



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR INGENIEROS TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

**Simulación computacional de los mecanismos
de neurodegeneración en la enfermedad de
Alzheimer**

Autor:

D. Marcos Revilla Vallejo

Tutores:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Dr. D. Javier Gómez Pilar

Valladolid, septiembre de 2019

TÍTULO: Simulación computacional de los
mecanismos de neurodegeneración en
la enfermedad de Alzheimer

AUTOR: D. Marcos Revilla Vallejo

TUTORES: Dr. D. Jesús Poza Crespo
Dr. D. Javier Gómez Pilar

DEPARTAMENTO: Departamento de Teoría de la Señal y
Comunicaciones e Ingeniería
Telemática

TRIBUNAL

PRESIDENTE: Dra. Dña. María García Gadañón

SECRETARIO: Dr. D. Carlos Gómez Peña

VOCAL: Dr. D. Jesús Poza Crespo

SUPLENTE 1: Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

SUPLENTE 2: Dr. D. Miguel López-Coronado
Sánchez-Fortún

FECHA: Septiembre de 2019

CALIFICACIÓN:

A mi abuelos, por no rendirse nunca ...

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mis tutores, Jesús Poza y Javier Gómez, por todos los consejos, recomendaciones y ayuda que me han proporcionado durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Agradecer al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, por haberme ofrecido la oportunidad de iniciarme en el mundo de la Ingeniería Biomédica, una rama apasionante y totalmente recomendable para todas aquellas personas inquietas e interesadas en temas de salud. Y también, por acogerme en sus instalaciones y ofrecer un ambiente de trabajo inigualable.

Gracias a todos los pacientes, sujetos de control y familiares por acceder a colaborar para obtener los registros electroencefalográficos que han permitido la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Especial dedicación a mis familiares y amigos, por su apoyo incondicional, su interés y por intentar comprender la relación entre la Ingeniería de Telecomunicación y la enfermedad de Alzheimer. Destacar a mis padres, sin ellos, sin su educación, sin su eterna paciencia a pesar de alguna que otra discusión no sería quién soy y no hubiera llegado hasta donde lo he hecho.

Por último, agradecer a Paula su cariño constante, su apoyo, sus consejos y su paciencia para intentar enseñarme a planificar tan bien como lo hace ella.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en los países occidentales. El aumento de la esperanza de vida en las últimas décadas junto con la mayor prevalencia de la enfermedad con la edad, hacen que sea uno de los mayores problemas en esta sociedad. A medida que la enfermedad avanza se producen cambios cognitivos, conductuales y funcionales, consecuencia del proceso de neurodegeneración progresivo. Conocer, comprender y caracterizar los mecanismos implicados en este proceso de neurodegeneración es por lo tanto de vital importancia. En este sentido, el objetivo principal de este trabajo es identificar qué mecanismos de neurodegeneración condicionan los patrones de actividad neuronal en la enfermedad de Alzheimer y determinan su evolución.

Para poder caracterizar los mismos, se utilizaron dos bases de datos (BBDD) que incluían datos socio - demográficos, variables clínicas y registros de 5 minutos de actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea. Cada BBDD estaba formada por controles cognitivamente sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA y pacientes con demencia debida a EA (BBDD del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid: 45 controles, 69 pacientes con DCL y 82 pacientes con EA; y BBDD del proyecto POCTEP: 51 controles, 50 pacientes con DCL y 140 pacientes con EA). Los registros EEG se utilizaron para generar la red neuronal funcional de cada sujeto en base a la medida de conectividad: *amplitude envelope correlation* (AEC) calculada en la banda de frecuencia alfa (8-13 Hz). Las matrices de conectividad obtenidas se caracterizaron desde diversos puntos de vista: integración, segregación, regularidad y complejidad. Para ello, se emplearon los siguientes parámetros de red: coeficiente de agrupamiento, longitud de camino, densidad, entropía de Shannon y complejidad de Shannon. A partir de las matrices de conectividad y los parámetros de red se simularon varios escenarios posibles de neurodegeneración, concretamente: ataque primario de nodos, ataque secundario de nodos y ataque aleatorio de nodos. Además de los escenarios equivalentes de refuerzo de nodos. Cada escenario se simuló computacionalmente para cada transición de la enfermedad (p.ej. desde controles – grupo de partida – hasta pacientes con DCL – grupo de destino -), cuantificando la diferencia en términos del error cuadrático medio entre los parámetros de red del grupo de destino y del grupo modelado a partir del grupo de partida.

Los resultados obtenidos mostraron, en ambas BBDD, que los valores promedio de los parámetros de red de controles, pacientes con DCL y enfermos de EA, procedían de distribuciones con medias estadísticamente diferentes ($p < 0.05$, test de Kruskal – Wallis). La simulación computacional realizada permitió observar que los modelos que presentaban menor diferencia en términos del error cuadrático medio entre los parámetros de red del grupo de destino y del grupo modelado, eran el ataque primario de nodos y el refuerzo secundario de nodos. Replicándose a la

perfección los resultados en las dos BBDD empleadas. En conclusión, los resultados sugieren que el EEG puede ser una herramienta útil para caracterizar la evolución de los patrones neuronales en las diferentes fases de la EA, así como para extraer potenciales biomarcadores.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer, electroencefalograma, conectividad funcional, parámetros de red, modelos de neurodegeneración, simulación computacional.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases in western countries. The increase in life expectancy in recent decades, together with the greater prevalence of the disease with age, make it one of the biggest problems in this society. As the disease progresses, cognitive, behavioural and functional changes occur, a consequence of the progressive neurodegeneration process. Knowing, understanding and characterizing the mechanisms involved in this neurodegeneration process is therefore of vital importance. In this sense, the main objective of this work is to identify which neurodegeneration mechanisms condition the patterns of neuronal activity in Alzheimer's disease and determine its evolution.

In order to characterize them, two databases (DB) were used that included socio-demographic data, clinical variables and 5-minute records of spontaneous electroencephalographic activity (EEG). Each database was made up of cognitively healthy controls, patients with mild cognitive impairment (MCI) due to AD and patients with dementia due to AD (DB of the Río Hortega University Hospital of Valladolid: 45 controls, 69 patients with MCI and 82 patients with AD; and DB of the POCTEP project: 51 controls, 50 patients with MCI and 140 patients with AD). The EEG records were used to generate the functional neural network of each subject based on the connectivity measure: amplitude envelope correlation (AEC) calculated in the alfa frequency band (8-13 Hz). The connectivity matrices obtained were characterized from various points of view: integration, segregation, regularity and complexity. The following network parameters were used: clustering coefficient, path length, density, Shannon entropy and Shannon complexity. Based on the connectivity matrices and the network parameters, several possible neurodegeneration scenarios were simulated, namely: primary node attack, secondary node attack and random node attack. In addition to equivalent node reinforcement scenarios. Each scenario was simulated for each disease transition (f.e. from controls - starting group - to patients with MCI - target group -), quantifying the difference in terms of the mean square error between the target group's network parameters and modeled group from the starting group.

The results obtained showed, in both databases, that the average values of the control network parameters, patients with MCI and patients with AD, came from distributions with statistically different means ($p < 0.05$, Kruskal - Wallis test). The computational simulation made possible to observe that the models that presented less difference in terms of the mean square error between the network parameters of the target group and the modeled group, were the primary attack of nodes and the secondary reinforcement of nodes. Replicating perfectly the results in the two databases used. In conclusion, the results suggest that EEG can be an useful tool to characterize the evolution of neuronal patterns in the different phases of AD, as well as to extract potential biomarkers.

KEYWORDS

Alzheimer's disease, electroencephalogram, functional connectivity, network parameters, neurodegeneration models, computational simulation.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|---------------|
| CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN | - 1- |
| 1.1. La enfermedad de Alzheimer | - 2 - |
| 1.2. Procesado de señales biomédicas | - 2 - |
| 1.3. Medidas de conectividad. Teoría de grafos y medidas de redes complejas | - 3 - |
| 1.4. Hipótesis | - 4 - |
| 1.5. Objetivos | - 5 - |
| 1.6. Descripción de la memoria..... | - 5 - |
| | |
| CAPÍTULO 2: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER | - 8- |
| 2.1. Introducción | - 9 - |
| 2.2. Síntomas y trastornos asociados..... | - 9 - |
| 2.3. Diagnóstico | - 10 - |
| | |
| CAPÍTULO 3: ELECTROENCEFALOGRAFÍA | - 14- |
| 3.1. Introducción..... | - 15 - |
| 3.2. Evolución histórica de la electroencefalografía | - 15 - |
| 3.3. Neurofisiología del electroencefalograma..... | - 16 - |
| 3.4. Registros electroencefalográficos..... | - 18 - |
| 3.5. Alteraciones en el electroencefalograma a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer..... | - 19 - |
| | |
| CAPÍTULO 4: MATERIALES Y MÉTODOS | - 22 - |
| 4.1. Introducción..... | - 23 - |
| 4.2. Descripción de las bases de datos..... | - 23 - |
| 4.3. Medidas de conectividad..... | - 28 - |
| 4.4. Parámetros de teoría de grafos..... | - 31 - |
| 4.5. Modelado de las alteraciones de la red funcional | - 33 - |

| | |
|---|---------------|
| CAPÍTULO 5: RESULTADOS | - 37 - |
| 5.1. Introducción..... | - 38 - |
| 5.2. Base de datos del proyecto POCTEP | - 38 - |
| 5.3. Base de datos del Hospital Universitario Río Hortega | - 47 - |
| | |
| CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN | - 61 - |
| 6.1. Introducción..... | - 62 - |
| 6.2. Modelado en la base de datos del proyecto POCTEP | - 62 - |
| 6.3. Modelado en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega..... | - 64 - |
| 6.4. Comparación entre ambas bases de datos | - 66 - |
| 6.5. Limitaciones | - 67 - |
| | |
| CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS | - 69 - |
| 7.1. Introducción..... | - 70 - |
| 7.2. Objetivos alcanzados..... | - 70 - |
| 7.3. Conclusiones | - 70 - |
| 7.4. Líneas futuras..... | - 71 - |
| | |
| BIBLIOGRAFÍA | - 74 - |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. *Ritmos cerebrales (Bachiller, 2012).*

Figura 2. *Colocación de los electrodos según el sistema internacional 10 – 20. F, frontal; C, central; P, parietal; T, temporal; O, occipital; A, auricular. El subíndice indica: lado derecho de la cabeza, número par; lado izquierdo de la cabeza, número impar; z, línea central (Nono-Olivas et ál.,2010).*

Figura 3. *Diagrama de barras para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. En el eje X aparece representado el número de artefactos correctos. Mientras que, en el eje Y el número de sujetos, o número de registros (a cada sujeto se le ha realizado un registro de EEG).*

Figura 4. *Diagrama de barras para la base de datos del proyecto POCTEP. En el eje X aparece representado el número de artefactos correctos. Mientras que, en el eje Y el número de sujetos, o número de registros (a cada sujeto se le ha realizado un registro de EEG).*

Figura 5. *Matriz de conectividad obtenida mediante la COH ortogonalizada. Banda alfa. BBDD del proyecto POCTEP. Promedio de sujetos de control.*

Figura 6. Diagrama espacial que muestra con las conexiones estadísticamente significativas ($p < 0.05$, test de Mann - Whitney) para la banda alfa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. De izquierda a derecha: AEC_ort, PLI_ort, COH_ort. De arriba hacia abajo: sujetos de Control frente pacientes con DCL, pacientes con DCL frente a pacientes con EA leve, pacientes con EA leve frente a pacientes con EA moderado

Figura 7. *Descripción del proceso de modelado.*

Figura 8. *Matrices de conectividad promedio calculadas mediante la AEC ortogonalizada en la banda alfa. BBDD del proyecto Poctep. De arriba hacia abajo: sujetos de control, sujetos con DCL, pacientes con EA.*

Figura 9. *Distribuciones de los parámetros de red en la base de datos del proyecto POCTEP para los tres grupos: controles (Control), pacientes con DCL (DCL) y enfermos de Alzheimer (EA). En la parte superior de cada gráfica se indica el p – valor resultante de aplicar el test de Kruskal – Wallis.*

Figura 10. *Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto control en la BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.*

Figura 11. *Histograma que representa la transición control – DCL para la BBDD del proyecto POCTEP. En el eje x se representan los modelos implementados, mientras que el eje Y representa el número de sujetos para los que ese modelo es el ganador.*

Figura 12. *Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL para la BBDD del proyecto POCTEP: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.*

Figura 13. *Diagrama que ilustra los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL mediante un ataque aleatorio en la BBDD del proyecto POCTEP. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo de ataque aleatorio en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de las rutas; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.*

Figura 14. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL en la BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 15. Histograma que representa la transición DCL – EA leve para la BBDD del proyecto POCTEP.

Figura 16. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición DCL – EA leve para la BBDD del proyecto POCTEP: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Figura 17. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto con EA leve en BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 18. Histograma que representa la transición EA leve – EA moderado para la BBDD del proyecto POCTEP.

Figura 19. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto con EA moderado en BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 20. Histograma que representa la transición EA moderado – EA severo. BBDD del proyecto POCTEP.

Figura 21. Diagrama que muestra los valores de los parámetros de red al aplicar el modelo de refuerzo secundario a la transición EA moderado – EA severo en la BBDD del proyecto POCTEP. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo de refuerzo secundario en los paciente con EA moderada. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Figura 22. Matrices de conectividad promedio calculadas mediante la AEC ortogonalizada en la banda alfa para la BBDD del Hospital Río Hortega. De arriba hacia abajo: sujetos de control, pacientes con DCL, pacientes con EA.

Figura 23. Distribuciones de los parámetros de red en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega para los tres grupos: controles (Control), pacientes con DCL (DCL) y enfermos de Alzheimer (EA). En la parte superior de cada gráfica se indica el p – valor resultante de aplicar el test de Kruskal – Wallis.

Figura 24. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 25. Histograma que representa la transición control – DCL para la BBDD del Hospital Río Hortega. En el eje x se representan los modelos implementados; mientras que el eje Y representa el número de sujetos para los que ese modelo es el ganador.

Figura 26. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Figura 27. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto de control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 28. Histograma que representa la transición control – DCL no progresión para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 29. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto de control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 30. Histograma que representa la transición control – DCL con progresión para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 31. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 32. Histograma transición que representa la transición control – DCL para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 33. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición DCL – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Figura 34. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL que no progresa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 35. Histograma que representa la transición DCL sin progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 36. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL que progresa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 37. Histograma que representa la transición DCL con progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 38. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL sin datos de progresión en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 39. Histograma que representa la transición DCL sin datos de progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 40. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al aplicar el modelo de ataque primario para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega para las transiciones (de izquierda a derecha): DCL sin progresión – EA leve, DCL sin datos de progresión – EA leve, DCL que progresan – EA leve. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo ganador en sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Figura 41. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con EA leve en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Figura 42. Histograma que representa la transición EA leve – EA moderado para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. *Criterios para el diagnóstico de la demencia debida a EA. A es el biomarcador de placas A β , T el biomarcador de proteína tau fosforilada y N el biomarcador asociado con neurodegeneración o lesiones neuronales. Un + o un – denotan la presencia o no del biomarcador, respectivamente (Clifford et ál, 2018).*

Tabla 2. *Datos sociodemográficos de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. H: hombre; M: mujer. m: media; SD: desviación estándar.*

Tabla 3. *Datos sociodemográficos de la base de datos del proyecto POCTEP H: hombre; M: mujer. m: media; MD: mediana; SD: desviación estándar.*

Tabla 4. *Comparación de los resultados obtenidos entre la base de datos del proyecto POCTEP y base datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

| | |
|-----------------|---|
| AEC | Correlación entre la amplitud de las envolventes (<i>Amplitude Envelope Correlation</i>) |
| CIC | Coefficiente de agrupamiento (<i>Clustering Coefficient</i>) |
| COH | Coherencia espectral (<i>Coherence</i>) |
| D | Densidad (<i>Density</i>) |
| DCL | Deterioro Cognitivo Leve |
| EA | Enfermedad de Alzheimer |
| EEG | Electroencefalograma |
| H | Entropía de Shannon (<i>Shannon Entropy</i>) |
| ICA | Análisis de Componentes Independientes (<i>Independent Component Analysis</i>) |
| MMSE | Mini Examen de Estado Mental (<i>Mini – Mental Score Examination</i>) |
| MSE | Mínimo error en sentido mínimos cuadrados (<i>Minimum Square Error</i>) |
| NIA – AA | Instituto Nacional de la Edad y Asociación de Alzheimer (<i>National Institute on Aging and Alzheimer 's Association</i>) |
| PL | Longitud de camino (<i>Path Length</i>) |
| PLI | <i>Phase Lag Index</i> |
| POCTEP | Programa Operativo de Cooperación Transfronteriza España – Portugal |
| SCG | Complejidad de Shannon (<i>Shannon Graph Complexity</i>) |
| TFG | Trabajo de Fin de Grado |

INTRODUCCIÓN

| | |
|--|-------|
| 1.1. La enfermedad de Alzheimer | - 2 - |
| 1.2. Procesado de señales biomédicas | - 2 - |
| 1.3. Medidas de conectividad. Teoría de grafos y medidas de redes complejas | - 3 - |
| 1.4. Hipótesis | - 4 - |
| 1.5. Objetivos | - 5 - |
| 1.6. Descripción de la memoria | - 5 - |

1.1. La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común en el mundo occidental y muestra un crecimiento exponencial con la edad (Blennow, K. et al, 2006). El considerable aumento de la esperanza de vida ha dado lugar a una sociedad cada vez más envejecida, por lo que se espera que en el 2040 el número de enfermos de Alzheimer llegue a los 81 millones (Ferri, 2005). En este sentido, es importante destacar que el factor de riesgo más importante es la edad (Poza, 2008).

La EA se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da lugar a alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Cummings, 2004), así como cambios a nivel microscópico. Estos últimos se caracterizan, fundamentalmente, por la acumulación progresiva de placas seniles y anillos neurofibrilares en diversas zonas del cerebro (Poza, 2008). Existe un estado previo a la enfermedad conocido como deterioro cognitivo leve (DCL). (Petersen, RC. *et ál*, 1999). Los primeros síntomas de la enfermedad se manifiestan a nivel de pequeños déficits en la memoria. A medida que la enfermedad avanza, estos déficits se agravan y se unen a alteraciones en el lenguaje y en el razonamiento. Conceptos como la amnesia retrógrada y la apraxia toman especial importancia. Finalmente, aparecen problemas motores y una atrofia global del cerebro que puede llevar a la incapacidad completa del enfermo (Poza, 2008).

La detección de la enfermedad se realiza mediante un diagnóstico clínico, estudiando el historial clínico del paciente y realizando diversas pruebas y tests neuropsicológicos, así como estudios de laboratorio (Miraglia, 2017). Únicamente se puede confirmar la EA con un estudio histológico de muestras cerebrales (Blennow, 2006; Rossor, 2001). Es por ello, que la búsqueda de potenciales biomarcadores es uno de los aspectos hacia los que se han dirigido numerosos estudios para incrementar la precisión en el diagnóstico (Poza, 2008; Sabbagh, 2017).

A pesar de la existencia de varios enfoques diferentes para abordar el tratamiento de la enfermedad, todos ellos residen en la base de un diagnóstico precoz y preciso y basado en la neurofisiología de la enfermedad (Poza, 2008). Conocer las alteraciones que subyacen a la enfermedad permiten generar tratamientos enfocados en reducir los síntomas de la enfermedad.

1.2. Procesado de señales biomédicas

Este Trabajo de Fin de Grado, tal y como veremos posteriormente, se basa en el análisis de registros de electroencefalograma (EEG). Un EEG registra los campos eléctricos generados por la actividad neuronal del cerebro. En definitiva, aparece el concepto de señal, señal eléctrica, y concretamente, señales biomédicas. Estas últimas hacen referencia a aquellas generadas por un sistema biológico y que se emplean con el objetivo de diagnosticar, tratar o prevenir (Poza, 2008).

Tras lo comentado en el párrafo anterior, la necesidad de analizar esas señales biomédicas se hace evidente. La forma habitual de trabajar con las mismas era mediante inspección visual por parte de los médicos. Este método carecía de la precisión suficiente y dependía en gran medida de la experiencia del profesional que trabajara con las mismas (Martí, 1988). Debido a esto, se buscó automatizar el análisis de estas señales y se acabaron aplicando técnicas de procesamiento de señal para poder extraer características relevantes de las mismas (Martí, 1988). De esta forma el procesamiento de las señales biomédicas adquirió una importancia fundamental.

En el procesamiento de señales biomédicas, se pueden distinguir tres etapas fundamentales (Poza, 2008):

1. Registro de las señales

Dentro de esta se pueden distinguir a su vez tres pasos fundamentales:

- a. Detección, muestreo, cuantificación y digitalización.
- b. Preprocesado para reducir la presencia de interferencias.
- c. Almacenamiento y/o transmisión de la señal transmitida.

2. Procesado

A su vez dividido en:

- a. Segmentación
- b. Filtrado y/o transformación
- c. Búsqueda de los patrones que se quieren detectar

3. Clasificación

Estructurada en:

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

1.3. Medidas de conectividad. Teoría de grafos y medidas de redes complejas.

Las técnicas de mapeo de la actividad cerebral que se emplean en la actualidad producen enormes conjuntos de datos de conectividad anatómica y funcional. Caracterizar esta gran cantidad de datos ha dado lugar a la necesidad de una nueva forma de estudiar estos complejos sistemas, el análisis de redes

complejas. Esta perspectiva de análisis está íntimamente relacionada con la teoría de grafos, es decir, el análisis matemático de las redes (Rubinov & Sporns, 2010).

Cuando hablamos de red, hacemos referencia a una representación matemática de un sistema complejo, en nuestro caso el cerebro. La red se define en base a una serie de nodos, que habitualmente representan zonas cerebrales, y una serie de vértices, las conexiones entre estas, ya sean de tipo anatómico, funcional o efectivo (Rubinov & Sporns, 2010).

Las medidas de conectividad funcional entre las diferentes regiones cerebrales reflejan las correlaciones temporales existentes y pueden aparecer entre regiones no conectadas físicamente entre sí (Zhou, 2006). En función de la medida escogida, las conexiones reflejarán interacciones lineales o no lineales, así como interacciones en escalas de tiempo diferentes (Friston, 2003). Definir las conexiones anatómicas y funcionales en la misma región cerebral permite explorar las relaciones entre la conectividad estructural y funcional (Bassett, D.S., *et ál*, 2006; Hagmann, 2008; Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, O., *et ál*, 2004) y comparar las topologías de red de diferentes sujetos (Honey, 2007; Zhou, 2006).

