probability in estimation problems', *Proc. Roy. Soc. London, Ser. A.*, vol. 186, pp. 453-461.
- Jeefreys, H. 1948 'Theory of Probability', 2nd ed. Clarendon Press, Oxford.
- Jelles, B, van Birgelen, JH, Slaets, JP, Hekster, RE, Jonkman, EJ & Stam, CJ. 1999, 'Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls', *Clin. Neurophysiol.*, vol.110, pp.1159-67.
- Jensen, J. 1906, 'Sur les fonctions convexes et les inégalités entre les valeurs moyennes'. *Acta Mathematica*, vol. 30, pp.175–193.
- 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. 2004, 'EEG Dynamics in patients with Alzheimer's Disease'. *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n. 7, p.1490-1505.
- Johnson, DH, Sinanovic, S. 2011, 'Symmetrizing the Kullback-Leibler distance', *Technical Report*, Rice University.
- Kahle, W, Leonhardt, H & Platzer, W 1999, 'Atlas de anatomía. Tomo 3: Sistema nervioso y órganos de los sentidos'. Ed. Omega.
- Kaiser, G. 1994, 'A friendly guide to Wavelets', Birhäuser, Boston.
- Kullback, S & Leibler RA. 1951. 'On information and sufficiency', *Ann. Math. Statist.*, vol. 22, pp.79-86
- Lamberti, PW & Majtey, AP. 2003, 'Non-logarithmic Jensen-Shannon divergence', *Physica A*, vol. 329, pp. 81-90.
- Launer, L & Hofman, A. 2000, 'Frequency and impacto of neurologic diseases in the elderly of Europe'. *Neurology*, vol. 54 (supplement 5), S1-S40.
- Le Roc'h, K., Rancurel, G., Piotrenaud, J., Bourgin, P. & Sebban, C. 1993, 'Fluidité verbale et cohérence EEG dans la maladie d'Alzheimer', *Neurophysiol. Clin.*, vol. 23, pp. 422–433.
- Letteneur, L, Launer, LJ, Andersen, K, Dewey, ME, Ott, A & Copeland, JRM. 2000, 'Education and the risk for Alzheimer's Disease: Sex makes a difference. Eurodem Pooled Analyses'. *AM. J. Epidemiol.*, vol. 151, pp.1064-1071.
- Leuchter, A, Newton, T, Cook, Walter, D, Rosenberg, S & Lachenbruch, P. 1992, 'Changes in brain fuctional connectivity in Alzheimer's type and multi-infarct dementia', *Brain*, vol. 115, pp. 1542-1561.
- Leuchter, AF, Cook, IA, Newton, TF, Dunkin, J, Walter, DO, Rosenberg-Thompson, S & Lachenbruch, PA. 1993, 'Weiner H. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures'. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 87, pp. 385–93.

- Lin, J. 1991, 'Divergence measures on the Shannon entropy', *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 37, n. 1, pp. 145-151.
- Locatelli, T, Cursi, M, Liberati, D, Franceschi, M & Comi, G. 1998, 'EEG coherence in Alzheimer's disease'. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 106, pp 229-37.
- López-Ruiz, R, Mancini, HL & Calbet, X. 1995, 'A statistical measure of complexity', *Phys. Lett. A*, vol. 209, pp. 321-326.
- Majtey, A, Lamberti, PW, Martin, MT & Plastino, A. 2005, 'Wootters' distance revisited: a new distinguishability criterium', *Eur. Phys. J. D*, vol. 32, pp. 413-19.
- Martí, J. 1988, 'Medidas en el sistema nervioso y muscular', en: J Mompín (ed.), *Introducción a la Bioingeniería*. Marcombo Boixareu, Barcelona, pp.103-116.
- Martins, AFT, Smith, NE, Xing, EP, Aguiar, PMQ & Figueiredo, MAT. 2009, 'Nonextensive information theoretic kernels on measures', *J. Mach. Learn. Res.* vol. 10, pp. 935-975.