El análisis de redes complejas en este ámbito es fundamental, ya que permite caracterizar las redes neuronales con un reducido número de medidas. Estas contemplan diferentes aspectos como la integración, la segregación, la centralidad, etc. Gracias a ello, se consigue una caracterización completa de las redes en cuestión, lo que permite cuantificar la importancia de ciertas regiones cerebrales en nuestro caso, caracterizar patrones de las conexiones anatómicas locales, o medir la resiliencia de una zona concreta. Todas ellas en su conjunto, dan lugar a una visión más global de la red (Rubinov & Sporns, 2010).

1.4. Hipótesis

La enfermedad de Alzheimer, a medida que avanza da lugar a una serie de cambios neurofisiológicos. Estos cambios provocan alteraciones en la actividad eléctrica del cerebro y en consecuencia en los campos eléctricos registrados por medio de la electroencefalografía. De manera simplificada se pueden observar tres etapas en la evolución de la enfermedad: fase asintomática o de control, etapa con DCL y fase con demencia por EA.

Dado que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de carácter neurodegenerativo, **los cambios producidos entre las diferentes fases de la enfermedad se deberían reflejar en alteraciones en la actividad EEG, que podrían ser simulados mediante diversos modelos computacionales que recrearan las alteraciones observadas en la red neuronal funcional.**

1.5. Objetivos

El objetivo fundamental de este Trabajo de Fin de Grado es **identificar los mecanismos de neurodegeneración que mejor describen cada una de las transiciones de la enfermedad de Alzheimer, a partir de registros EEG.**

Para alcanzar el objetivo comentado se plantean, previamente, los siguientes objetivos:

- a. Familiarizarse con la EA, así como con la técnica de EEG y las propiedades de las señales electromagnéticas cerebrales.
- b. Revisar los aspectos necesarios de procesado de señales biomédicas, concretamente señales neurales: métodos de conectividad y parámetros de redes complejas.
- c. Revisar los estudios previos en los que se ha aplicado modelado de red en Alzheimer u otras patologías.
- d. Calcular y analizar las matrices de conectividad funcional y diversos parámetros de red para dos bases de datos diferentes.
- e. Definir e implementar en MATLAB® los escenarios de neurodegeneración a simular.
- f. Analizar los resultados obtenidos y contrastarlos con las dos bases de datos disponibles.
- g. Extraer conclusiones adecuadas, publicar los resultados diferenciales de este trabajo y plantear la posibilidad de extender esta metodología a otras enfermedades neurodegenerativas.

1.6. Descripción de la memoria

En este apartado se realiza una descripción de la estructura de este Trabajo de Fin de Grado. Se divide en ocho capítulos, de los cuales, salvo del presente por tratarse del capítulo introductorio, se realizará un breve comentario a continuación.

- **Capítulo 2: La enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se profundizará en el origen de la EA, así como en aquellos aspectos que la diferencian de otros tipos de demencia y de otras enfermedades con características neurodegenerativas. Se tratarán también los síntomas y trastornos habituales en la misma, así como los métodos de diagnóstico que se emplean en la actualidad.
- **Capítulo 3: Electroencefalografía.** Este capítulo está destinado íntegramente a analizar la técnica de la electroencefalografía. Se comentan sus orígenes, así como su evolución histórica, hasta llegar a la técnica que se emplea en la actualidad. Se tratará el preprocesado previo realizado a los registros EEG, así como aspectos clave que han determinado el descarte de ciertos artefactos y la selección de bandas de frecuencia de la actividad

cerebral. Finalmente, se mencionan las alteraciones en el EEG provocadas por el DCL y por la EA.

- **Capítulo 4: Materiales y métodos.** En este capítulo se analizan en detalle las dos bases de datos empleadas en el análisis. Se comentan también los motivos que han llevado a escoger una medida de conectividad de entre las disponibles y se explicará brevemente en qué consiste cada una de ellas. En relación con las matrices de conectividad y con su caracterización, se introducen los parámetros de Teoría de Grafos y se justifica la elección de los mismos. Por último, se describen los modelos de neurodegeneración empleados.
- **Capítulo 5: Resultados.** Este capítulo se dedica a la exposición de los resultados obtenidos. Se analizan los resultados en cada una de las dos bases de datos de sujetos, enfatizando en las transiciones entre las diferentes etapas de la enfermedad. Finalmente se analizan de forma global ambas bases de datos y se comparan los resultados obtenidos en ellas.
- **Capítulo 6: Discusión y limitaciones.** En este capítulo se plantean las implicaciones en diferentes ámbitos de los resultados obtenidos. Se comparan, en el caso de que existan, con los obtenidos en estudios previos. Además, se comentan las posibles limitaciones identificadas.
- **Capítulo 7: Conclusiones y líneas futuras.** Para finalizar, en este capítulo se enfatizan los aspectos más importantes a los que ha llevado este trabajo. Se comentan también las posibles líneas futuras de trabajo.
- **Bibliografía.** Contiene las referencias bibliográficas consultadas en este trabajo.

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1. Introducción.....- 9 -
2.2. Síntomas y trastornos asociados.....- 9 -
2.3. Diagnóstico..... - 10-

2.1. Introducción

Alois Alzheimer realizó en 1906 la primera descripción de la enfermedad de Alzheimer. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da lugar a alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Cummings, 2004; Poza, 2008). Es una de las formas de demencia más comunes en el mundo occidental debido al aumento de la esperanza de vida y, en consecuencia, del porcentaje de población de edad avanzada. Y es que la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumenta de forma exponencial con la edad, llegando a valores superiores al 40% para ancianos mayores de 85 años (Ferri, 2005; Prince, 2015).

La enfermedad, a medida que avanza, origina un deterioro en la mayor parte de las funciones cerebrales. Inicialmente, la memoria se ve deteriorada; los pacientes en este estadio tienen dificultades para almacenar nueva información. En etapas posteriores, las zonas cerebrales encargadas del lenguaje y del razonamiento son atacadas. Surgen alteraciones en la comunicación, en la percepción, etc., llegando finalmente a una atrofia global del cerebro que conlleva la incapacidad completa del enfermo (Poza, 2008).

Las primeras alteraciones a nivel neurofisiológico pueden aparecer hasta 30 años antes de que los primeros efectos clínicos se hagan evidentes (Poza, 2008), principalmente la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Esto, provoca un deterioro en las sinapsis y una interrupción del transporte intracelular y en consecuencia la muerte neuronal. Por esto una detección precoz es fundamental de cara a aplicar correctamente los tratamientos existentes (Cummings, 2004; Poza, 2008).

Multitud de factores son determinantes en la aparición y desarrollo de esta enfermedad. Desde las enfermedades coronarias, la hipercolesterolemia, el tabaco, la diabetes, el factor genético, etc. hasta el traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, tal y como se ha comentado, el factor más importante es la edad, más aún en la sociedad occidental (Baumgart, 2015; Poza, 2008).

En este capítulo analizaremos los síntomas asociados a la EA, así como los tratamientos que se aplican en la actualidad.

2.2. Síntomas y trastornos asociados

A la hora de abordar los efectos de la EA, podemos dividir los mismos en dos grandes grupos: las características clínicas y las alteraciones a nivel funcional y estructural (Poza, 2008). Vamos a analizar ambos grupos de forma detallada en las tres etapas que se pueden distinguir en la evolución de la enfermedad.

Inicialmente se produce el deterioro cognitivo leve debido a la EA. Este estadio se caracteriza por ciertos déficits cognitivos que se pueden diferenciar de aquellos provocados por el envejecimiento normal (Cummings, 2004; Poza, 2008), déficits originados por la acumulación de placas seniles y ovillos neurofibrilares a

partir un umbral determinado. Es en los lóbulos temporal y límbico donde esta acumulación es más destacada y está directamente relacionada con la muerte neuronal y la degeneración de las sinapsis (Cummings, 2004). El almacenamiento de nueva información se ve afectado, produciendo trastornos de la memoria de tipo amnésico (Blennow, K., *et ál*, 2006; Cummings, 2004). Es importante destacar que el DCL puede ser clasificado como amnésico y no amnésico. En ambos casos se puede distinguir entre dominio único y dominio múltiple en función de que presente alteraciones en uno o en varios dominios cognitivos, respectivamente (Sánchez, 2007). Es en el caso del DCL amnésico cuando la memoria se ve afectada.

A continuación, el lenguaje y el razonamiento se ven afectados, con dificultad para nombrar los objetos y para construir frases con cierta complejidad gramatical. Esto se conoce como apraxia. La comprensión del lenguaje también se ve alterada y, junto a lo anterior, conlleva trastornos en la comunicación, llegando a impedir comunicaciones fluidas y comprensibles (Poza, 2008). En el ámbito de la memoria, surgen dificultades para recordar así como para almacenar nuevos acontecimientos, dando lugar a amnesia retrógrada y amnesia anterógrada, respectivamente (Poza, 2008). En esta etapa la acumulación de placas seniles y de ovillos neurofibrilares aumenta. Se ha demostrado cierta relación entre esta acumulación y la severidad de la demencia (Blennow, 2006). Es habitual observar cambios en la personalidad así como casos de depresión en esta etapa (Poza, 2008).

Por último, en la tercera etapa, los problemas motores adquieren una importancia fundamental; se produce apraxia. La dificultad para reconocer objetos es frecuente. La planificación y la ejecución, así como el tiempo de reacción, se ven afectados de forma considerable. Trastornos rectales, incontinencia, alteraciones en los sentidos del olfato y del gusto se suman a lo anterior. En esta etapa el cerebro se atrofia de forma global llegando a que el enfermo padezca una incapacidad completa (Cummings, 2004; Poza, 2008).

2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la EA es complejo y su base radica en descartar otros tipos de demencia. En la práctica clínica habitual se habla de diagnóstico clínico ya que se emplea como base fundamental el historial del paciente (Knopman, 2001). Este se complementa con pruebas de diferente tipo y tests neuropsicológicos, fundamentalmente (Poza, 2008). El más importante de ellos y más empleado en este diagnóstico clínico es MMSE (*Mini-Mental Score Examination*). Consiste en una serie de preguntas sobre aspectos cotidianos, como el nombre, la fecha y la hora, reconocer ciertos objetos, etc.

Las técnicas de neuroimagen se usan como complemento y, principalmente para apoyar ese diagnóstico diferencial y permitir descartar otros tipos de demencia, así como signos derivados de un envejecimiento normal (Poza, 2008). La única forma de confirmar la enfermedad de Alzheimer y catalogarla como definitiva, es tomando una muestra del cerebro del paciente y realizando un análisis de la misma para

detectar la presencia de los cambios a nivel microscópico comentados en el apartado anterior (Poza, 2008; Sabbagh, 2017).

Teniendo en cuenta lo anterior, la búsqueda de nuevas formas de diagnóstico es necesaria. Definir la EA de forma biológica es fundamental para conseguir comprender mejor la misma y, en consecuencia, conseguir un diagnóstico precoz y más preciso. Esta definición biológica se basa en el empleo de biomarcadores y se justifica teniendo en cuenta que se puede ver la EA como un continuo, perfectamente alineado con la evolución de los niveles de algunos de estos valores biológicos (Clifford, 2018). Biomarcadores que permitirán una mejora en el diagnóstico, así como una caracterización de la enfermedad durante toda su evolución. Se puede establecer una clasificación de los mismos en tres grupos: biomarcadores de placas A β (A), biomarcadores de la proteína tau fosforilada (T) y biomarcadores asociados con la neurodegeneración o con lesiones neuronales (N) (Clifford, 2018). Evaluar los cambios asociados con la enfermedad de Alzheimer en base a estos biomarcadores permite dar un diagnóstico de la misma según la tabla que observamos a continuación (Clifford, 2018).

| | | Estado cognitivo | | |
|---------------|--|---|--|---|
| | | Cognitivamente sano | DCL | Demencia |
| Biomarcadores | A ⁻ T ⁻ (N) ⁻ | Biomarcadores de EA normales, cognitivamente sano | Biomarcadores de EA normales con DCL | Biomarcadores de EA normales con demencia |
| | A ⁺ T ⁺ (N) ⁻ | Cambios patológicos preclínicos asociados a la EA | Cambios patológicos asociados a la EA, con DCL | Cambios patológicos asociados a la EA, con demencia |
| | A ⁺ T ⁺ (N) ⁺ | Estado de EA preclínico | EA con DCL (EA prodrómico) | EA con demencia |
| | A ⁺ T ⁻ (N) ⁺ | Cambios patológicos asociados y no asociados a la EA, cognitivamente sano | Cambios patológicos asociados y no asociados a la EA con DCL | Cambios patológicos asociados y no asociados a la EA con demencia |
| | A ⁻ T ⁺ (N) ⁻ | Sin cambios patológicos asociados a la EA, cognitivamente sano | Sin cambios patológicos asociados a la EA, con DCL | Sin cambios patológicos asociados a la EA, con demencia |
| | A ⁻ T ⁻ (N) ⁺ | | | |
| | A ⁻ T ⁺ (N) ⁺ | | | |

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la demencia debida a EA. A es el biomarcador de placas A β , T el biomarcador de proteína tau fosforilada y N el biomarcador asociado con neurodegeneración o lesiones neuronales. Un + o un - denotan la presencia o no del biomarcador, respectivamente (Clifford et ál, 2018).

A pesar de ser los biomarcadores anteriores los más utilizados, existen otros que pueden dar información sobre enfermedades cerebrovasculares y que permitan descartar otras patologías no relacionadas con la EA. Para obtener los mismos se pueden emplear las técnicas de neuroimagen que hemos comentado anteriormente: MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), PET (*Positron Emission Tomography*), etc. (Clifford, 2018).

En definitiva, el empleo de los nuevos métodos neurofisiológicos y de neuroimagen pueden ser clave para establecer un diagnóstico más preciso y precoz (Babiloni, 2016; Jeong, D.H. *et ál*, 2015; Stam, 2009). A pesar de esto, la aplicación en la práctica clínica habitual de estas técnicas comentadas es limitada; si bien es cierto que su uso está aumentando, ya que se empiezan a incluir dentro de las herramientas de diagnóstico recomendadas por organizaciones como la *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Clifford, 2018; Dubois, 2016).

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

| | |
|---|--------|
| 3.1. Introducción..... | - 15 - |
| 3.2. Evolución histórica de la electroencefalografía | - 15 - |
| 3.3. Neurofisiología del electroencefalograma | - 16 - |
| 3.4. Registros electroencefalográficos..... | - 18 - |
| 3.5. Alteraciones en el electroencefalograma a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer | - 19 - |

3.1. Introducción

El electroencefalograma es una de las técnicas no invasivas más útiles para registrar la actividad neurofisiológica del cerebro. Poder registrar y analizar la misma es de vital importancia para relacionarla con las funciones cognitivas y los deterioros en la actividad cerebral debidos a diferentes patologías (Cohen, 2017).

El EEG registra los campos eléctricos cerebrales mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Estos campos eléctricos son el resultado de las señales electroquímicas que pasan de una neurona a otra durante la sinapsis neuronal (Cohen, 2017; Gil-Nagel, 2001). Se trata de señales muy débiles, casi imperceptibles, pero cuando se producen de forma simultánea y en fase, los campos eléctricos generados son lo suficientemente potentes como para ser registrados desde el exterior de la cabeza (Cohen, 2017). La clave, por lo tanto, radica en esos microcircuitos neuronales producidos durante las sinapsis y que son los responsables de las variaciones temporales/espaciales/espectrales debidas a los procesos cognitivos y que se pueden observar en el EEG. Conseguir un mapeo uno a uno entre esas variaciones observadas en el EEG y los microcircuitos es de vital importancia. En la realidad, ese mapeo es uno a varios, es decir, varios de estos microcircuitos son los que dan lugar a las diferentes variaciones en el EEG. Esto se debe a que el EEG, tal y como se ha comentado, solo registra los eventos producidos por poblaciones alineadas, es decir, eventos sincrónicos de mayor escala que los originados por uno de esos microcircuitos neuronales (Cohen, 2017).

Aspectos como la resolución temporal, el coste o la accesibilidad son claves a la hora de entender por qué el EEG es una técnica muy extendida tanto en entornos clínicos como de investigación (Babiloni, 2009). Presenta una resolución temporal del orden de milisegundos, frente a la resolución temporal en la escala de segundos característica de las técnicas de neuroimagen (Vu, 2017). Como es de esperar, también tiene ciertos inconvenientes. Los principales, con respecto las técnicas de neuroimagen son: la resolución espacial, la influencia del ruido y la dependencia de las señales registradas de la referencia escogida (Song, 2015).

3.2. Evolución histórica de la electroencefalografía

A pesar de que la inquietud y la curiosidad por la actividad eléctrica data de los siglos XVIII y XIX, cuando se realizaron pruebas en animales, el primer estudio de la actividad eléctrica cerebral en humanos se realizó en 1870 por Fritsch y Hitzig. Estos médicos alemanes realizaron el proceso inverso a lo que es hoy en día la electroencefalografía: estimularon ciertas zonas cerebrales con corrientes eléctricas y observaron que esos estímulos provocaban ciertas reacciones (Guevara Pérez, 2010). Sin embargo, el primer registro EEG se atribuye al psiquiatra Hans Berger, que en 1924 registró la actividad cerebral de su hijo de 17 años a través de una trepanación en el cráneo y empleando para ello un galvanómetro de cuerda. Las investigaciones que realizó, publicadas años más tarde, eran capaces de caracterizar las ondas cerebrales asociadas al estado de reposo y a ciertas tareas intelectuales.

Encontró también que la actividad cerebral cesaba alrededor de un tumor, lo que daría lugar, posteriormente al empleo de la misma para caracterizar ciertas patologías y para distinguir unas de otras (Kaplan, 2011).

Desde que Berger realizará con ese galvanómetro de cuerda el primer EEG, ha habido innumerables avances en la electrónica permitiendo mejorar el registro de la actividad eléctrica cerebral, así como el análisis de las señales derivadas del mismo (Guevara Pérez, 2010). En la actualidad es posible incluso realizar un registro EEG con un casco inalámbrico, lo que refleja la sencillez asociada a esta técnica y justifica la aplicación de la misma en la práctica clínica habitual. Extender su uso para diagnosticar patologías como la EA radica en ser capaces de observar las alteraciones que esta enfermedad provoca en la actividad cerebral registrada.

3.3. Neurofisiología del electroencefalograma

Tal y como se ha comentado, la actividad eléctrica registrada en el EEG procede de corrientes extracelulares que reflejan la suma de los potenciales postsinápticos en miles de millones de neuronas piramidales sincronizadas. Sin embargo, no toda esa actividad eléctrica procede de estas corrientes. Hay que tener en cuenta también otras contribuciones de menor importancia como corrientes pasivas, fuentes monopolares, etc. Estas no son tan relevantes a nivel del EEG dado que este refleja la actividad en una escala espacial mayor, pero sí que es posible observar de forma más concreta su contribución en los LPF (*Local Field Potential*), una forma de registro donde el EEG se toma cerca de los generadores neuronales (Cohen, 2017).

A pesar de que en el párrafo anterior se ha establecido el origen de esa actividad eléctrica, esto no aclara las variaciones espaciales, espectrales y temporales que se observan en un registro de EEG: acoplamiento de frecuencias, componentes relacionadas directamente con los ERP (*Event Related Potential*), etc. Estos últimos hacen referencia a cómo reacciona el cerebro ante diferentes estímulos, en definitiva, a la caracterización de potenciales relacionados con estos estímulos. En nuestro caso, y como comentaremos posteriormente, estos no son de interés ya que todos los registros de EEG han sido realizados a sujetos con los ojos cerrados y en estado de reposo. Las variaciones comentadas reflejan el comportamiento de los microcircuitos y son de especial interés para poder explicar el contenido de la señal de EEG, en definitiva para poder comprender mejor la electrofisiología asociada a las tareas cognitivas y al funcionamiento del cerebro (Cohen, 2017).

Hay que tener en cuenta que todas las dinámicas asociadas a los microcircuitos, y que se reflejan en el EEG, no se han estudiado en profundidad quedando aún muchos aspectos por abordar (Cohen, 2017). A pesar de esto, algunas de ellas sí que se han caracterizado, como la existencia de una relación no lineal entre la integración espacial y la potencia del EEG (Snyder, 2015) o que la potencia del LPF y la sincronización entre los electrodos hacen contribuciones

estadísticamente independientes a la potencia del EEG (Musall, 2014). La presencia de diferentes generadores de oscilaciones alfa (Wang, X.J., 2010) o la relación entre las oscilaciones gamma y las correlaciones temporales y los LPF (Cardin, 2012) son ejemplos que indican que si que ha habido algunos avances considerables a la hora de asociar las dinámicas del EEG con las correspondientes de los microcircuitos neuronales (Cohen, 2017).

La clave para conseguir comprender las dinámicas mencionadas se basa en una intersección entre los datos del EEG, así como las teorías cognitivas del ámbito de la neurociencia, con toda la neurobiología subyacente (Cohen, 2017).

3.3.1. Ritmos cerebrales

En el apartado anterior se ha de oscilaciones alfa y oscilaciones gamma. Se trata de dos de los cinco ritmos cerebrales existentes, tal y como podemos observar en la Figura 1. Por ritmos cerebrales entendemos la actividad oscilatoria cerebral limitada a cierto rango de frecuencias y originada por diferentes condiciones cognitivas. Se detalla a continuación cada uno de ellos, ordenados de rangos bajos de frecuencias a rangos altos (Bachiller, 2012; Guevara Pérez, 2010):

1. Ondas delta. Con una frecuencia inferior a 4 Hz son las ondas con mayor amplitud. Localizadas en las zonas frontal y parieto – occipital, están asociadas al sueño profundo y a respiraciones forzadas.
2. Ondas zeta. En función de la edad se localizan en una zona u otra. En niños aparecen especialmente en las regiones temporal y parietal, mientras que en adultos en la región occipital. Sus frecuencias características están en el rango de los 4 – 8 Hz y se asocian al estado de reposo y a las primeras fases del sueño.
3. Ondas alfa. Con frecuencias en torno a los 8 – 13 Hz son las más importantes en estado de reposo con los ojos cerrados en adultos.
4. Ondas beta. Concentradas principalmente en las regiones frontal y fronto – polar. Asociadas principalmente con la actividad del sistema nervioso central, ocupan frecuencias del rango de los 13 – 30 Hz.
5. Ondas gamma. Oscilan entre 30 y 100 Hz. Aparecen principalmente en las zonas frontal y central como consecuencia de pensamientos abstractos o con una gran cantidad de información a procesar.

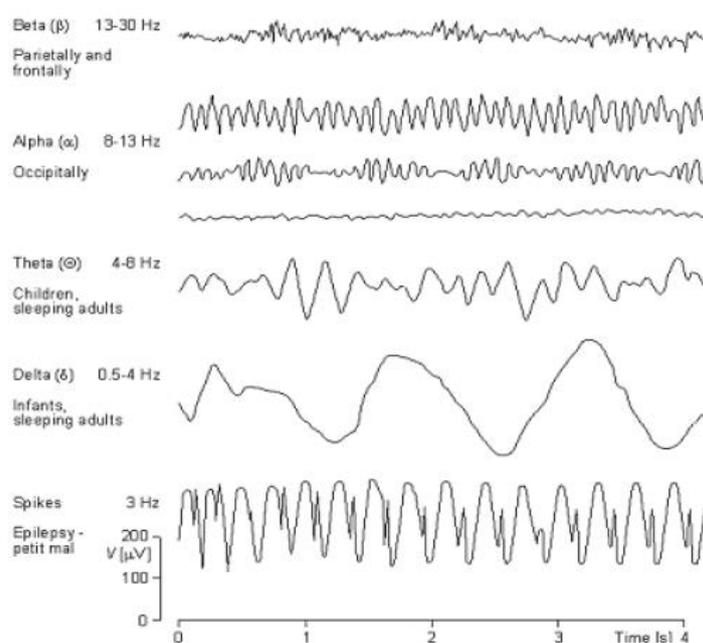


Figura 1. Ritmos cerebrales (Bachiller, 2012).

3.4. Registros electroencefalográficos

Como ya se ha comentado en varias ocasiones a lo largo de esta memoria, el trabajo realizado se basa en registros EEG. Es, en consecuencia, fundamental caracterizar los mismos.

El registro de las señales EEG está afectado de forma considerable por varios aspectos. Entre ellos cabe destacar el número de electrodos empleado para el registro. Este número afecta, tal y como comentábamos al inicio de este capítulo, en la resolución espacial del EEG. A mayor número de electrodos, mayor será la resolución, con la desventaja de que de que la carga asociada al procesamiento será también mayor dado que el número de canales se incrementa (cada uno de los electrodos constituye un canal). Un valor habitual de canales o número de electrodos es 19, número empleado en los registros en los que se ha basado este trabajo (Gil-Nagel, 2001; Song, 2015). La posición de los electrodos es también un aspecto con una influencia considerable. En la Figura 2, aparece representado el sistema internacional 10 – 20, uno de los más empleados y que se creó para intentar unificar la forma de colocar los electrodos. El último aspecto a tener en cuenta es electrodos de referencia. Como ya se ha mencionado, todas las medidas tienen un carácter diferencial, lo que implica que la elección de la referencia sea fundamental. En función de que se tome como referencia un electrodo común para todas las medidas, o bien esta se escoja entre cada par de electrodos, hablamos de registro monopolar o bipolar, respectivamente (Gil-Nagel, 2001).

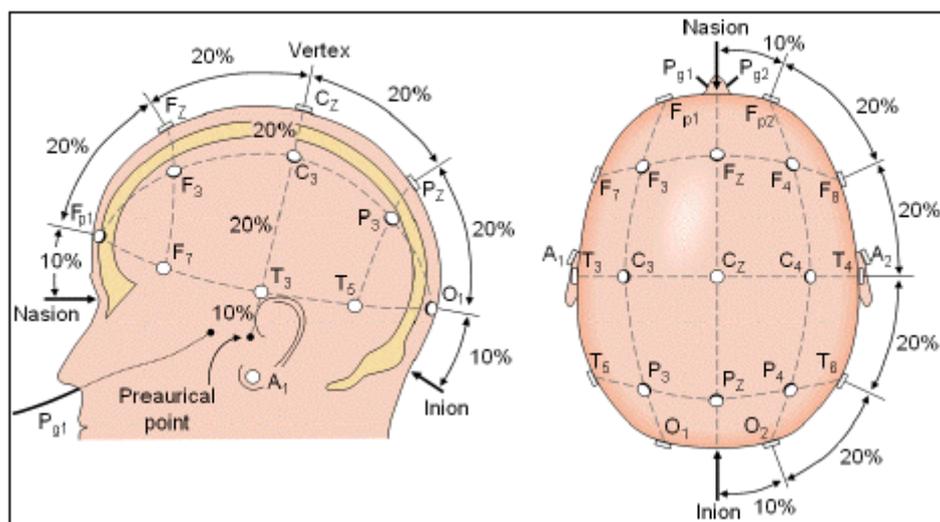


Figura 2. Colocación de los electrodos según el sistema internacional 10 – 20. F, frontal; C, central; P, parietal; T, temporal; O, occipital; A, auricular. El subíndice indica: lado derecho de la cabeza, número par; lado izquierdo de la cabeza, número impar; z, línea central (Nono-Olivas et ál.,2010).

3.5. Alteraciones en el electroencefalograma a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer

La EA, así como su estado previo, el DCL, producen alteraciones en los ritmos cerebrales (Cummings, 2004). Los tres efectos fundamentales son los siguientes: lentificación del espectro, desconexión entre las diferentes áreas del cerebro y pérdida de complejidad de la señal (Dauwels, 2011).

De las tres alteraciones comentadas antes, la lentificación del espectro es una de las más características. Existe una relación directa entre el grado de lentificación, el espectro se desplaza a frecuencias más bajas, y la severidad de la demencia debida a EA, lo que se refleja en el MMSE que comentamos en el primer capítulo (Babiloni, 2013; Dauwels, 2011).

La desconexión progresiva se refiere fundamentalmente a la disminución de las conexiones de larga distancia. Lo que se justifica debido a que las alteraciones a nivel microscópico (placas seniles y ovillos neurofibrilares), afectan en mayor medida a las sinapsis asociadas con los enlaces largos (Liu, 2014). De estos aspectos derivan variedad de estudios con el objetivo de asociar las alteraciones en la EA con las medidas de conectividad y las medidas de redes complejas (Jeong , J., 2004; Liu, 2014). Se han demostrado disminuciones en la coherencia con la aparición de la demencia debida a EA (Wang , R. et ál, 2015). Además de disminuciones de la conectividad en la banda alfa y aumentos en las bandas delta, beta y gamma (Vecchio, 2017). La pérdida de conexiones cerebrales asociada a la EA se refleja con la disminución de parámetros de la teoría de grafos: la modularidad y el coeficiente de agrupamiento especialmente (Brier, 2014). Asimismo, es importante distinguir las alteraciones provocadas por la enfermedad, de las alteraciones que suceden debido al envejecimiento normal. A medida que el cerebro madura, se observan

incrementos en el coeficiente de agrupamiento y en la longitud de camino, lo que refleja claramente como la red evoluciona de una estructura aleatoria a una mucho más organizada (Miraglia, 2017). Una vez que el cerebro comienza a envejecer, esta tendencia se revierte, observando valores de la longitud de camino menores a medida que la edad se incrementa, especialmente en las frecuencias bajas de la banda alfa (Miraglia, 2017); sin embargo, en enfermos de Alzheimer, se observa a la perfección como esa longitud característica de las rutas, es menor que en personas sanas de la misma edad (Miraglia, 2017). En definitiva, el envejecimiento da lugar a una pérdida de estructura de la red, un proceso progresivo de desconexión, que no se debe confundir con las alteraciones características más pronunciadas de la EA (Miraglia, 2017).

Por último, la pérdida de complejidad está relacionada con la lentificación del espectro (Simons, 2015). El estudio de la complejidad de la señal se realiza especialmente mediante medidas que informan de la cantidad de información que contiene la señal, como son la entropía y la complejidad. La complejidad de Lempel - Ziv decrece a medida que la demencia avanza (Simons, 2015). Esta disminución es especialmente relevante en la banda alfa, mientras que en la banda zeta se observa un aumento (Dauwels, 2011). Medidas de entropía espectral y auto - información mutua reflejan también esta pérdida de complejidad, directamente asociada también con un puntuación menor en el MMSE (Coronel, 2017).

Todo lo anterior indica de forma clara el potencial del EEG para ser considerado en la práctica clínica habitual como una prueba fundamental. No solo puede ser útil para descartar otras patologías que puedan provocar demencia, sino que también para dar pistas relevantes en cuanto a la caracterización de la demencia debida a EA.

MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Introducción - 23 -
4.2. Descripción de las bases de datos..... - 23 -
4.3. Medidas de conectividad..... - 28 -
4.4. Parámetros de teoría de grafos..... - 31 -
4.5. Modelado de las alteraciones de la red funcional..... - 33 -

4.1. Introducción

En primer lugar, en este capítulo, se van a describir las dos bases de datos con las que se ha trabajado. Se caracterizan ambas con los datos socio - demográficos, clínicos y neurofisiológicos. Conocer de forma detallada las bases de datos es muy importante para una correcta interpretación de los resultados. A continuación, se describirán la medida de conectividad funcional utilizada. Se comentará brevemente y se justificará su uso. A partir de la caracterización de la red neuronal funcional obtenida gracias a la medida de conectividad empleada, se extraen varios parámetros para describir las propiedades de la red. Estos se explican en el siguiente apartado. Por último, se describen los modelos computacionales de neurodegeneración que se han aplicado.

4.2. Descripción de las bases de datos

En este trabajo se han empleado dos bases de datos de sujetos diferentes. Inicialmente, se describen cada una de ellas por separado y, posteriormente los aspectos que son comunes a ambas.

4.2.1. Base de datos del Hospital Universitario Río Hortega

Se trata de una base de datos de sujetos registrada en su totalidad con pacientes del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Todos los pacientes con capacidad para tomar decisiones dieron su consentimiento expreso para participar en este estudio. En el caso de aquellos incapacitados para hacerlo, se recibió el consentimiento de alguno de sus familiares.

Está formada por un total de 196 sujetos. Estos se pueden dividir en tres grupos: 45 sujetos de control, 69 pacientes con DCL y 82 pacientes con EA. Se trata de una base de datos analizada desde hace varios años y en constante actualización. Esto ha permitido observar la trayectoria longitudinal de varios sujetos diagnosticados con DCL, lo cual ha servido para conocer si una parte de ellos han evolucionado o no a pacientes con EA. En consecuencia, podemos realizar una subdivisión del grupo de sujetos diagnosticados con DCL como sigue: 19 sujetos que fueron diagnosticados posteriormente con la EA, 23 sujetos que no progresaron y 27 de los que todavía no se dispone de datos acerca de su evolución. En el grupo de pacientes con EA, se puede realizar también una subdivisión en función de la severidad de la demencia que padecen. Esto da lugar a dos grupos: 50 pacientes con EA leve y 32 con EA moderado.

Los datos sociodemográficos (media [desviación típica]) de esta base de datos se pueden consultar en detalle en la Tabla 2.

| DATOS | GRUPOS | | |
|---------------------|--------------|---------------|--------------|
| | Pacientes EA | Pacientes DCL | Controles |
| Número sujetos | 82 | 69 | 45 |
| Edad (m[SD]) (años) | 80.21 [5.52] | 75.73 [6.75] | 76.30 [7.21] |
| MMSE (m[SD]) | 20.51 [4.08] | 27.38 [1.48] | 28.86 [1.15] |

Tabla 2. Datos sociodemográficos de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. H: hombre; M: mujer. m: media; SD: desviación estándar.

4.2.2. Base de datos del proyecto POCTEP

En este caso, es una base de datos registrada de forma conjunta en hospitales portugueses y españoles, en el marco del proyecto europeo financiado a través del Programa Interreg V – A España – Portugal (POCTEP) 2014 – 2020: “Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer”. Todos los sujetos que integran la base de datos y, en caso de incapacidad sus familiares, mostraron su consentimiento expreso a participar en este estudio.

Está formada por un total de 251 sujetos, de los cuales 10 fueron descartados dado que el registro del EEG disponía de una actividad libre de artefactos y adecuada para el procesado inferior a 10 segundos (únicamente dos épocas de 5 segundos estaban libres de los mismos). Los 241 sujetos restantes se pueden dividir en los siguientes tres grupos: 51 sujetos de control, 50 pacientes diagnosticados con DCL y 140 enfermos de Alzheimer. En este caso no se dispone de la evolución de los sujetos por lo que no se puede realizar la subdivisión realizada en el caso de Río Hortega para el grupo de sujetos con DCL. Para el grupo de pacientes de EA, sí que podemos realizar la división contando con: 45 pacientes con EA leve, 48 pacientes con EA moderado y 47 pacientes con EA severo.

Los datos sociodemográficos disponibles para esta base de datos (media [desviación típica]) se pueden consultar en la Tabla 3.

| DATOS | GRUPOS | | |
|---------------------|--------------|---------------|--------------|
| | Pacientes EA | Pacientes DCL | Controles |
| Número sujetos | 140 | 50 | 51 |
| Edad (m[SD]) (años) | 80.65 [7.63] | 85.53 [7.25] | 80.14 [7.09] |
| MMSE (m[SD]) | 12.83 [2.91] | 23.33 [2.84] | 28.82 [1.13] |

Tabla 3. Datos sociodemográficos de la base de datos del proyecto POCTEP H: hombre; M: mujer. m: media; MD: mediana; SD: desviación estándar.

4.2.3. Aspectos comunes en ambas bases de datos

Los registros de EEG se realizaron con un electroencefalógrafo de 19 canales, con una disposición de los electrodos según el sistema internacional 10 – 20, tal y como ya hemos comentado previamente. Los sujetos se encontraban en un entorno

sin perturbaciones, en estado de reposo con los ojos cerrados pero despiertos. La frecuencia de muestreo empleada fue de 200 Hz para los registros del Hospital Universitario Río Hortega y 500 Hz para los del proyecto POCTEP. La técnica de referenciado fue la técnica CAR.

Todos los registros experimentaron el mismo preprocesado y posteriormente fueron revisados para mantener únicamente aquellos con un número de épocas no contaminadas por artefactos suficiente para poder realizar el posterior análisis con precisión. En el caso de Río Hortega, no se descartó ningún sujeto debido a este motivo. En el caso de la base de datos del proyecto POCTEP, 10 sujetos fueron descartados, tal y como se comenta en los siguientes subapartados.

El criterio de clasificación de los sujetos empleado es básicamente la puntuación del MMSE. Esto junto con razones de juicio clínico, dan lugar a los siguientes umbrales avalados por la literatura, concretamente por los criterios de clasificación de Reisberg (Reisberg B., 1986): sujetos de control con puntuaciones en el rango 27 - 30; deterioro cognitivo leve para puntuaciones entre 21 y 26; Alzheimer Leve (MIL) entre 21 y 26/28; Alzheimer Moderado (MOD) entre 11 y 20; y, Alzheimer Severo (SEV) entre 0 y 10. Los solapamientos existentes se deben a las razones de juicio clínico comentadas y que, junto con los diagnósticos, se han realizado de acuerdo a las recomendaciones del NIA - AA (Clifford, 2018).

4.2.3.1. Preprocesado

En el primer capítulo se introdujo brevemente el procesado necesario que se aplica a las señales biomédicas. Ahora se va a comentar de forma concreta el preprocesado al que han sido sometidos los registros de EEG que se han empleado en este trabajo.

El registro de la actividad EEG se realizó según el sistema internacional 10 - 20. Para el referenciado, se hizo uso de la técnica de referenciado promedio común (CAR, *Common Average Referencing*). Esta se enmarca dentro de los registros monopolares y permite obtener mejores resultados que los otros tipos de referencias eléctricas existentes (Ludwig, 2009; Maturana-Candelas *et ál*, 2019).

Todos los registros empleados tenían una duración de cinco minutos, mientras los sujetos estaban sentados, con los ojos cerrados y en estado de reposo. Las señales EEG se registraron con unas frecuencias de muestreo de 200 Hz (BBDD del Hospital Universitario Río Hortega) y 500 Hz (BBDD del proyecto POCTEP)

El siguiente procedimiento de preprocesado fue aplicado a todas las señales de manera similar (Maturana-Candelas *et ál*, 2019):

- i. Filtrado digital empleando un filtro paso banda FIR (*Finite Impulse Response*) con ventana de *Hamming* entre 0.4 y 98 Hz. Además, se aplicó un filtro *notch* para eliminar la potencia asociada a la interferencia de 50 Hz.

- ii. Análisis de componentes independientes (ICA, *independent component analysis*) para eliminar los artefactos asociados con los movimientos oculares, musculares y cardiacos.
- iii. Filtrado digital empleando un filtro paso banda FIR con ventana de *Hamming* en la banda de interés: 1 – 70 Hz.
- iv. Selección de las épocas del registro libres de artefactos por medio de inspección visual.

4.2.3.2. Selección de artefactos

La inspección visual realizada en la fase de preprocesado permite identificar en cada registro qué artefactos son adecuados para el análisis y procesado posteriores. Aquellos registros con un número bajo de artefactos adecuados serán descartados para evitar errores asociados con los artefactos procedentes de movimientos oculares, musculares, cardíacos y no de la actividad eléctrica cerebral.

Realizamos este proceso de selección para ambas BBDD: la del Hospital Universitario Río Hortega y la del proyecto Poctep.

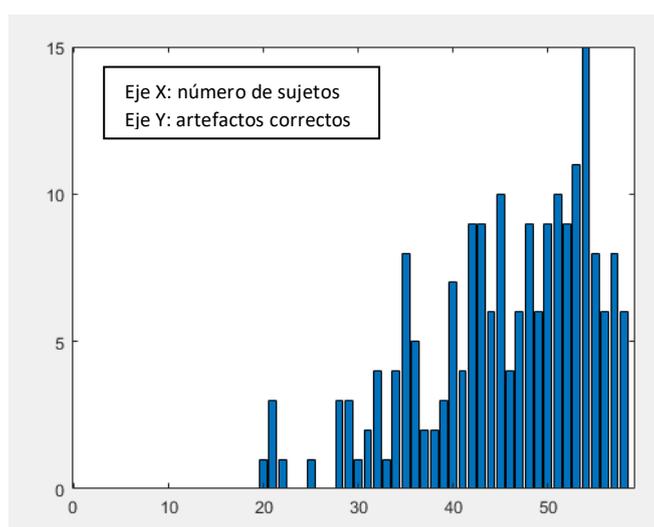


Figura 3. Diagrama de barras para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. En el eje X aparece representado el número de artefactos correctos. Mientras que, en el eje Y el número de sujetos, o número de registros (a cada sujeto se le ha realizado un registro de EEG).

En la Figura 3 se observa el diagrama de barras de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega, donde aparece representado el número de sujetos para cada número de artefactos adecuados. Se puede observar que el menor número de artefactos adecuados es 20, encontrado 2 registros de EEG con este valor. Considerando 20 artefactos adecuados, se obtiene un total 100 segundos de EEG por sujeto. Este número es suficiente para el análisis y procesado que se van a realizar posteriormente. Por lo tanto, no es necesario descartar ninguno de los registros disponibles. Procediendo de forma idéntica para la base de datos de Poctep, observamos la Figura 4. En este caso se observa que existen registros con un número

de artefactos muy bajo. Se descartan todos aquellos cuyo número de artefactos correctos sea menor a 12, dado que, en caso contrario, se trataría de registros EEG de duración inferior a 1 minuto, insuficiente para realizar con precisión el análisis posterior. Se pasa por lo tanto de una base de datos de 251 sujetos a un total de 241, ya que, como se puede observar en la Figura 4, 10 sujetos presentan un número inferior a 12 artefactos correctos.

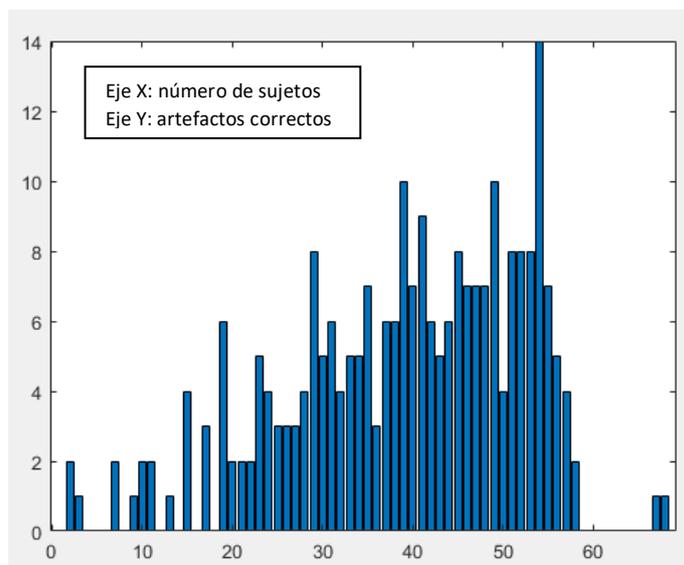


Figura 4. Diagrama de barras para la base de datos del proyecto POCTEP. En el eje X aparece representado el número de artefactos correctos. Mientras que, en el eje Y el número de sujetos, o número de registros (a cada sujeto se le ha realizado un registro de EEG).

4.2.3.3. Bandas consideradas

En el tercer apartado del capítulo anterior, se comentaron los diferentes ritmos cerebrales o bandas de frecuencia características, así como su origen fisiológico. Para reducir la dimensionalidad del problema, este Trabajo de Fin de Grado se centró únicamente en la banda alfa, en base a la importancia de esta banda en los registros con ojos cerrados de humanos adultos, y a los resultados obtenidos en estudios previos para caracterizar la EA.

Existen estudios previos, como el de Stam *et ál.* (2009) en los que se muestra de forma clara que la EA no afecta de la misma forma a todas las regiones cerebrales. En definitiva, la estructura de red se modifica de forma heterogénea. El coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino se reducen de forma significativa en la frecuencias bajas de la banda alfa. Además, en este mismo rango de frecuencias, se puede observar también como la conectividad funcional medida mediante magnetoencefalografía (MEG) experimenta una disminución considerable (Stam, 2009). Aspectos como los comentados, indican una especial relevancia de la banda alfa en la EA.

Por lo tanto, en base a los aspectos previamente comentados, el análisis realizado se centró únicamente en la banda alfa. Lógicamente, un aspecto a tener en

cuenta en futuros estudios es la extensión de todo el modelado realizado al resto de bandas de frecuencia.