- Martins, AFT, Smith, NA, Xing, EP, Aguiar, PMQ & Figueiredo, MAT. 2009. 'Nonextensive information theoretic kernels on measures'. *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 10, pp. 935-975.
- Masters, C, Cappai, R, Barnham, K & Villemagne, V. 2006, 'Molecular mechanisms for Alzheimer's Disease: Implications for Neuroimaging and Therapeutics'. *Journal of Neurochemistry*, vol. 97, n. 6, p.1700-1725.
- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D & Stadlan, E. 1984, 'Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's Disease'. *Neurology*, vol. 34, n. 7, pp.939-944.
- Minnaard, C, Condesse, V, Minnaard, V & Rabino, C. 2005, 'Los gráficos de caja: un recurso innovador', *Revista Iberoamericana de educación*, vol 35, n.8.
- Miskovic, V, Schmidt, LA, Boyle, MH & Saigal, S. 2009, 'Regional electroencephalogram (EEG) spectral power and hemispheric coherence in young adults born at extremely low birth weight', *Clinical Neurophysiology*, vol.120, pp. 231-238.
- Mohamed, W, Zhang, Y, Hamza, B & Bouguila, N. 2008, 'Stochastic optimization approach for entropic image alignment', *ISIT 2008. IEEE International Symposium on Information Theory*, pp. 2126-30.
- National Institute on Aging (USA). "Alzheimer's Disease. Unraveling the mystery". *National Institutes of Health Publication*, Volume 08-3782, 2008.
- Newell, KL, Silver, MH, Perls, TT & Hedley-Whyte, ET. 2001, 'What centenarians teach us about Clinical Neuropathology'. *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid, Triacastela, pp.32-46.
- Pardo Llorente, L. 1993, 'Teoría de la información estadística', *Estadística española*, vol. 35, n. 133, pp. 195-268.
- Petersen, RC & Morris, JC. 2003, 'Conceptual overview'. En: *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* (ed, Petersen RC), pp 1-14, Oxford University Press.
- Petersen, RC. 2009, 'Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late?' *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 6, pp. 324-30.
- Petit, D, Montplaisir, J, Lorrain, D & Gauthier, S. 1992, 'Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease'. *Ann Neurol*, vol. 32, pp. 172-176.

- 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. 11, pp. 2053–2071.
- Poza, J. 2008, 'Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea de la enfermedad de Alzheimer', PhD Thesis, Dept. Teoría de la Señal y las Comunicaciones, Valladolid, Universidad de Valladolid.
- Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, Am & 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. 1, pp. 141-152.
- Pradilla, G. 2004, 'Enfermedad de Alzheimer'. *Salud UIS*, vol. 35, p.146–153.
- Quian Quiroga, R, Kraskov, A, Kreuz, T & Grassberger, P. 2002, 'On the performance of different synchronization measures in real data: a case study on EEG signals', *Phys. Rev. E*, vol 65, n 4.
- Real Academia Española, 2012. 'definición de distancia'. Accesible en: <http://lema.rae.es/drae?val=distanca>. Último acceso: 3 de septiembre de 2012.
- 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.
- Rice, DM, Buchsbaum, MS, Starr, A, Auslander, L, Hagman, J & Evans, WJ. 1990, 'Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer type'. *J Gerontol Med Sci*, vol. 45, pp. 145–51.
- Riddihough, G & Penisi, E. 2001, "The evolution of Epigenetics". *Science*, vol. 293, pp.1063.
- Rioul, O. & Vetterli, M. 1991, 'Wavelets and Signal Processing', *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 8, n. 4, pp. 14–38.
- Roh, JH, Park, MH, Ko, D, Park, KW, Lee, DH, Han, C, Jo, SA, Yang, K & Jung, K. 2011, 'Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, pp. 2169-76.
- Rosales, Y, Figueredo, P & González, J. 'Electroencefalograma', Servicio de Neurofisiología clínica, Universidad de Cuba, accesible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/neurocuba/hha2008\\_electroencefalograma.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/neurocuba/hha2008_electroencefalograma.pdf), ultimo acceso: 6 de septiembre de 2012.