4.4. Medida de conectividad

Los valores de conectividad pueden representar tres tipos diferentes: anatómica, funcional o efectiva. La primera de ellas, la anatómica, se corresponde a los tramos de materia blanca existentes entre las diferentes zonas cerebrales. Con respecto a la funcional, indica las magnitudes de la correlación temporal en la actividad cerebral y destacará especialmente entre las regiones anatómicas no conectadas. Por último, la efectiva, representa influencias causales o no causales entre dos regiones y se suele estimar en función de las perturbaciones observadas. Este estudio se ha centrado en la conectividad funcional, ya que el objetivo es analizar la correlación entre las señales eléctricas registradas entre cada par de electrodos (Rubinov & Sporns, 2010).

Existe una gran variedad de métodos para estimar los valores de la conectividad funcional. Se pueden dividir en tres grandes grupos en función de que sean sensibles a variaciones de amplitud, de fase o una combinación de ambas (Colclough, 2016).

En este estudio, inicialmente, se analizó una medida de cada uno de los tres grupos comentados:

- Coherencia espectral (*MS Coherence*, COH en adelante). Consiste en la correlación de dos señales complejas, normalizada dividiendo entre la correlación del cuadrado de la potencia de cada una de las dos señales (Núñez, 2012). Se calcula empleando el método del periodograma modificado y promediado de Welch.
- *Phase Lag Index* (PLI). Cuantifica la asimetría en la diferencia de fase, siendo insensible a señales que comparten un desfase nulo (Colclough, 2016). Tiene un rango de valores entre cero y uno, indicando el primero de ellos que no existe acoplamiento, mientras que el segundo, un acoplamiento de fase perfecto (Núñez, 2012).
- *Amplitude Enveloping Correlation* (AEC). Caracteriza la correlación entre las magnitudes de dos señales, cada una de ellas en la frecuencia de interés. A diferencia de la COH, los valores de la AEC pueden ser elevados incluso cuando las diferencias de fase entre las dos señales no tengan ninguna relación entre sí (Núñez, 2012).

Es importante destacar que la mayor parte de las medidas de conectividad se ven influenciadas por los efectos de conducción de volumen. Por ello, en las tres medidas comentadas, se calcula la versión ortogonalizada de las mismas para evitar los efectos de conducción de volumen característicos de los registros de EEG (Núñez,

2012). Esta solución consiste en ortogonalizar los datos realizando una regresión lineal entre un semilla y una señal de test (O'Neill, 2018).

En el estudio se han calculado las matrices de conectividad para cada sujeto empleando las tres medidas comentadas. La Figura 5 muestra un ejemplo en la que se pueden apreciar los valores de conectividad entre cada par de electrodos. La diagonal queda descartada dado que no existe conectividad de cada electrodo con sí mismo.

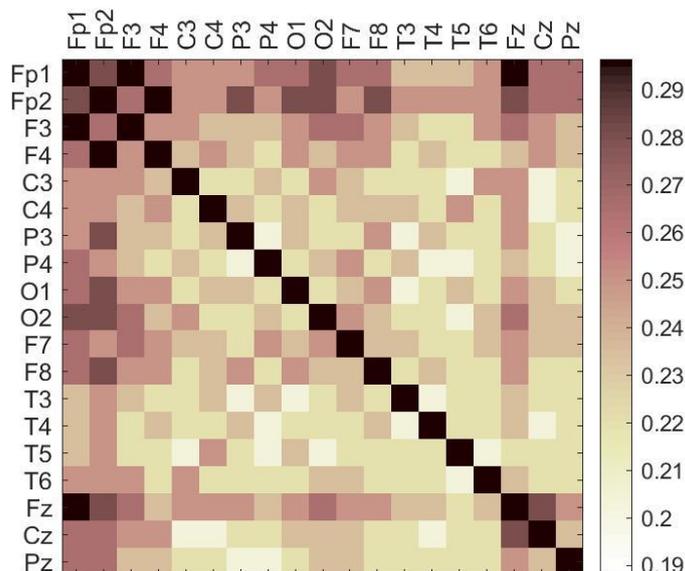


Figura 5. Matriz de conectividad obtenida mediante la COH ortogonalizada. Banda alfa. BBDD del proyecto POCTEP. Promedio de sujetos de control.

Para centrar nuestro análisis en una de las tres medidas de conectividad, se analizó su capacidad para diferenciar los patrones de acoplamiento neuronal entre los diferentes grupos (ver Figura 6). Se observa claramente como el número de conexiones estadísticamente significativas es mucho mayor para la AEC. Es por este motivo por el que se escoge esta medida. La figura observada se corresponde con la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Los resultados que se han obtenido en la base de datos del proyecto POCTEP se alinean con estos, por lo que no se muestran las figuras correspondientes.

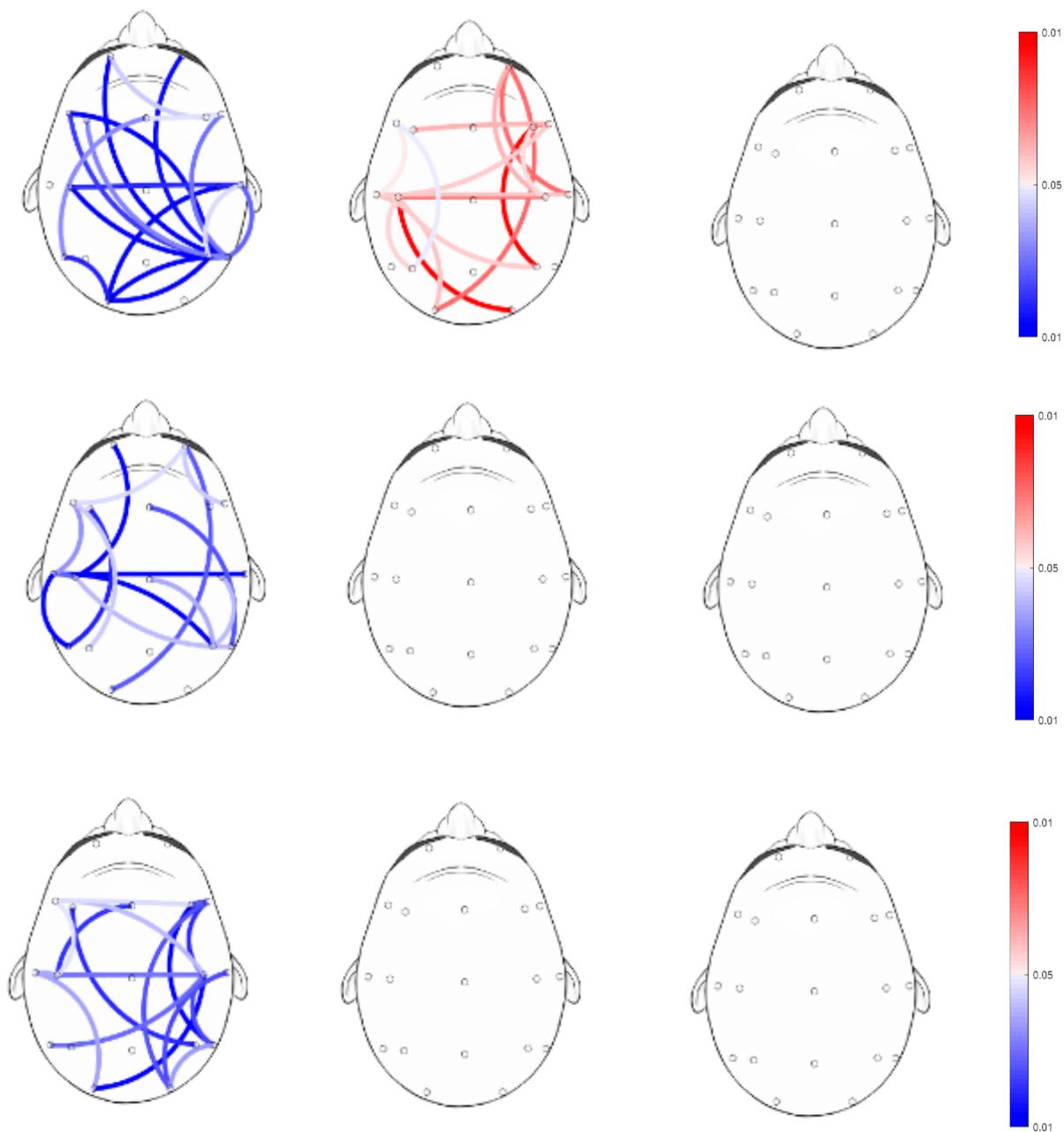


Figura 6. Diagrama espacial que muestra con las conexiones estadísticamente significativas ($p < 0.05$, test de Mann - Whitney) para la banda alfa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. De izquierda a derecha: AEC_ort, PLI_ort, COH_ort. De arriba hacia abajo: sujetos de Control frente pacientes con DCL, pacientes con DCL frente a pacientes con EA leve, pacientes con EA leve frente a pacientes con EA moderado

4.5. Parámetros de la teoría de redes

Cada uno de los nodos de la red idealmente se corresponde con una región cerebral. Esto en la práctica no es así, ya que los electrodos registran señales superpuestas en el espacio y generalmente no están alineados con los límites de las regiones cerebrales (Rubinov & Sporns, 2010). Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia o ausencia de direccionalidad. Si el peso de un enlace es únicamente cero o uno, únicamente indica ausencia o presencia de la conexión en cuestión. En otros casos, puede resultar útil analizar la direccionalidad del acoplamiento, para lo cual se recurriría a medidas causales que dieran lugar a una matriz de conectividad asimétrica. (Rubinov & Sporns, 2010).

La matriz de conectividad obtenida en el apartado anterior permite describir la red neuronal funcional (sin direccionalidad) en el sentido de que se dispone de un conjunto de nodos (los 19 electrodos) y conexiones (valores de AEC entre cada par de electrodos). En definitiva, cada fila representa los enlaces de un nodo con el resto de los nodos de la red. En función del tipo de conectividad, esa medida adquirirá significados diferentes. En este caso, tal y como se ha comentado, se trata de conectividad funcional basada en el acoplamiento de amplitud.

Los parámetros de la teoría de redes complejas, sirven para caracterizar la estructura y función de una red. Estas medidas, dada las diferentes naturalezas de red comentadas, tienen versiones para cada una de ellas (Rubinov & Sporns, 2010). En este estudio, nos vamos a centrar en las correspondientes a redes de conectividad funcional, con peso y sin direccionalidad. Se puede realizar una clasificación de los diferentes parámetros en una serie de grupos: básicos, medida de segregación, medida de la integración, balance entre integración y segregación, centralidad, regularidad y complejidad, y resiliencia (Rubinov & Sporns, 2010). Los grupos de medidas comentados nos permiten evaluar aspectos complementarios de la red. Escoger una medida que caracterice cada uno de ellos permitirá disponer de una caracterización bastante detallada de la red (Gomez-Pilar *et ál*, 2018b). Abordamos en este trabajo: (i) integración, (ii) segregación, (iii) regularidad – complejidad, (iv). Para ello se han empleado los parámetros que se detallan a continuación. Una vez calculados los parámetros, se comprobó las diferencias existentes entre los mismos entre los diferentes grupos. Para ello se emplea el test de *Kruskal – Wallis*. Este test no paramétrico permite determinar si los valores observados proceden de una distribución con la misma media. En definitiva, indica a través del *p-valor* como de similares son las distribuciones de los parámetros calculadas (Stam, 2009).

4.5.1. Coeficiente de agrupamiento

Se incluye dentro de las medidas de segregación. Es la fracción de triángulos alrededor de un nodo determinado. Es equivalente a la fracción de vecinos del nodo que son también vecinos de otros nodos adyacentes. Refleja, en promedio, cómo de conectado está ese nodo. Habitualmente se normaliza para cada nodo, por lo que tiene el inconveniente de que está muy influenciado por aquellos nodos en los que

el grado es bajo (Rubinov & Sporns, 2010). Se denota como CIC (*Clustering Coefficient*) y viene determinado por la fórmula siguiente (Rubinov & Sporns, 2010):

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i=N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i=N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

donde C_i es el coeficiente de cada nodo i .

4.5.2. Densidad

Se trata de una de las medidas básicas de la teoría de grafos. Deriva directamente del grado de nodo, y se calcula como el grado de nodo promedio de la red (Rubinov & Sporns, 2010). El grado de un nodo es igual al número de enlaces conectados a ese nodo, en definitiva, el número de vecinos de ese nodo. El valor individual del nodo refleja cómo de conectado está el nodo en la red y, en consecuencia, cómo de importante es ese nodo en la red. La densidad se denota como D y se calcula de la forma siguiente para grafos no dirigidos (Rubinov & Sporns, 2010):

$$D = \frac{\sum_{i=N} G_i}{\frac{N * (N - 1)}{2}}$$

donde G_i es el grado de cada uno de los nodos de la red.

4.5.3. Longitud de camino

Es una medida de la integración de la red. La longitud de camino, entendiendo estas como la secuencia de nodos y enlaces, permiten caracterizar la integración funcional entre las diferentes regiones del cerebro (Rubinov & Sporns, 2010). Rutas más cortas serán indicativas de una integración mayor. La longitud de camino promedio más corta entre cada par de nodos de la red se conoce como longitud de camino característica de la red y es una de las medidas de integración más empleadas. Se denota como PL (*Path Length*) y queda determinado mediante la fórmula siguiente (Rubinov & Sporns, 2010):

$$PL = \frac{1}{n} \sum_{i=N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i=N} \frac{\sum_{j=N, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}$$

donde L_i es la distancia promedio entre el nodo i y el resto de los nodos.

4.5.4. Entropía de Shannon y Complejidad de Shannon

Estos dos parámetros se presentan de forma conjunta, dado que están íntimamente relacionados. Ambos se enmarcan dentro del grupo de medidas de regularidad - complejidad (Gomez-Pilar *et ál.*, 2018a). La entropía de Shannon es

una medida de la distribución estocástica de los pesos de los enlaces. Se denota como H y queda definida por la fórmula siguiente (Gomez-Pilar et al., 2018a):

$$H = \frac{1}{\log_2 T} \sum_{i=1}^N \sum_{j>i} \frac{w_{ij}}{W} \log_2 \frac{w_{ij}}{W}$$

donde W es la suma de los pesos del grafo y $\log_2 T$ es un factor de normalización para asegurar que la entropía tome valores entre 0 y 1.

Por su parte, la complejidad de Shannon se introduce debido a que las medidas de complejidad empleadas en estudios previos tienen ciertos inconvenientes, como un alto coste computacional o la influencia de la topología de la red (Gomez-Pilar *et ál*, 2018a). La complejidad de Shannon es independiente de la topología de la red y se basa en analizar el equilibrio en la distribución de los pesos en la red. Sigue la siguiente fórmula (Gomez-Pilar *et ál*, 2018a):

$$SGC = H * D$$

Con H , la entropía de Shannon previamente definida y d , la divergencia:

$$d = \sqrt{\frac{1}{T-1} * \frac{\sigma}{\bar{w}}}$$

d es la distancia estadística entre la distribución de equilibrio del grafo y la distribución de pesos del mismo, siendo \bar{w} , el promedio de todos los pesos del grafo y σ la desviación estándar de esos valores (Gomez-Pilar *et ál*, 2018a, 2018b).

4.6. Modelado de las alteraciones de la red funcional

A partir de la AEC calculada en la banda alfa, se ha obtenido una red neuronal funcional para cada uno de los sujetos. Cada una de estas redes se describe en base a los cinco parámetros de red descritos en el apartado anterior. En definitiva, se dispone de una descripción de la red neuronal funcional para cada uno de los sujetos de las dos bases de datos empleadas en este trabajo.

En este apartado se van a introducir seis modelos de neurodegeneración diferentes. Estos se aplicaron a las transiciones características de la enfermedad de Alzheimer, como se verá en el capítulo siguiente, con el objetivo de analizar si las redes obtenidas tras aplicar esos modelos a las redes de un grupo de partida (por ejemplo, sujetos de control) son similares a las disponibles de un grupo de destino (por ejemplo, pacientes con DCL). Con el ejemplo anterior, quedaría modelada la transición de sujetos de control a pacientes con DCL. Este proceso se repitió, como ya hemos anticipado, para todas las transiciones características de la EA.

A continuación, se describen los modelos de neurodegeneración escogidos. Entre todos los disponibles se han considerado estos por ser los que reflejan de manera más sencilla los diferentes comportamientos que se pueden esperar. Son los siguientes (Gomez-Pilar *et ál*, 2018b; Stam, 2009):

- I. **Ataque de conexiones primarias.** Este modelo consiste en seleccionar un nodo con una probabilidad dependiente del grado del mismo y decrementar un factor determinado todas las conexiones del mismo. El grado del nodo se calcula según la definición de Stam (2009) y se normaliza entre la suma de los grados de todos los nodos de la red.
- II. **Ataque de conexiones secundarias.** De la misma forma que en el modelo anterior se selecciona un nodo con un probabilidad y se decrementan un factor determinado todas las conexiones del mismo. En este caso la probabilidad es inversa al grado de nodo. De esta forma se favorece el ataque a aquellos nodos con menor grado, en definitiva, aquellos nodos menos conectados.
- III. **Ataque de conexiones aleatorio.** Este modelo es idéntico a los anteriores, solo que la selección del nodo se hace de forma aleatoria, sin tener en cuenta la importancia del nodo en la red.
- IV. **Refuerzo de conexiones primarias.** Es análogo al primer modelo, pero en este caso las conexiones del nodo escogido se incrementan en un factor determinado.
- V. **Refuerzo de conexiones secundarias.** Es similar al modelo II, pero las conexiones del nodo escogido se incrementan en un factor determinado con probabilidad inversa al grado.
- VI. **Refuerzo de conexiones aleatorias.** Es análogo al modelo III. Las conexiones del nodo escogido de forma aleatoria se incrementan en un factor determinado.

La aplicación de estos modelos a la matriz de conectividad de partida se implementa mediante un algoritmo iterativo (Gomez-Pilar *et ál.*, 2018b). En cada una de las iteraciones el modelo es aplicado a la matriz de conectividad resultante de la iteración anterior. En todas ellas se calculan los cinco parámetros de teoría de redes de la matriz obtenida como resultado de esta iteración. De esta forma, en cada iteración se puede calcular el error cuadrático medio (MSE, *Minimun Square Error*) entre los parámetros de la matriz modelada y los parámetros de la matriz de destino. Esto da como resultado una curva de evolución del MSE a lo largo del número de iteraciones definidas. Buscando la iteración que minimiza el MSE, tenemos el menor error obtenido en este proceso iterativo entre la matriz de destino y la matriz modelada (Gomez-Pilar *et ál.*, 2018b). Se almacenan los valores de los parámetros de grafos de la matriz modelada en esta iteración que se denomina iteración óptima. Comparando los errores en las iteraciones óptimas para los seis modelos, se determina el modelo que mejor se adapta a la transición que se está modelando, que será aquel modelo de entre los seis con el MSE mínimo (Gomez-Pilar *et ál.*, 2018b).

El proceso de modelado aparece descrito en la Figura 7.

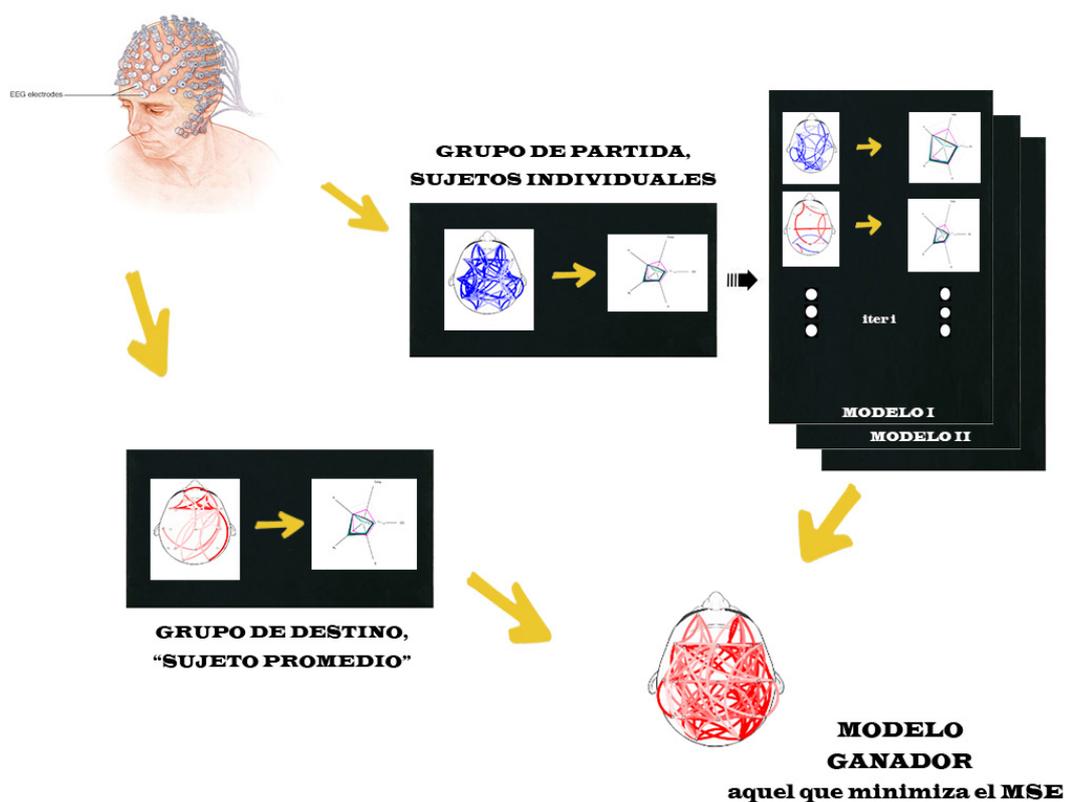


Figura 7. Descripción del proceso de modelado.

Es importante destacar que el algoritmo iterativo de modelado se aplica a las matrices de conectividad de cada uno de los sujetos que componen el grupo de partida. De esta forma, se obtiene la respuesta al modelado de cada uno de los sujetos. Se obtendrán tantas curvas de evolución del MSE como sujetos tenga el grupo de partida, así como errores mínimos y parámetros de teoría de grafos de la iteración óptima. Gracias a ello, es posible ver cómo evoluciona cada sujeto y justificar esta evolución en base a los datos socio – demográficos disponibles de ese sujeto. En el caso de disponer de la trayectoria completa del sujeto (evolución desde el estado cognitivamente sano hasta el DCL o la EA, en su caso) este modelado es aún más interesante.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

| | |
|---|--------|
| 5.1. Introducción..... | - 38 - |
| 5.2. Base de datos del proyecto POCTEP..... | - 38 - |
| 5.3. Base de datos del Hospital Universitario Río Hortega | - 47 - |

5.1. Introducción

Tras describir la metodología seguida en la realización de este Trabajo de Fin de Grado, vamos a presentar en este capítulo los resultados obtenidos. Dado que el estudio considera dos bases de datos, se muestran los resultados de forma independiente para cada una de ellas. En el capítulo siguiente, durante la discusión de los resultados, sí que se considerarán de forma conjunta ambas bases de datos. Dentro de cada una de ellas, se estructuran los resultados según las transiciones existentes en la evolución de la EA: evolución de sujetos de control a pacientes con DCL y evolución de pacientes con DCL a enfermos de EA.

En ambos casos los resultados obtenidos se resumirán en las gráficas de evolución del MSE, *polygonal plots* para poder observar el ajuste de los parámetros de red calculados e histogramas ilustrativos de los modelos de neurodegeneración que minimizan el MSE en cada sujeto.

5.2. Base de datos del proyecto POCTEP

En este apartado se presentan los resultados obtenidos para la base de datos del proyecto POCTEP en las dos transiciones características de la evolución de la EA. Antes de comenzar con los resultados del proceso de modelado propiamente dicho, se muestran las matrices de conectividad promedio para cada uno de los sujetos (Figura 8). Se puede observar como la conectividad disminuye a medida que la enfermedad avanza. Tal y como indica la leyenda, los tonos claros indican valores de conectividad baja, mientras que los oscuros valores de conectividad mayor.

Asimismo, la Figura 9 muestra la distribución de los valores de los parámetros de red calculados. En esta se representa, para cada parámetro, cómo es la distribución de los valores del mismo en cada uno de los sujetos del grupo. La línea central del diagrama de cajas indica la media de la distribución. Los extremos superior e inferior son los percentiles 25 y 75 respectivamente. Los puntos marcados con un aspa de color rojo indican valores discordantes en con la distribución, *outliers*. Analizando esta figura se puede ver a simple vista las diferencias entre los valores de los parámetros para cada uno de los grupos, determinando así cómo de diferentes son las redes neuronales en términos de integración (*PL*), segregación (*CIC*) y regularidad – complejidad (*H*, *Comp*). En la parte superior de los diagramas de cajas correspondientes a cada parámetro se puede observar el *p* – *valor* resultante de aplicar el test de *Kruskal – Wallis*.

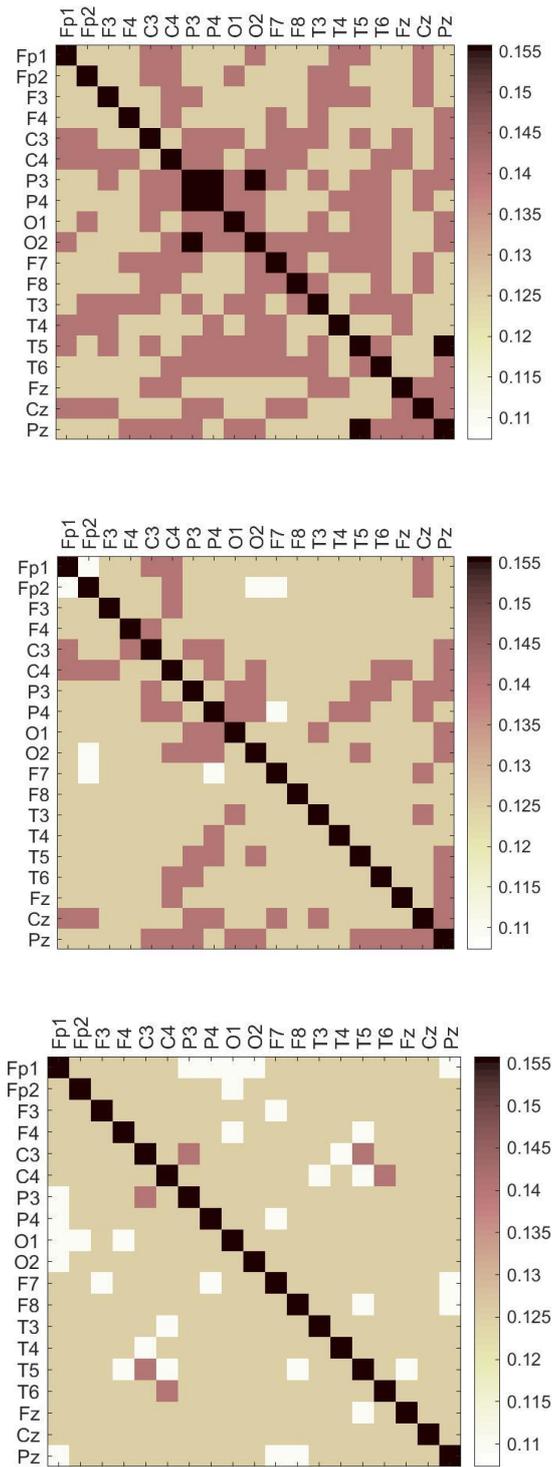


Figura 8. Matrices de conectividad promedio calculadas mediante la AEC ortogonalizada en la banda alfa. BBDD del proyecto Poctep. De arriba hacia abajo: sujetos de control, sujetos con DCL, pacientes con EA.

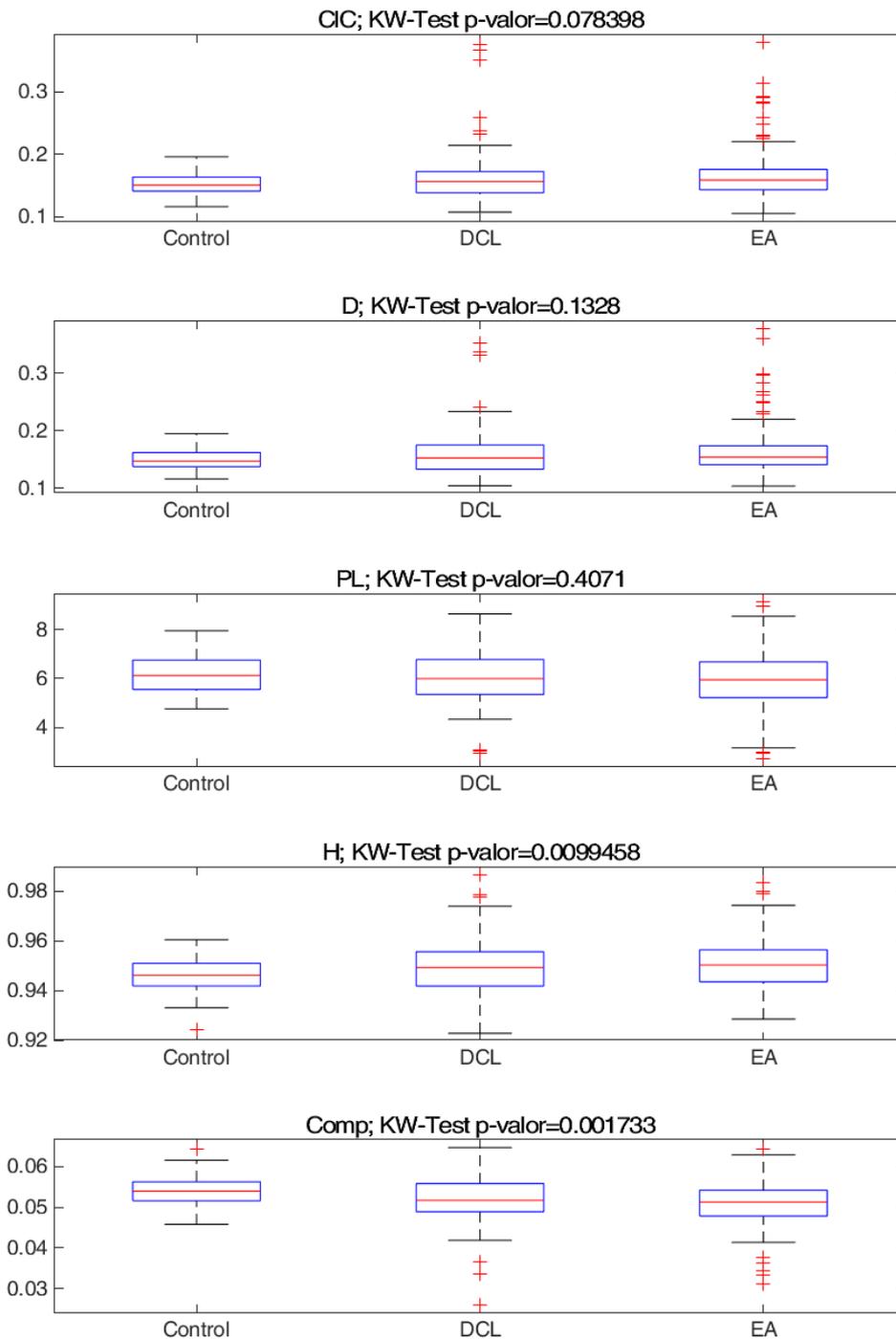


Figura 9. Distribuciones de los parámetros de red en la base de datos del proyecto POCTEP para los tres grupos: controles (Control), pacientes con DCL (DCL) y enfermos de Alzheimer (EA). En la parte superior de cada gráfica se indica el p – valor resultante de aplicar el test de Kruskal – Wallis.

5.2.1. Evolución Control – DCL

En la Figura 10 se observa la evolución del MSE del modelo ganador para cada uno de los sujetos que integran el grupo de controles. Es importante recordar que el modelo ganador se ha determinado comparando el valor del MSE en la iteración óptima (MSE mínimo) de los seis modelos implementados.

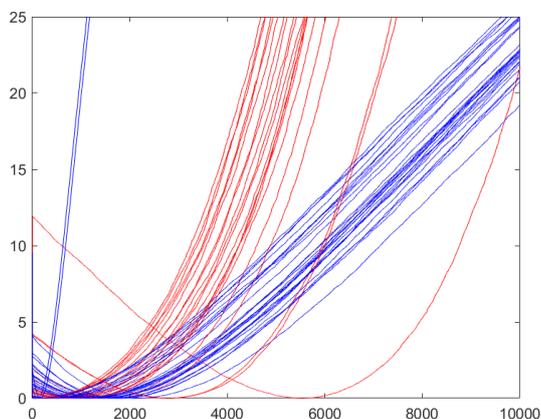


Figura 10. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto control en la BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

La distribución de los modelos se puede observar en el histograma de la Figura 11. En este caso observamos como ningún sujeto control responde al modelo III, ataque aleatorio.

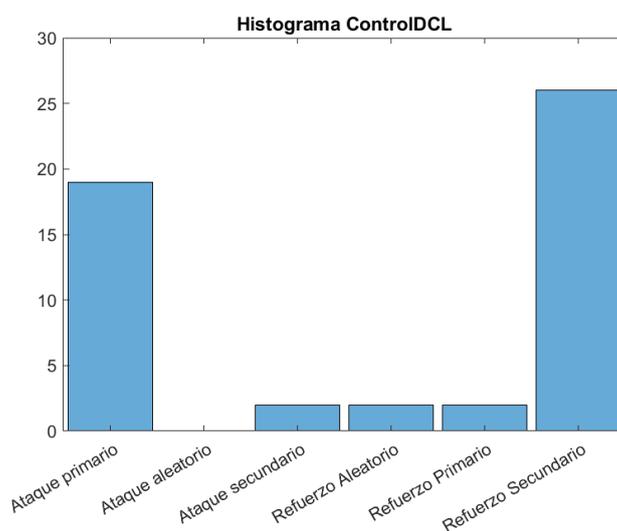


Figura 11. Histograma que representa la transición control – DCL para la BBDD del proyecto POCTEP. En el eje x se representan los modelos implementados, mientras que el eje Y representa el número de sujetos para los que ese modelo es el ganador.

La Figura 12 ilustra el ajuste de los parámetros de red para esta transición en los dos modelos mayoritarios.

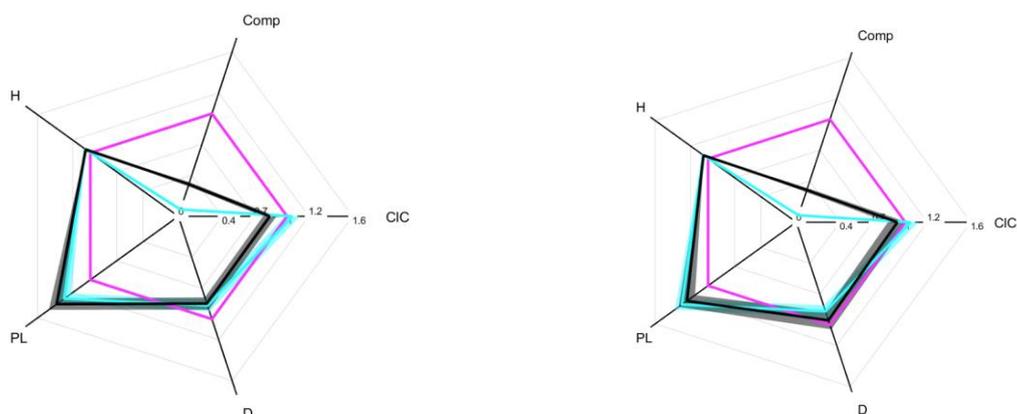


Figura 12. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL para la BBDD del proyecto POCTEP: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Para ilustrar la diferencia en el ajuste de los parámetros en un modelo no ganador, se muestra en la Figura 13 el diagrama con los parámetros de red tras aplicar el ataque aleatorio de nodos.

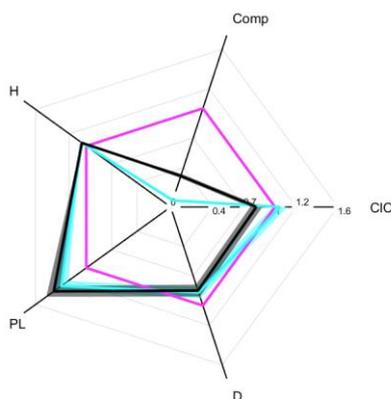


Figura 13. Diagrama que ilustra los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL mediante un ataque aleatorio en la BBDD del proyecto POCTEP. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo de ataque aleatorio en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de las rutas; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

5.2.2. Evolución DCL – EA

A la hora de analizar esta transición, se han considerado los subgrupos existentes dentro del grupo de enfermos de Alzheimer. Modelaremos en consecuencia las transiciones que aparecen a continuación.

5.2.2.1. Evolución DCL – EA leve

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al aplicar los modelos de neurodegeneración a la transición entre pacientes con DCL y enfermos con EA en una primera etapa, EA leve.

La Figura 14 ilustra la evolución del MSE para el modelo ganador de cada uno de los sujetos. El histograma para esta transición aparece representado en la Figura 15.

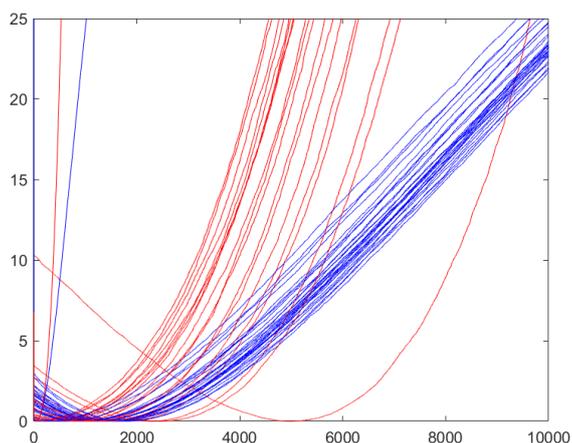


Figura 14. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL en la BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

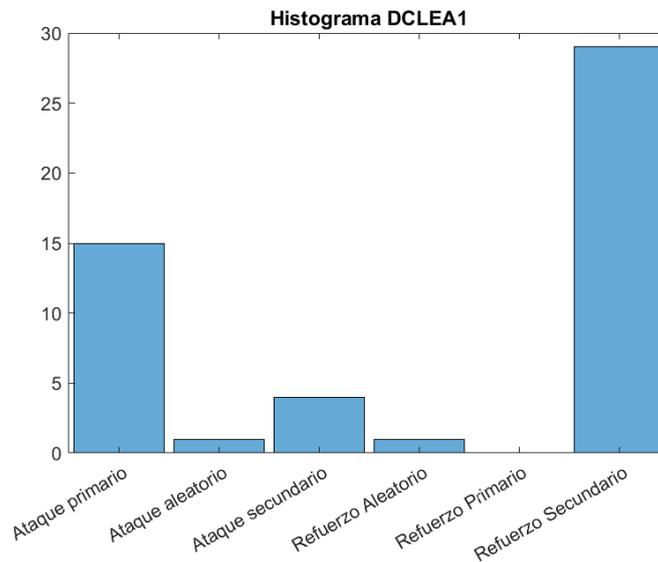


Figura 15. Histograma que representa la transición DCL – EA leve para la BBDD del proyecto POCTEP.

Los parámetros de red para los modelos ganadores de esta transición aparecen en se representan en la Figura 16.

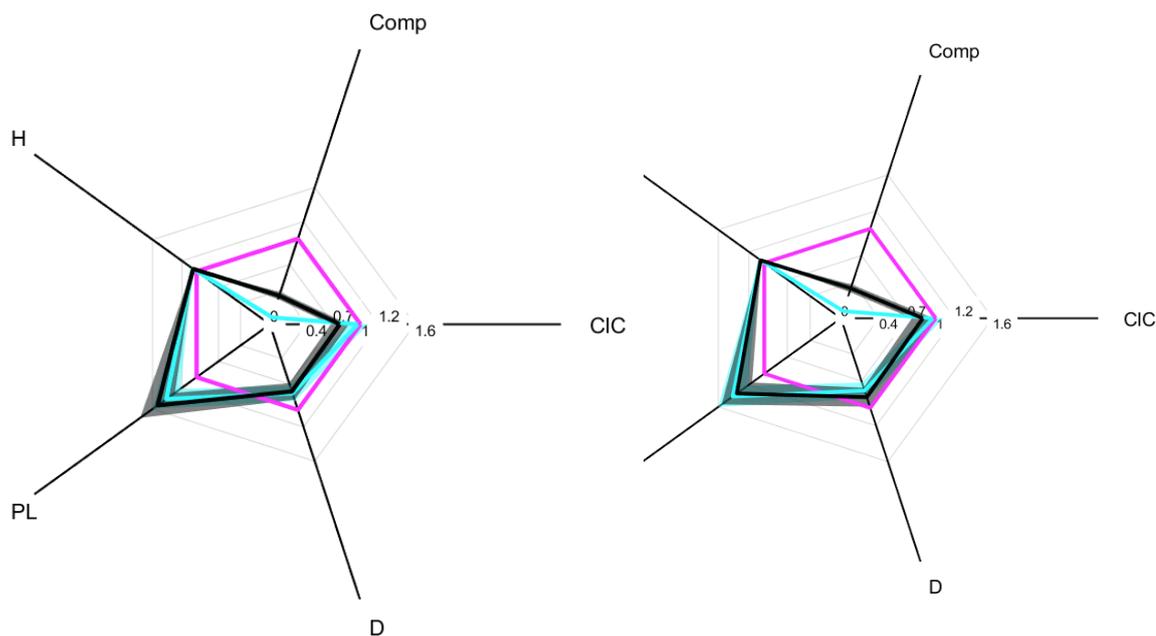


Figura 16. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición DCL – EA leve para la BBDD del proyecto POCTEP: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

5.2.2.2. Evolución EA leve – EA moderado

A continuación, se muestran los resultados para la transición entre los subgrupos de EA leve y moderado.

En la Figura 17 se representa la evolución del MSE para el modelo ganador de cada uno de los sujetos. El histograma para esta transición aparece representado en la Figura 18.

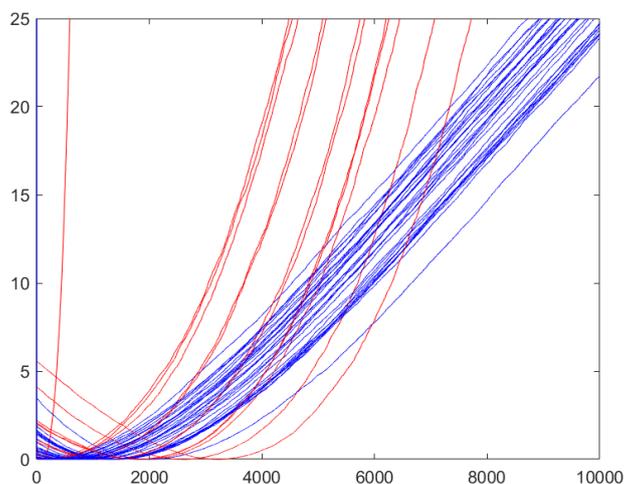


Figura 17. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto con EA leve en BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

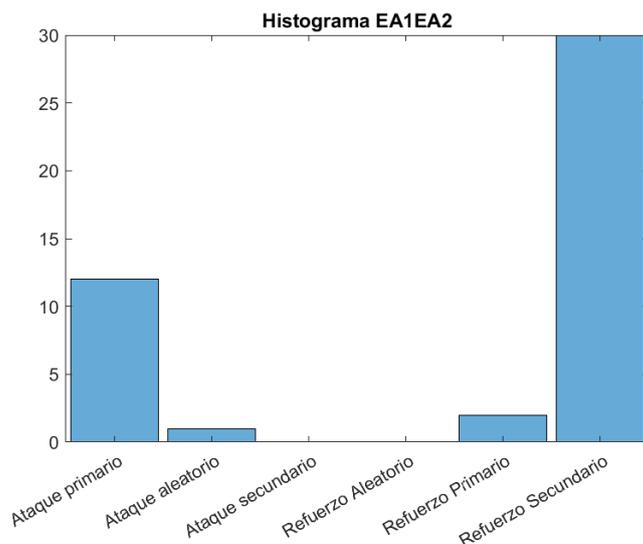


Figura 18. Histograma que representa la transición EA leve – EA moderado para la BBDD del proyecto POCTEP.

5.2.2.3. Evolución EA moderado – EA severo

En último lugar, se presentan los resultados correspondientes a la evolución entre los subgrupos de EA moderado y severo. En la Figura 19 podemos apreciar la evolución del MSE del modelo ganador para cada uno de los sujetos que integran el subgrupo de enfermos diagnosticados con EA moderado. El número de sujetos que en cada modelo ganador se puede observar en el histograma de la figura siguiente (Figura 20).