- Rosso OA, Martin MT, Figliola A, Keller K, Plastino A. 2006, 'EEG analysis using wavelet-based information tools', *J. Neurosci. Methods.*, vol. 153, pp 163-82.
- Rosor, M. 2001, 'Alzheimer's disease', en: Donaghy M (eds.), *Brain's diseases of the nervous system*, University Press, Oxford, pp. 750-745.
- Scher, M, Steppe, D, Sciabassi, R & Banks, D. 1997, 'Regional differences in spectral EEG measures between healthy term and preterm infants'. *Pediatric Neurology*, vol. 17, n. 3, pp. 218-23
- Selkoe, DJ. 2001, 'Alzheimer's Disease: Genes, proteins and therapy'. *Physiological Review*, vol. 81, pp.741-766.
- Shannon, CE. 1948, 'A Mathematical Theory of Communication', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, n.º 7/10, pp. 379–423,623–655.
- Shaw, JC, O'Connor, KP & Ongley, OC. 1978, 'EEG coherence as a measure of cerebral functional organization'. En: M.A.B. Brazier and H. Petsche (Eds.), 'Architectonics of the Cerebral Cortex'. Raven Press, New York, pp. 245–256.

- Sleigh, JW, Steyn-Ross, DA, Steyn-Ross, ML, Grant, C & Ludbrook, G. 2004, 'Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment', *Physiol. Meas.*, vol 25, pp. 921-934.
- Snowdon, DA, Kemper, SJ, Mortiner, JA, Greiner, LH, Wekstein, DR & Markesbery, WR. 1996, 'Linguistic activity in early life and cognitive function and Alzheimer's Disease in late life: Findings from the Num Study'. *JAMA*, vol. 275, pp.528-532.
- Stam, CJ, Jonesk, BF, Nolte, G, Breakspear, M & Scheltens, P. 2007, 'Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease', *Cereb. Cortex*. vol. 17, pp-92-99.
- Stam, CJ, de Haan, W, Daffertshofer, A, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JP, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P. 2009, 'Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease'. *Brain*, vol.132, pp. 213–224.
- Stam, CJ. 2010, 'Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders', *J. Neurol. Sci.*, vol. 289, pp. 128–134.
- Tapias, J. 'Sistema nervioso', Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina , Departamento de Neurología.
- Thatcher, RW, Krause, PJ & Hrybyk, M. 1986, 'Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model'. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, vol. 64, pp. 123–143.
- Tsallis, C. 1988, 'Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics', *Journal of Statistical Physics*, vol. 52, n.1-2, pp. 479–87.
- Tsallis, C. 1998, 'Generalized entropy-based criterion for consistent testing', *Physical Review E*, vol. 58, n.º 2, pp. 1442–1445.
- Ullah, A & Singh. RS. 1990, 'Estimation of a probability density function with applications to nonparametric inference in econometrics'. En: B. Raj, Ed., *Advances in Econometrics and Modelling*, Kluwer.
- Ullah, A. 1996, 'Entropy, Divergence and Distance Measures with Econometric Applications', *Journal of Statistical Planning and Inference*, vol. 49, pp.137–162.
- Varela, C & Oliviero, A. 2007, 'Procesado de señales biomédicas en el SESCOAM', en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de Señales Biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 189–205.
- Welch, PD. 1975, 'The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms'. *IEEE Trans, Audio Electroacoust*, vol. AU-15, pp.70-73.
- Wootters KW. 1981, 'Statistical distance and Hilbert space'. *Phys. Rev. D*, vol. 23, pp. 357-62.
- Young, PA & Young, PH. 1998, 'Neuroanatomía clínica funcional'. Williams & Wilkins España.
- Zweig, MH & Campell, G. 1993, 'Receiver-operating characteristic plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine', *Clinical Chemistry*, vol. 39, pp. 561-77.