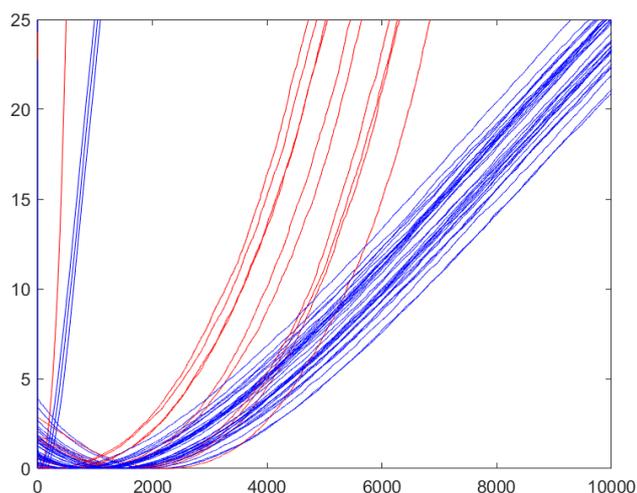


Figura 19. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto con EA moderado en BBDD del proyecto POCTEP. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

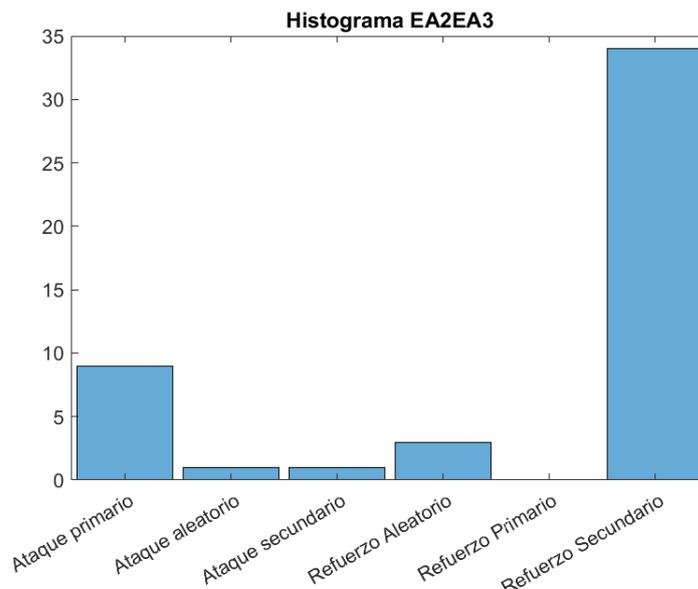


Figura 20. Histograma que representa la transición EA moderado – EA severo. BBDD del proyecto POCTEP.

La Figura 21 muestra los parámetros de red asociados al refuerzo secundario en esta transición. Asimismo cabe destacar que el ajuste de los parámetros de red en esta transición más avanzada de la enfermedad es peor que el que se aprecia en las fases iniciales. Se analizará este resultado con mayor detalle en el capítulo siguiente.

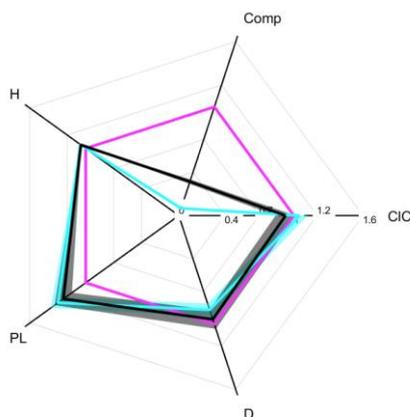


Figura 21. Diagrama que muestra los valores de los parámetros de red al aplicar el modelo de refuerzo secundario a la transición EA moderado – EA severo en la BBDD del proyecto POCTEP. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo de refuerzo secundario en los paciente con EA moderada. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

5.3. Base de datos del Hospital Universitario Río Hortega

En este apartado se presentan los resultados obtenidos para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega en las dos transiciones características de la evolución de la EA. De la misma forma que en la base de datos del proyecto POCTEP, se muestra en primer lugar las matrices de conectividad para cada uno de los grupos (Figura 22). Se mantiene la tendencia a que disminuyan los valores de conectividad conforme avanza la enfermedad. Los valores de pacientes del gripe con DCL difieren en menor medida de los del grupo de controles. En la transición de los pacientes con DCL al grupo de pacientes de EA ocurre exactamente lo mismo.

La Figura 23 muestra los resultados obtenidos en los parámetros de red. Considerando los p - valores calculados mediante el test de *Kruskal - Wallis* se puede observar que las diferencias entre los grupos son menos significativas que en la base de datos del proyecto POCTEP. A pesar de esto, las diferencias más relevantes se observan en ambos casos en la regularidad - complejidad de las redes neuronales.

5.3.1. Evolución Control - DCL

En la Figura 24 se muestra la evolución del MSE del modelo ganador para cada uno de los sujetos. A simple vista se observa como la tendencia vista en base de datos del proyecto POCTEP se mantiene. Aparentemente se observa un número muy similar en el número de sujetos que responden a un modelo de ataque y a un modelo de refuerzo. Los modelos ganadores que más se repiten son nuevamente el ataque primario y el refuerzo secundario.

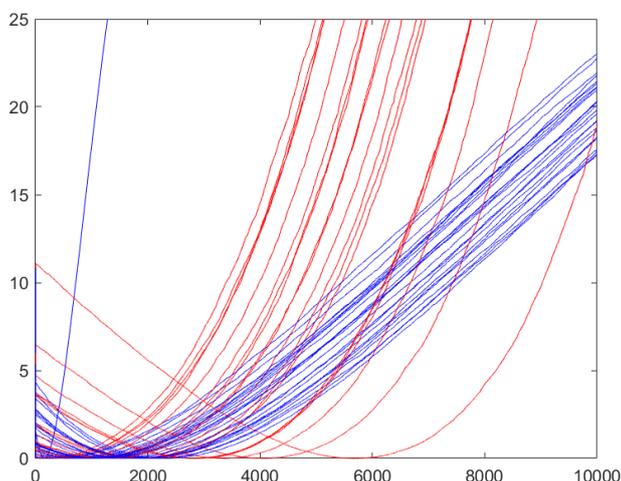


Figura 24. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

En el histograma de la Figura 25, se puede observar la distribución de los modelos en esta transición y apreciar lo que comentado al inicio de este subapartado.

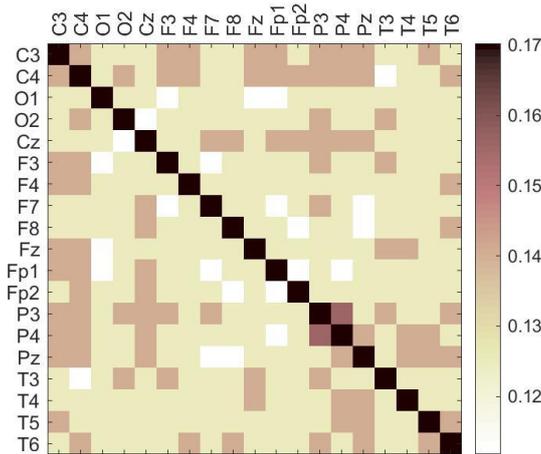
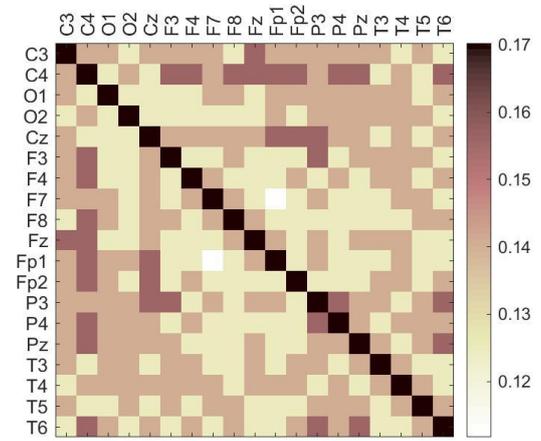
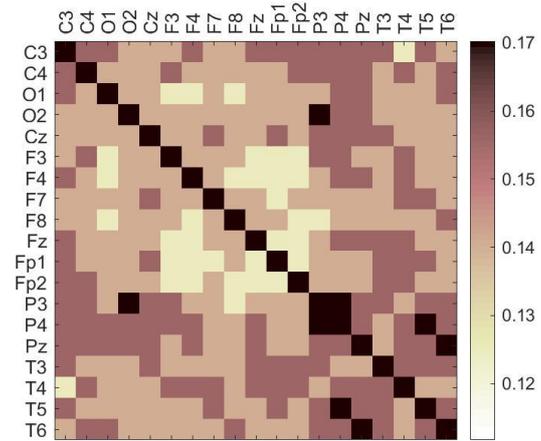


Figura 22. Matrices de conectividad promedio calculadas mediante la AEC ortogonalizada en la banda alfa para la BBDD del Hospital Río Hortega. De arriba hacia abajo: sujetos de control, pacientes con DCL, pacientes con EA.

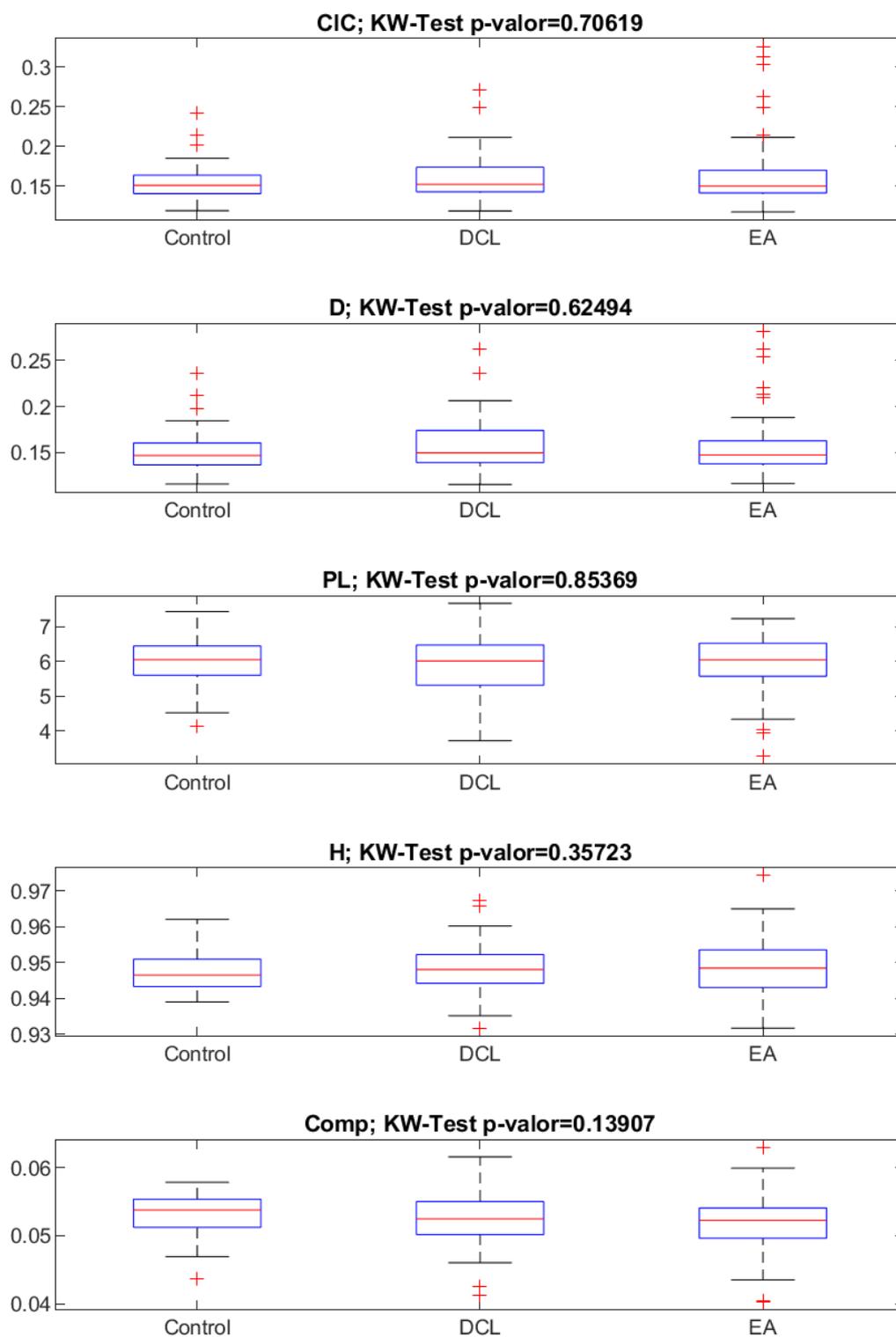


Figura 23. Distribuciones de los parámetros de red en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega para los tres grupos: controles (Control), pacientes con DCL (DCL) y enfermos de Alzheimer (EA). En la parte superior de cada gráfica se indica el p-valor resultante de aplicar el test de Kruskal – Wallis.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

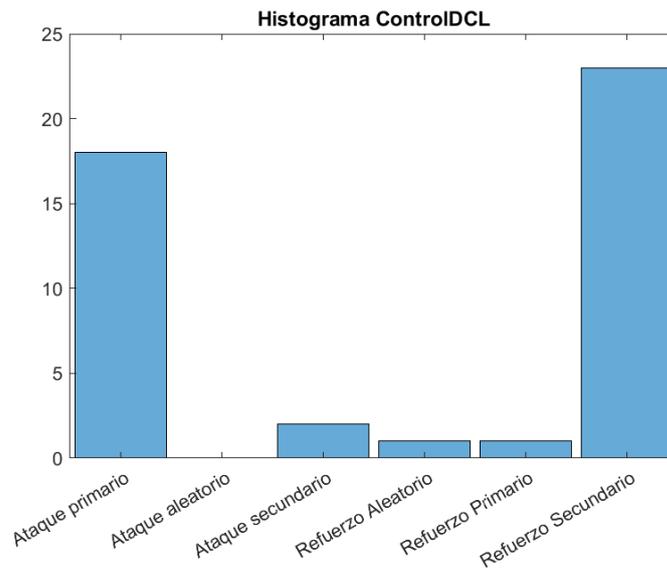


Figura 25. Histograma que representa la transición control – DCL para la BBDD del Hospital Río Hortega. En el eje x se representan los modelos implementados; mientras que el eje Y representa el número de sujetos para los que ese modelo es el ganador.

Para comparar los valores de los parámetros de red con los observados en la base de datos del proyecto POCTEP la Figura 26 muestra los parámetros de ambos modelos para esta transición.

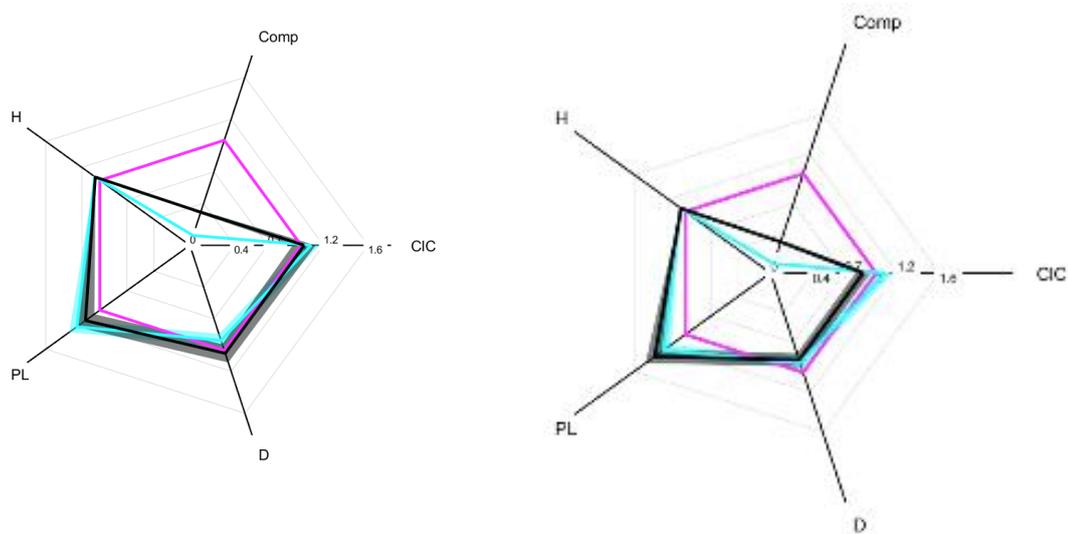


Figura 26. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición Control – DCL para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

Tal y como se detalló al describir la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega, se dispone de datos longitudinales de algunos de los pacientes con DCL. Gracias a ello, en este caso se ha podido estudiar su evolución completa. Concretamente, se ha podido distinguir, dentro del grupo de pacientes con DCL, tres subgrupos, ya comentados en el capítulo anterior. Se modela también, en consecuencia, las transiciones siguientes: (i) controles hacia DCL que no progresan a EA y (ii) controles hacia DCL que progresan a EA.

Evolución Control – DCL que NO evoluciona a EA

La evolución del MSE del modelo ganador para cada uno de los sujetos en esta transición aparece representada en la Figura 27.

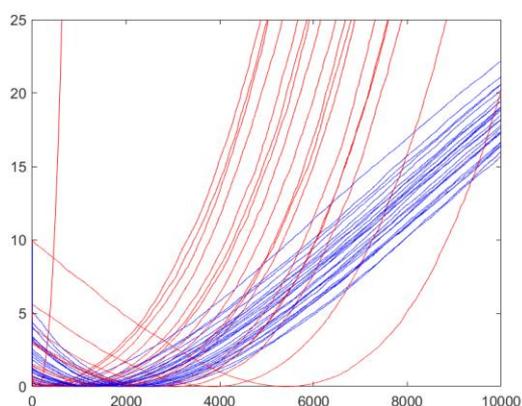


Figura 27. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto de control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

De la misma forma, el histograma asociado se puede observar en la Figura 28. El número de sujetos total que aparecen es el mismo que en la transición hacia todos los pacientes con DCL dado que el grupo inicial de controles se mantiene. Observamos como, aunque el número de sujetos se mantenga, la distribución de los sujetos en los diferentes modelos varía, pero manteniéndose la tendencia comentada.

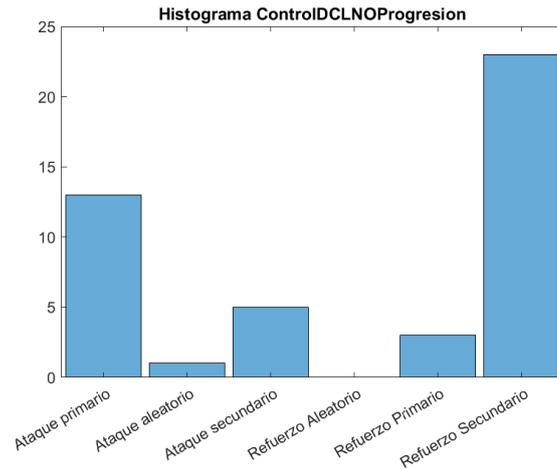


Figura 28. Histograma que representa la transición control – DCL no progresión para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

Evolución Control – DCL que SÍ evoluciona a EA

De forma idéntica al subgrupo anterior, se muestra la evolución del MSE del modelo ganador de cada sujeto en la Figura 29, así como el histograma en la Figura 30.

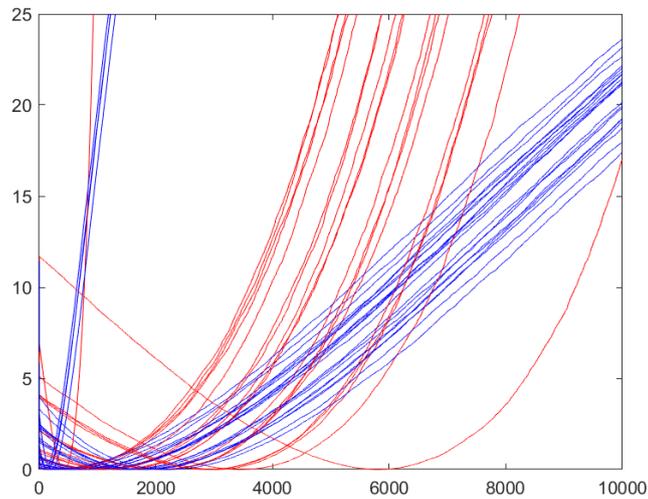


Figura 29. Evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto de control en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

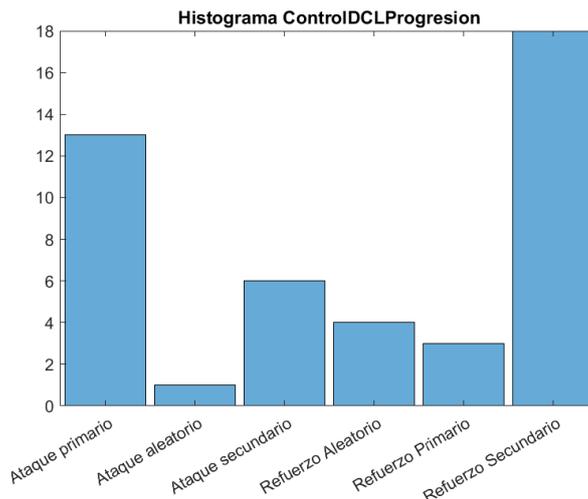


Figura 30. Histograma que representa la transición control – DCL con progresión para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

5.3.2. Evolución DCL - EA

En este apartado, y manteniendo la estructura seguida en la base de datos del proyecto POCTEP, consideraremos de nuevo los subgrupos existentes dentro del grupo de EA. Como novedad, y considerando lo comentado en el punto anterior, mostraremos también el modelado asociado a las transiciones de los tres grupos de pacientes con DCL hacia el subgrupo de EA leve: sujetos DCL que progresan, sujetos DCL que no progresan y sujetos DCL de los que no se dispone datos.

5.3.2.1. Evolución DCL – EA leve

En primer lugar, en la Figura 31, se observa la evolución del MSE para el modelo ganador en cada uno de los sujetos.

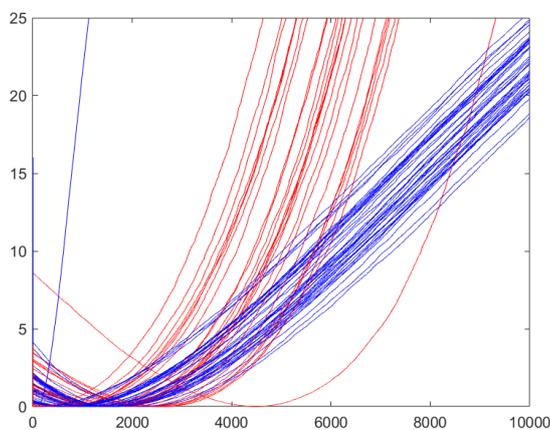


Figura 31. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

La Figura 32 muestra le histograma con la distribución de los modelos de neurodegeneración ganadores.

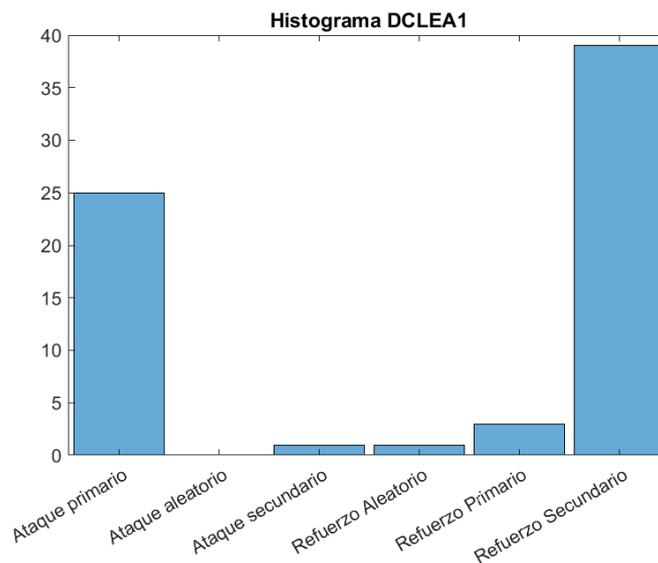


Figura 32. Histograma transición que representa la transición control – DCL para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

El ajuste de los parámetros en esta transición aparece en la Figura 33. Se comparará posteriormente con los diagramas obtenidos para cada uno de los subgrupos de pacientes con deterioro cognitivo leve.

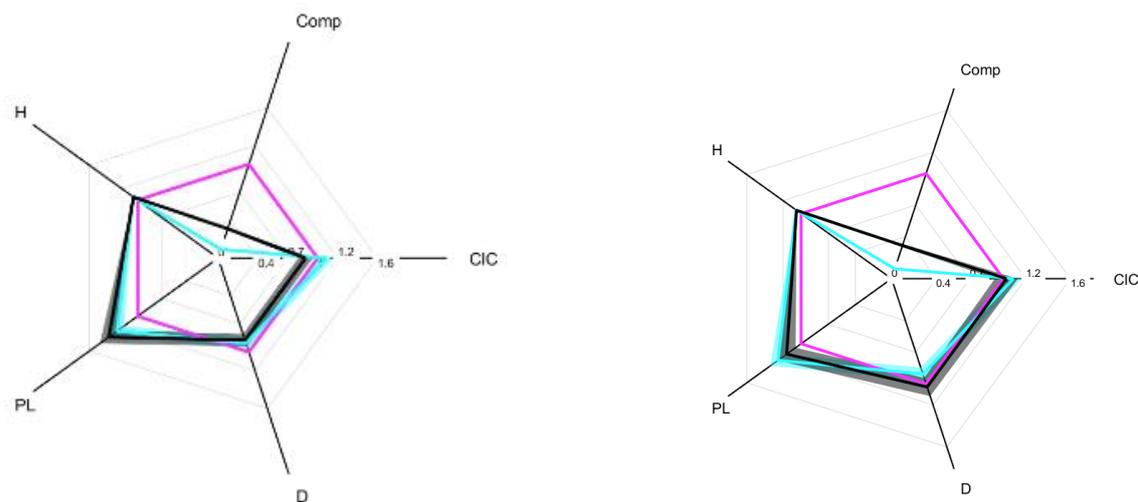


Figura 33. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al realizar el modelado de la transición DCL – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega: (a) ataque primario; (b) refuerzo secundario. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelado ganador en los sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

5.3.2.2. Evolución DCL no progresan – EA leve

Tal y como se ha comentado al inicio de este subapartado, se analiza cada una de las transiciones de los subgrupos de sujetos con DCL hacia el subgrupo de EA leve.

La evolución del MSE para el modelo ganador de cada uno de los sujetos aparece en la figura siguiente, Figura 34.

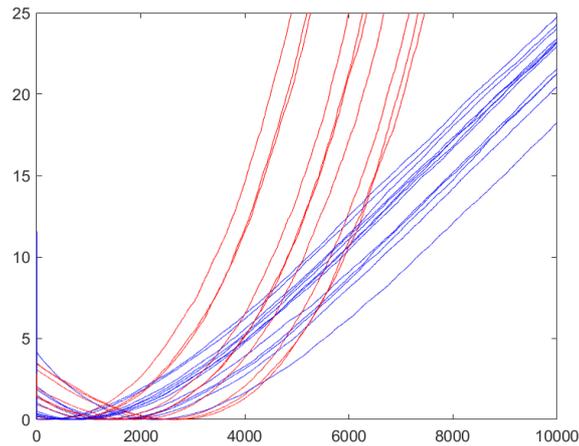


Figura 34. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL que no progresa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

Se puede observar la distribución de los diferentes modelos en el histograma de la Figura 35.

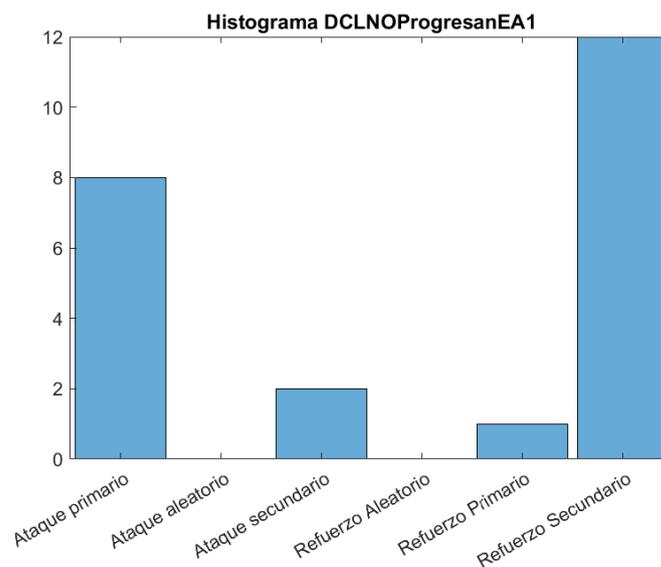


Figura 35. Histograma que representa la transición DCL sin progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

5.3.2.2. Evolución DCL sí progresan – EA leve

La variación del MSE del modelo ganador para cada uno de los sujetos aparece representada en la Figura 36.

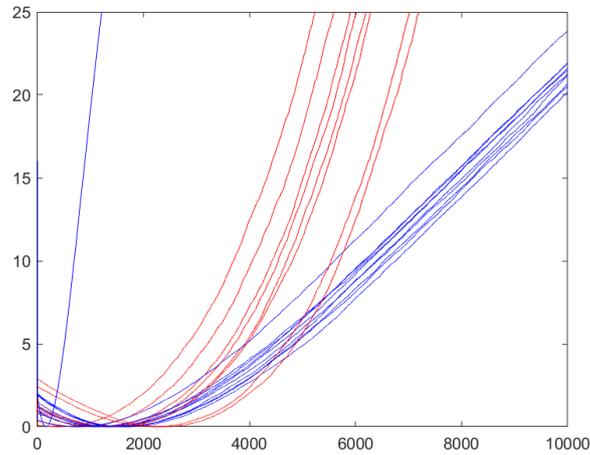


Figura 36. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL que progresa en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

El histograma para esta transición aparece en la figura siguiente (Figura 37).

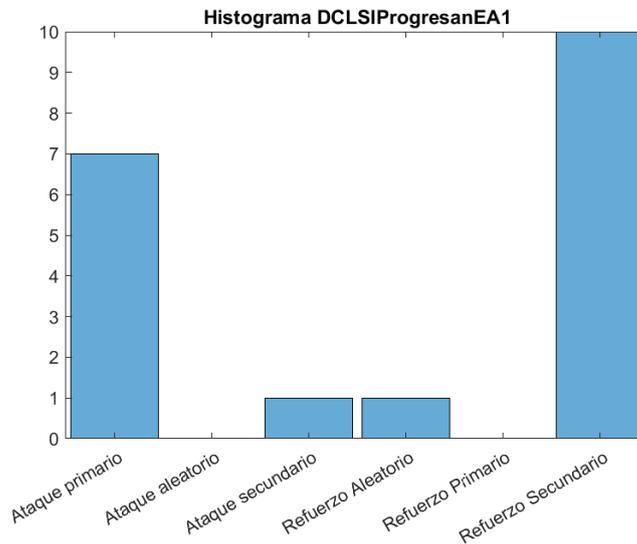


Figura 37. Histograma que representa la transición DCL con progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

5.3.2.3. Evolución DCL sin datos – EA leve

En este caso se aplican los modelos de neurodegeneración al conjunto de pacientes con DCL de los que no se dispone de datos de evolución. Este modelado es

interesante, ya que comparando los resultados con los disponibles tanto de sujetos DCL que evolucionan como los que no, se puede intuir la posible evolución de este subgrupo de sujetos. Si en futuras ampliaciones de la base de datos se incluyen nuevos registros de estos sujetos, se podrá confirmar lo que se predijo tras aplicar los modelos de neurodegeneración. Este perspectiva es clave de cara a la detección precoz y a un mejor conocimiento de la evolución de la EA.

En la Figura 38 observamos la evolución del modelo ganador para cada uno de los sujetos, mientras que la Figura 39 muestra el histograma asociado a esta transición.

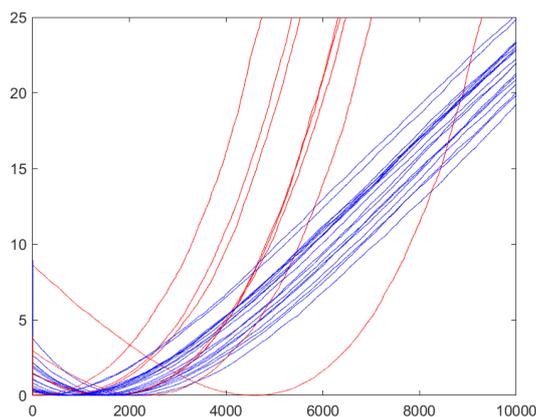


Figura 38. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con DCL sin datos de progresión en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

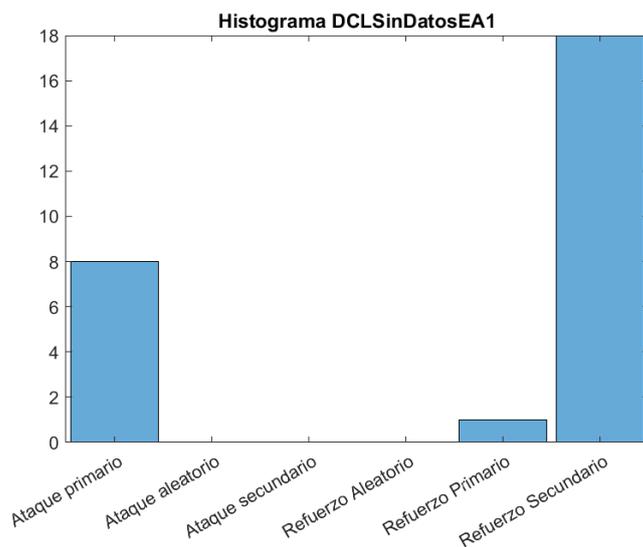


Figura 39. Histograma que representa la transición DCL sin datos de progresión – EA leve para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

El ajuste de los parámetros para cada una de las tres transiciones modeladas con los subgrupos de sujetos con DCL aparece en la Figura 40.

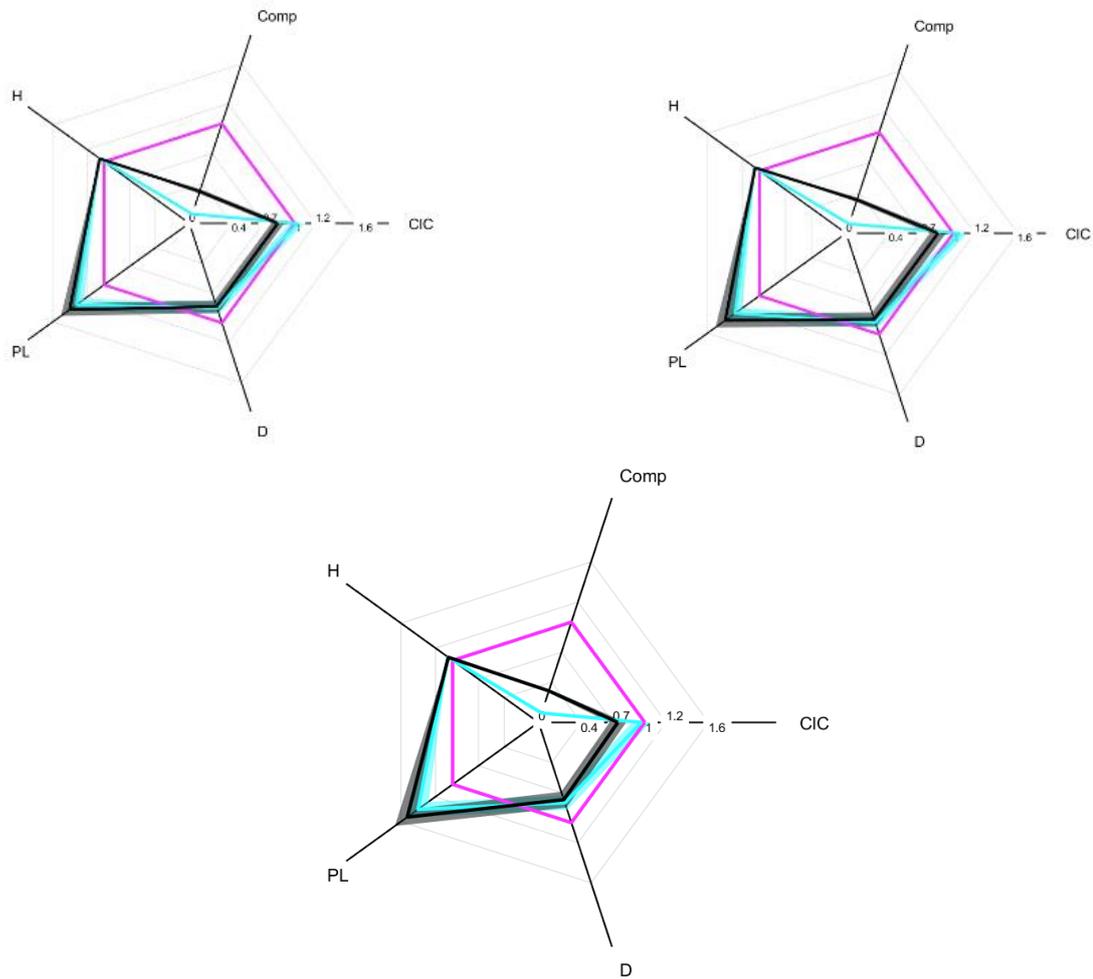


Figura 40. Diagramas que muestran los valores de los parámetros de red al aplicar el modelo de ataque primario para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega para las transiciones (de izquierda a derecha): DCL sin progresión – EA leve, DCL sin datos de progresión – EA leve, DCL que progresan – EA leve. En rosa, parámetros de red de los sujetos de control; en azul, parámetros de red de los pacientes con DCL; en negro, parámetros de red obtenidos con el modelo ganador en sujetos de control. Comp, complejidad de Shannon; CIC, coeficiente de agrupamiento; D, densidad; PL, longitud de camino; H, entropía de Shannon. El sombreado indica la desviación típica de los parámetros de red.

5.3.2.4. Evolución EA leve – EA moderado

Para finalizar la exposición de los resultados asociados a esta base de datos, se muestran los resultados de la transición entre los dos subgrupos iniciales de los pacientes con EA: EA leve y EA moderado.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

La representación de la evolución del MSE del modelo ganador para cada sujeto se muestra en la Figura 41. En la Figura 42 se muestra el histograma asociado.

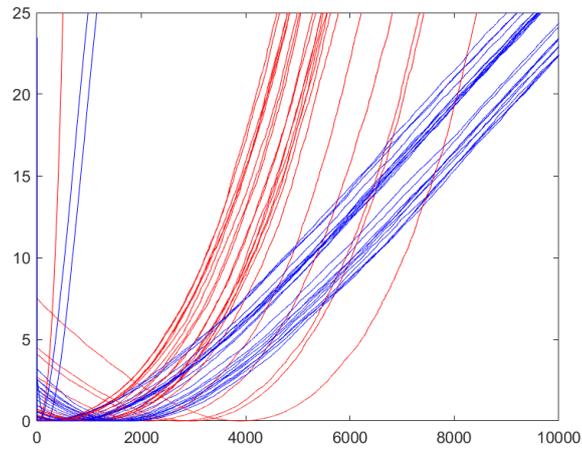


Figura 41. Evolución del MSE del modelo ganador para cada paciente con EA leve en la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega. En azul, modelos de refuerzo; en rojo, modelos de ataque.

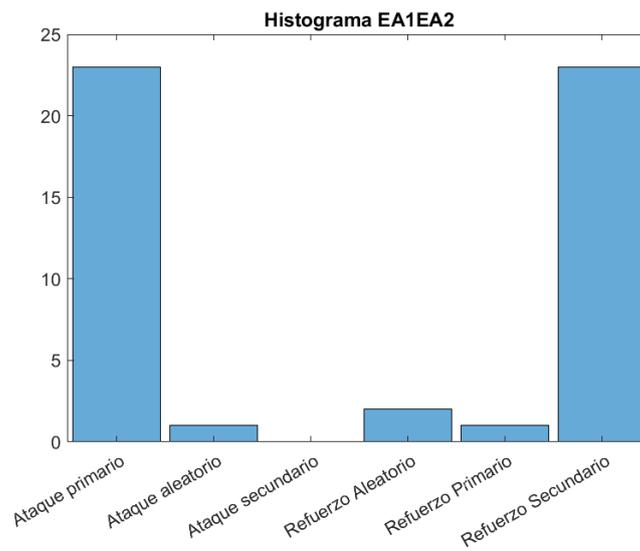


Figura 42. Histograma que representa la transición EA leve – EA moderado para la BBDD del Hospital Universitario Río Hortega.

DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

| | |
|---|---------------|
| 6.1. Introducción..... | - 62 - |
| 6.2. Modelado en la base de datos del proyecto POCTEP | - 62 - |
| 6.3. Modelado en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega | - 64 - |
| 6.4. Comparación entre ambas bases de datos | - 66 - |
| 6.5. Limitaciones | -77- |

6.1. Introducción

En este capítulo se van a discutir y analizar los resultados expuestos en el capítulo anterior. Se comentarán los mismos y se analizará la relación de los mismos con los resultados expuestos por Stam *et ál* (2009), ya que es el único encontrado en el que se han aplicado diferentes escenarios de neurodegeneración a las transiciones de la EA. Por otra parte, en el estudio de Gómez – Pilar *et ál* (2018), se puede observar la aplicación de los modelos utilizados en la esquizofrenia. Por ser una enfermedad en la que los procesos cognitivos distorsionados tienen una importancia capital, podremos establecer también una relación con los resultados obtenidos al aplicar el modelado en la EA.

La estructura de este capítulo será similar a la del capítulo anterior. Se analizarán los resultados obtenidos en las dos bases de datos por separado, considerando en cada una de ellas las dos transiciones vistas. Dado el factor diferencial que supone el empleo de dos bases de datos, en el último apartado se incorpora una discusión breve de los resultados de ambas bases de datos simultáneamente.

6.2. Modelado en la base de datos del proyecto POCTEP

La Figura 9 muestra una disminución progresiva de los valores de la AEC a medida que la enfermedad avanza. Lo que sugiere que la progresión de la EA implica una disminución en la correlación entre las señales eléctricas de las diferentes zonas cerebrales. Si se observa la evolución de los parámetros de red de la Figura 8, se aprecia esta tendencia clara en la complejidad de Shannon. La media de este parámetro va reduciéndose a medida que la enfermedad avanza. Lo que podría indicar que la EA se caracteriza por una reducción de la complejidad de las estructuras cerebrales. El número de *outliers* que aparecen no es relevante, la mayor parte de los sujetos mantienen la tendencia global. Menor complejidad indica un menor equilibrio en la distribución de los pesos en la red, tal y como se comentó en el Capítulo 4. Este decremento en los pesos es un decremento en la conectividad entre cada par de nodos, tal y como se observa en las matrices de conectividad de los tres grupos de sujetos. La longitud de camino, *PL*, también sigue esta tendencia clara. Esta es una medida de la integración de la red, en definitiva, de la interrelación entre las diferentes zonas del cerebro.

6.2.1. Evolución Control – DCL

Las matrices de conectividad observadas en la Figura 9 sugieren que las diferencias en los valores de conectividad entre el grupo de sujetos de control y el grupo de pacientes con DCL son más significativas que las que se aprecian en la siguiente transición. A pesar de esto, los diagramas de cajas de la Figura 8 indican que las diferencias son únicamente significativas en los parámetros de complejidad y entropía de Shannon.

En la Figura 10 se observa en detalle la evolución del modelo ganador para cada sujeto en esta base de datos. El modelo con menor MSE varía entre cada sujeto, respondiendo casi en partes iguales a los modelos de refuerzo y a los modelos de ataque. Los dos modelos predominantes, en base al histograma de la Figura 11, son el ataque primario y el refuerzo secundario.

Se puede observar el ajuste de los parámetros de red del grupo de partida, del grupo de destino y de la matriz modelada en la Figura 12. Se trata de un diagrama en el que se ha normalizado con respecto a los parámetros del grupo de partida, en este caso el grupo de sujetos de control. En ambos casos los parámetros de red de la matriz modelada tienden a ajustarse a los parámetros de la matriz del grupo de destino. Se puede observar cómo difieren en gran medida de los parámetros de red del grupo de partida tras este proceso de modelado. En la Figura 13 se aprecia como el ajuste para aquellos modelos que no ganadores en esta transición es peor. A pesar de esto, se trata de pequeñas diferencias dado que de forma inicial se trataba de variaciones pequeñas en los parámetros. Diferencias significativas, tal y como se podía observar en la Figura 8, pero diferencias de un orden de magnitud pequeño. Estas apreciaciones coinciden con las obtenidas por Stam *et ál* (2009) que observaron que las diferencias entre los parámetros de los sujetos de control y los pacientes de EA no eran de un orden de magnitud grande y solo eran estadísticamente relevantes en la banda alfa ($p - \text{valor} < 0.05$, test de *Mann-Whitney*).

6.2.2. Evolución DCL – EA

El comportamiento visto en el subapartado anterior se mantiene. Nuevamente, los modelos predominantes son los de ataque primario y refuerzo secundario, siendo estos los que puedan marcar la dinámica de la enfermedad.

A medida que la enfermedad avanza, en las transiciones entre los subgrupos de EA, el modelo de refuerzo secundario adquiere mayor relevancia. Este modelo minimiza el MSE en un mayor número de sujetos. Es especialmente relevante en la transición entre sujetos con EA moderado y EA severo, transición en la que menos de 10 sujetos se corresponden con el modelo de ataque primario. Lo que puede indicar que a medida que la enfermedad avanza existen menos nodos con un grado elevando, muy conectados, y son los nodos menos conectados los que adquieren mayor relevancia. Sus conexiones se refuerzan para suplir las conexiones que han perdido los nodos de mayor grado.

Los valores de los parámetros de red empleados mantienen lo comentado en el subapartado anterior. La única diferencia observada con respecto a los analizados en la transición anterior, especialmente en el paso de pacientes con EA moderado a pacientes con EA severo, es que difieren en mayor medida de los parámetros del grupo de destino. Esto puede ser indicativo de que según se produce el avance de la enfermedad, los saltos de la misma son mayores. Es decir, las configuraciones neuronales difieren en mayor medida. Se observa esto en la Figura 21. Las diferencias más significativas se observan los parámetros de integración (*PL*) y segregación (*CLC*). Es posible por lo tanto que sea necesario algún mecanismo de

neurodegeneración complementario que haga especial énfasis en estos aspectos. Por ejemplo, aplicando de forma simultánea al refuerzo secundario un refuerzo primario se incrementaría la integración de la red. El hecho de que la dinámica neuronal que subyace a la evolución de la EA esté justificada por dos mecanismos de neurodegeneración de forma simultánea se apoya razonablemente en la complejidad que caracteriza la evolución de la enfermedad (Miraglia, 2017).

6.3. Modelado en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega

En este apartado se analizan los resultados asociados a la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Los resultados obtenidos en ambas bases de datos son muy similares. Se analizarán por lo tanto aquellos aspectos diferenciales y se resaltarán los aspectos comunes en el último apartado de este capítulo. En este sentido, es muy interesante el comportamiento observado al realizar el modelado con los diferentes grupos de pacientes con DCL dado que no se disponía de estos en la base de datos del proyecto POCTEP.

Tal y como se vió en el capítulo anterior, los parámetros de caracterización de la red presentan diferencias menos significativas que en la base de datos del proyecto POCTEP. Los rangos de valores son similares, a pesar de que esta diferencia entre grupos no sea tan relevante (ver Figuras 8 y 22). Estos resultados coinciden con lo que se observa en la Figura 23. Las diferencias entre los valores de AEC ortogonalizada entre las matrices de conectividad de los tres grupos no son tan marcadas como las que se apreciaban en el caso de la base de datos del proyecto POCTEP. Estas diferencias se apoyan en los valores de MMSE de los que disponemos para cada base de datos. Son mayores en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega que en la base de datos del proyecto POCTEP en los tres grupos, indicando un mejor estado cognitivo de los sujetos de la base de dato del Hospital Universitario Río Hortega y en consecuencia mayor conectividad funcional. De la misma forma las diferencias entre los MMSE de los tres grupos son también menores, tal y como se ha podido observar en la caracterización sociodemográfica presentada en las Tablas 2 y 3. De ahí que las diferencias en las matrices de conectividad sea menos destacada.

6.3.1. Evolución Control - DCL

Los modelos predominantes fueron nuevamente el ataque primario y el refuerzo secundario, manteniéndose en consecuencia la tendencia en esta base de datos. Los valores de los parámetros de red son bastante similares a los obtenidos en la base de datos del proyecto POCTEP, tal y como se puede comprobar en la Figura 26.

Si se analiza la evolución por separado de los sujetos con DCL que evolucionan a enfermos de EA y aquellos que no evolucionan, observamos que en ambos casos la tendencia global se mantiene: dominan los modelos de ataque

primario y de refuerzo secundario. Únicamente difieren los sujetos que se distribuyen en el resto de modelos. Se puede intuir en consecuencia que, a efectos del modelado, los sujetos de control no se pueden relacionar con uno de los dos grupos de pacientes con DCL en función de los datos de evolución de los mismos.

6.3.2. Evolución DCL – EA

Los resultados observados en la transición equivalente de la base de datos del proyecto POCTEP son similares. La mayor parte de los sujetos se concentran nuevamente en los modelos de ataque primario y de refuerzo secundario. En este caso es más notable este aspecto, ya que únicamente unos 5 sujetos se reparten en los cuatro modelos restantes. En la Figura 33 se observa como es el ajuste de los parámetros para cada uno de dos modelos que minimizan el MSE en la transición DCL – EA leve. El ajuste es claramente mejor en el modelo de refuerzo secundario. Incluso los valores de los parámetros de los sujetos tienen menor desviación típica, tal y como se observa en base a la transparencia que rodea las líneas del diagrama de los parámetros de red, especialmente en los parámetros de integración y segregación. Si se observa el diagrama de la Figura 17, se observa como en el caso de la base de datos del proyecto POCTEP este ajuste es peor, especialmente en el caso del *PL*. A pesar de que los resultados están muy alineados en las dos BBDD, existen ciertas diferencias derivadas de la diferente naturaleza de las mismas, en este caso concreto en términos de la integración de las redes neuronales.

De la misma forma, los tres subgrupos de sujetos con DCL mantienen la tendencia. En los tres casos, sin datos de progresión, sujetos que progresan y sujetos que no progresan, los modelos que minimizan el MSE se mantienen. En los histogramas individuales para cada transición (Figuras 32, 35 y 37) se observa este resultado. Las gráficas del MSE siguen la misma evolución nuevamente.

No existen prácticamente diferencias entre los tres subgrupos. Los parámetros tienden a ajustarse al modelo, siendo el valor del coeficiente de agrupamiento el que mayores diferencias presenta. Estos diagramas son similares en gran medida a los observados en la base de datos del proyecto POCTEP, en la Figura 17. que acabamos de comentar. Dado que en la base de datos del proyecto POCTEP no disponíamos de subgrupos en el grupo de sujetos con deterioro cognitivo leve, podemos extrapolar los resultados obtenidos en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega en cada uno de los subgrupos a esta base de datos y ver con cuál de las dos transiciones modeladas se ajusta mejor. Aquí encontramos un aspecto fundamental del modelado realizado gracias a los registros de EEG y a los parámetros de red. Y es que, avalando esta metodología con resultados previos es posible extender la misma al diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer en base a los parámetros que caracterizan la red.

Con respecto a la transición restante, la evolución de pacientes con EA leve a pacientes con EA moderado coincide de nuevo con la vista en la base de datos del

proyecto POCTEP. Cabe destacar, observando el histograma de la Figura 44, que la tendencia vista con los sujetos que responden al ataque primario y al refuerzo secundario se mantiene, llegando en este caso a que el número de sujetos en ambos modelos coincide.

6.4. Comparación entre ambas bases de datos

En primer lugar, cabe destacar que los valores de conectividad vistos en ambas bases de datos, así como su evolución son muy similares. Simplemente, y tal y como se ha comentado, en el caso de Río Hortega los valores son ligeramente más altos. De la misma forma, los diagramas de cajas vistos dan cuenta de la similitud de los parámetros de red. Esto nos permite afirmar que gracias a los mismos es posible diferenciar los grupos existentes en la evolución de la enfermedad, tal y como se ha observado en estudios previos (Stam, 2009; Clifford, 2018). Las diferencias menos significativas se han observado en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega que quizás se pueda deber a una transición más gradual entre los grupos, tal y como se observa a simple vista en las matrices de conectividad promedio.

Con respecto al modelado, a lo largo de los dos apartados anteriores se ha podido observar que los resultados obtenidos en ambas bases de datos son análogos en todas las transiciones modeladas comunes a ambas. No se aprecian diferencias significativas en ninguna de ellas. Los valores de MSE mínimo calculado, así como las iteraciones óptimas presentan valores muy similares. La coincidencia de los valores de manera exacta no tiene sentido dado que, tal y como se ha comentado en varias ocasiones a lo largo de este trabajo, las características de la red neuronal dependen de variedad de factores. A modo de ejemplo descriptivo, mostramos en la Tabla 4 algunos valores relevantes de ambas bases de datos. Se han escogido tres de los seis modelos implementados, los dos modelos ganadores y otro de los cuatro restantes para poder efectuar la comparación. Es interés observar la relación entre los valores, observando las diferencias en los mismos entre el error de los modelos ganadores y de aquellos que no, así como los valores observados en ambas bases de datos. Los valores de cada BBDD se corresponden con uno de los sujetos de las mismas.

A lo largo de las dos secciones anteriores, durante la discusión de los resultados, se han comparado en diversas ocasiones los resultados obtenidos en la dos bases de datos. En este apartado simplemente hacemos especial énfasis en el enorme grado de similitud encontrado y lo que ello conlleva. La enfermedad de Alzheimer presenta una gran variabilidad en su evolución de unas personas a otras (Poza, 2008). En consecuencia, encontrar similitudes tan apreciables entre dos bases de datos con un número de sujetos elevado, y de tan diferente naturaleza, es indicativo de que puede existir un comportamiento común en la EA. Comportamiento determinado por un decremento en las interconexiones entre los grupos de neuronas más centrales de la red, es decir con un mayor número de conexiones o bien por un refuerzo en la conexiones de los grupos de neuronas menos centrales. Vemos que los dos modelos ganadores en todas las transiciones

modeladas son complementarios entre sí, por lo que una combinación de los mismos para conseguir modelar de forma más precisa las dinámicas cerebrales es perfectamente posible.

| <i>Base de datos</i> | MODELO | MSE mínimo | Iteración óptima | PARÁMETROS DE TEORÍA DE GRAFOS matriz modelada iteración óptima | | | | |
|---|---------------------|------------|------------------|---|--------|--------|--------|--------|
| | | | | CIC | D | PL | H | Comp |
| <i>POCTEP</i> | Ataque primario | 0.0012 | 5547 | 0.1317 | 0.1358 | 7.8519 | 0.9905 | 0.0235 |
| | Refuerzo secundario | 3.8583 | 1 | 0.2351 | 0.2433 | 4.4008 | 0.9892 | 0.0250 |
| | Ataque aleatorio | 0.0013 | 577 | 0.1315 | 0.1361 | 7.8572 | 0.9891 | 0.0252 |
| <i>Hospital Universitario Río Hortega</i> | Ataque primario | 0.0367 | 1 | 0.1462 | 0.1192 | 8.6777 | 0.9960 | 0.0155 |
| | Refuerzo secundario | 9.2432e-04 | 1450 | 0.1372 | 0.1391 | 7.4288 | 0.9962 | 0.0152 |
| | Ataque aleatorio | 0.0367 | 1 | 0.1462 | 0.1192 | 8.6777 | 0.9960 | 0.0155 |

Tabla 4. Comparación de los resultados obtenidos entre la base de datos del proyecto POCTEP y base datos del Hospital Universitario Río Hortega.

6.5. Limitaciones

Tras abordar los resultados obtenidos en este Trabajo de Fin de Grado, es de vital importancia mencionar las limitaciones que se han encontrado en el mismo y que pueden dar lugar a diferentes interpretaciones de los resultados.

El empleo de registros EEG hace que los resultados se encuentren sujetos a la limitada resolución espacial de esta técnica. A pesar de esto, con el electroencefalograma la tendencia global puede observarse a la perfección. Determinar diferencias entre las diferentes zonas cerebrales de forma muy concreta es complicado con esta técnica.

La complejidad de las dinámicas que subyacen a la EA puede ser indicativo de que son varios los mecanismos de neurodegeneración que marcan la evolución de la misma. Por esto, no haber aplicado de forma conjunta varios de los mecanismos de neurodegeneración pueden constituir una limitación. A pesar de esto, aplicar el proceso de modelado de forma individual como primera aproximación es lógico y adecuado para comenzar a modelar la EA.

CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

| | |
|--|---------------|
| 7.1. Introducción..... | - 70 - |
| 7.2. Objetivos alcanzados | - 70 - |
| 7.3. Conclusiones | - 70 - |
| 7.4. Líneas futuras | - 71 - |

7.1. Introducción

En este capítulo se va a hacer especial énfasis en los puntos más relevantes del trabajo realizado. Se presentarán las principales conclusiones a las que se han llegado, así como los objetivos que se han alcanzado. Finalmente, se comentarán las posibles líneas futuras de trabajo.

7.2. Objetivos alcanzados

Se analiza en este apartado el grado de cumplimiento de cada uno de los objetivos previos planteados en apartado 5 del Capítulo 1:

- a. Para conseguir familiarizarse con la EA, la técnica de EEG y las propiedades de las señales electromagnéticas cerebrales registradas, se estudiaron detenidamente diversas referencias que abordan estos temas. Especialmente artículos publicados en revistas científicas, libros referentes en este ámbito y otros trabajos con temática similar (Trabajo de Fin de Máster, Tesis Doctoral).
- b. Empleando nuevamente referencias existentes se conocen los parámetros de red, así como las medidas de conectividad.
- c. Realizando una revisión bibliográfica de los estudios existentes en los que se ha aplicado el modelado de red a la EA se obtiene como único precedente el artículo de Stam *et ál* (2009). Se analiza y se toma como referencia fundamental.
- d. Se escoge como medida de referencia la AEC ortogonalizada y se calcula para cada sujeto. Haciendo uso de las expresiones de Rubinov & Sporns (2010) y de Gomez-Pilar *et ál* (2018) se calculan los parámetros de red.
- e. Se toman como modelos de partida los implementados por Gomez-Pilar *et ál* (2018) para la esquizofrenia y se emplean en los escenarios de neurodegeneración de la EA.
- f. Para el correcto análisis de los resultados, se representan los parámetros calculados en diagramas de cajas y en *poligonal – plots*. Se realiza también un análisis estadístico mediante el test de *Kruskal – Wallis* para observar las diferencias significativas entre los mismos.
- g. Con los resultados obtenidos se realiza un discusión, basándose en la literatura previa. Se realiza una difusión de los resultados a través de un vídeo divulgativo y una entrevista en la radio. Asimismo, se está trabajando en una comunicación para el XXXVII Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB2019).

7.3. Conclusiones

Considerando el trabajo realizado y los resultados obtenidos se han extraído las siguientes conclusiones:

- i. Se ha aplicado una metodología novedosa para simular computacionalmente los mecanismos de neurodegeneración asociados a la EA que permite obtener una descripción intuitiva y novedosa de los cambios que conlleva su evolución.
- ii. En relación a los modelos de neurodegeneración aplicados, se observa que los modelos de ataque primario de nodos y refuerzo secundario de nodos, en la banda alfa, minimizan el MSE en la mayor parte de los sujetos para todas las transiciones estudiadas, incluidas aquellas en las que se han considerado los subgrupos diferenciados.
- iii. Los resultados obtenidos en las dos bases de datos empleadas son muy similares, por lo que se puede afirmar que se han replicado. Este hecho es fundamental para avalar la posibilidad de generalización de la metodología y los resultados obtenidos.

7.4. Líneas futuras

En este apartado se mencionan algunos de los aspectos que no se han podido tratar en este estudio y que son de enorme interés.

Un análisis de los resultados obtenidos para cada sujeto, analizando en detalle su respuesta ante un modelo determinado es de gran interés. Relacionar los mismos con características socio – demográficas y variables clínicas permitiría mediante un EEG, caracterizar el porqué del estado actual del paciente y extender esta caracterización al diagnóstico y prevención de la enfermedad.

La utilización de los resultados obtenidos, especialmente las configuraciones de red simuladas, para identificar rasgos biológicos que caractericen la progresión de la EA. Dado el carácter novedoso de la metodología empleada, se puede extender la misma a otras enfermedades neurodegenerativas con el objetivo de entender también las alteraciones asociadas a las mismas. La posibilidad de prever la evolución de la EA gracias al análisis de la configuración de la red funcional abre la puerta a un diagnóstico precoz y por consiguiente, a la aplicación de tratamientos de forma eficaz.

La posibilidad de realizar un análisis similar, pero con otras de las medidas de conectividad queda abierta. Analizar los resultados obtenidos a partir de las mismas de manera conjunta puede ser de vital importancia para comprender la evolución de la EA.

El estudio se ha centrado en la banda alfa, un análisis similar en el resto de las bandas, así como la creación de una red mediante un análisis cruzado de las frecuencias permite analizar desde una perspectiva más global la respuesta a los modelos de neurodegeneración planteados.

Como se ha visto durante el trabajo, se han simulado seis modelos de neurodegeneración. Ampliar el número de modelos simulados es el siguiente paso lógico. De esta forma se puede caracterizar la respuesta de la red neuronal a

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.

diferentes estímulos y determinar con mayor precisión cual de ellos se adapta mejor a la evolución de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- Babiloni, C. et al. (2009). Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *International Review of Neurobiology*, 86(09), 67–80.
- Babiloni, C. et al. (2013). Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms are Sensitive to the Progression of Early Stage Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(4), 1015–1035.
- Babiloni, C. et al. (2016). Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study. *Neurobiology of Aging*, 48(13), 122–134.
- Bachiller, A. (2012). Tesis doctoral: Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Universidad de Valladolid*.
- Bassett, D.S., Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *Neuroscientist* 12, 512–523.
- Baumgart, M. et al. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718–726.
- Blennow, K, de Leon, M. & Z. et al. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368, 387–403.
- Blennow, K. et al. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368, 387–403.
- Brier, M. R. et al. (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(4), 757–768.
- Cardin, J. . (2012). Dissecting local circuits in vivo: integrated optogenetic and electrophysiology approaches for exploring inhibitory regulation of cortical activity. *J. Physiol, Paris* 106, 104–111.
- Clifford, R. et al. (2018). NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Cohen, I. F. et al. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean ? *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208–218. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Colclough, G. L. et al. (2016). How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *NeuroImage*, 138, 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.070>
- Coronel, C. et al. (2017). Quantitative EEG markers of entropy and auto mutual information in relation to MMSE scores of probable Alzheimer's disease patients. *Entropy*, 19(3), 130–144.
- Cummings, J. (2004). La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. *Atlas Medical Publishing Ltd, Sedgefield-Cleveland*.
- Dauwels, J. et al. (2011). Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer's EEG: Two Sides of the Same Coin? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1–10.
- Dubois, B. et al. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and

- diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3)(292–323).
- Ferri, C. et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Friston, K. J. et al. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 19, 1273–1302.
- Gil-Nagel, A. et al. (2001). Manual de Electroencefalografía. Aravaca: McGraw-Hill.
- Gomez-Pilar, J. et al. (2018a). Quantification of Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance : Application to Brain Networks. 28(1), 1–19. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500320>
- Gomez-Pilar, J. et al. (2018b). Altered predictive capability of the brain network EEG model in schizophrenia during cognition. *Schizophrenia Research*.
- Guevara Pérez, M. A. et al. (2010). Tesis doctoral: Programas Computacionales para Análisis de Señales Bioeléctricas y Evaluación Cognoscitiva. Universidad de Guadalajara.
- Hagmann, P. et al. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6.
- Honey, C. J. et al. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 104, 10240–10245.
- Jeong, D.-H. et al. (2015). Wavelet Energy and Wavelet Coherence as EEG Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson's Disease-Related Dementia and Alzheimer's Disease. *Entropy*, 18(1)(8–25).
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology. Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1490–1505.
- Kaplan, R. M. (2011). The mind reader: The forgotten life of Hans Berger, discoverer of the EEG. *Australasian Psychiatry*, 19(2), 168–169.
- Knopman, D. et al. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidencebased review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1143–1153.
- Liu, Y. et al. (2014). Impaired Long Distance Functional Connectivity and Weighted Network Architecture in Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, 24(6), 1422–1435.
- Ludwig, K. A. et al. (2009). Using a common average reference to improve cortical neuron recordings from microelectrode arrays. *J. Neurophysiol.*, 101, 1679–1689.
- Martí, J. (1988). Medidas en el sistema nervioso y muscular. *Mompín (Ed.), Introducción a La Bioingeniería*, (Marcombo Boixareu, Barcelona), 103–116.
- Maturana-Candelas, A. et al. (2019). EEG Characterization of the Alzheimer 's Disease Continuum by Means of Multiscale Entropies. 1–15. <https://doi.org/10.3390/e21060544>
- Miraglia, F. et al. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>
- Musall, S. et al. (2014). Effects of neural synchrony on surface EEG. *Cereb. Cortex* 24, Cereb. Cortex 24.
- Núñez, P. et al. (2012). Characterizing the fluctuations of dynamic resting-state electrophysiological functional connectivity: Reduced neuronal coupling variability in mild

- cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Neural Engineering*, 1–21.
- O'Neill, G. C. et al. (2018). Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *NeuroImage*, 180(October 2017), 559–576.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.003>
- Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, E. & K. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303–308.
- Poza, J. (2008). Tesis doctoral: Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer. *Universidad de Valladolid*.
- Prince, M. et al. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, 85.
- Reisberg B. (1986). Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Europe PMC*.
- Rossor. (2001). Alzheimer's disease. *M Donaghy (Ed.), Brain's Diseases of the Nervous System, University Press, Oxford*, 750–754.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sabbagh, M. N. et al. (2017). Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. *Neurology and Therapy*, 83–95.
- Sánchez, R. (2007). Clínica y Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve. *Deterioro Cognitivo Leve*, (Barcelona: Glosa).
- Simons, S. et al. (2015). Investigation of Alzheimer's Disease EEG Frequency Components with Lempel-Ziv Complexity. *IFMBE Proceedings*, 46–49.
- Snyder, A. C. et al. (2015). Global network influences on local functional connectivity. *Nat. Neurosci*, 18, 736–743.
- Song, J. et al. (2015). EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9–21.
- Sporns, O., Zwi, J. D. (2004). The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics* 2, 145–162.
- Stam, C. J. et al. (2009). *Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease*. (2008). <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Vecchio, F. et al. (2017). Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging and Behavior*, 11(2), 473–485.
- Vu, A. et al. (2017). Tradeoffs in pushing the spatial resolution of fMRI for the 7T Human Connectome Project. *NeuroImage*, 154, 23–32.
- Wang, R. et al. (2015). Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer's EEG. *Cognitive Neurodynamics*, 9(3), 291–304.

Wang, X.-J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol. Rev.* 90, 1195– 1268.

Zhou, C. et al. (2006). Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks. *Phys. Rev. Lett.* 97, 238103.