



Universidad de Valladolid

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



Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS NO LINEAL DE REGISTROS
MAGNETOENCEFALOGRÁFICOS PARA LA AYUDA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**DOCTORANDO: CARLOS GÓMEZ PEÑA
DIRECTOR: ROBERTO HORNERO SÁNCHEZ**

AÑO 2009



Universidad de Valladolid

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



Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS NO LINEAL DE REGISTROS
MAGNETOENCEFALOGRÁFICOS PARA LA AYUDA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

DOCTORANDO: CARLOS GÓMEZ PEÑA
DIRECTOR: ROBERTO HORNERO SÁNCHEZ

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D. MIGUEL LÓPEZ CORONADO

VOCALES: DR. D. JOSÉ JOAQUÍN RIETA IBÁÑEZ

DR. DÑA. LAURA MARÍA ROA ROMERO

DR. D. ALBERTO FERNÁNDEZ LUCAS

SECRETARIO: DR. D. DANIEL-EMILIO ABÁSULO BAZ

SUPLENTE: DR. D. JUAN MANUEL SANCHÍS RICO

DR. D. MANUEL BLANCO VELASCO

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

*“Nobody knows what entropy really
is, so in a debate you will always
have the advantage”*

John von Neumann
a Claude Shannon

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecerle a mi tutor, Roberto Hornero, todo el apoyo ofrecido durante estos años, así como sus consejos y ayuda para la realización de esta Tesis Doctoral.

Gracias a todos los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. No habría sido posible realizar este trabajo sin su ayuda, sus comentarios, sus scripts de Matlab, sus consejos,...

También deseo expresar mi agradecimiento a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer (Madrid), sin los cuáles no habría sido posible llevar a cabo este estudio. Asimismo, quiero dar las gracias al Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid y, muy especialmente, a Alberto Fernández, por proporcionarnos los registros magnetoencefalográficos utilizados en esta Tesis Doctoral. También me gustaría agradecer a Kees Stam la ayuda prestada durante mi estancia de investigación en la VU University de Amsterdam.

No puedo olvidarme de mis amigos, por sus ánimos y por hacerme pasar tan buenos momentos durante todos estos años.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia, a mis padres, a mi hermana y a Ana su cariño y apoyo incondicional.

Resumen

En esta Tesis Doctoral, se ha estudiado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) espontánea en 36 pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y en 26 sujetos de control de edad avanzada utilizando métodos de análisis no lineal. El objetivo de este estudio es determinar si la actividad cerebral reflejada en los registros MEG es diferente en los enfermos que en los controles.

La EA es el tipo de demencia más común en los países occidentales. La prevalencia de la EA aumenta con la edad: está en torno al 1% en sujetos de 60 años, pero muestra un crecimiento casi exponencial, llegando a afectar al 30% de los sujetos de 85 años. Además, debido al aumento de la esperanza de vida en los países occidentales, se espera que en el año 2040 más de 81 millones de personas sufran demencia. Aunque un diagnóstico definitivo de la EA solamente es posible por necropsia, en la práctica clínica se realiza un diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia. Para ello, se emplean distintas técnicas: el historial del paciente, exámenes neurológicos, estudios de laboratorio y técnicas de neuroimagen. No obstante, estas pruebas sólo permiten diagnosticar la EA con una precisión entre el 80 y el 90%. Debido a este motivo, son necesarias nuevas técnicas y pruebas que ayuden en la detección de la EA.

Actualmente, las señales MEG no se utilizan en el diagnóstico de la EA. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de registros cerebrales podría ayudar a los médicos en esta tarea. La MEG, al igual que la electroencefalografía (EEG), es una técnica no invasiva que registra los campos electromagnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. La utilización de la MEG para el estudio de la actividad cerebral espontánea proporciona algunas

ventajas significativas sobre la EEG. La MEG proporciona registros que no dependen de ningún punto de referencia. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectadas por los campos magnéticos que por los eléctricos. Sin embargo, los campos magnéticos generados por el cerebro son muy débiles, por lo que es necesario el uso de dispositivos basados en materiales superconductores y de habitaciones aisladas magnéticamente. Por último, la instalación y mantenimiento de un equipo MEG es muy costosa.

La no linealidad es una característica que está presente en múltiples señales fisiológicas. Para una red neuronal como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular, en el comportamiento de las neuronas. De hecho, los métodos no lineales han demostrado su utilidad en el análisis de registros cerebrales en la EA. Por estas razones, se ha estudiado la actividad MEG espontánea en pacientes con EA y en controles con los siguientes métodos: complejidad de Lempel-Ziv, dimensión fractal de Higuchi, dimensión fractal de Maragos-Sun, entropía espectral de Shannon, entropía aproximada, entropía muestral, entropía en múltiples escalas, predicción no lineal, auto información mutua, análisis de fluctuaciones sin tendencias, análisis de media móvil sin tendencias, verosimilitud de la sincronización e índice de retardo de fase. Nuestros resultados sugieren que la EA altera la actividad MEG de los pacientes, provocando una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros, un aumento en su predictibilidad y cambios en las fluctuaciones de las señales. Además, las diferencias entre pacientes con EA y sujetos de control fueron estadísticamente relevantes con la mayoría de los métodos utilizados (p -valores < 0.05 ; test de la t de Welch con corrección de Bonferroni). Finalmente, se utilizaron curvas características operativas del receptor para evaluar la capacidad de cada uno de los métodos no lineales para discriminar entre pacientes con EA y sujetos de control. Con la complejidad de Lempel-Ziv, la entropía espectral de Shannon, el análisis de fluctuaciones sin tendencias y el análisis de media móvil sin tendencias se alcanzaron valores de precisión por encima del 79%.

En resumen, nuestros resultados han mostrado la capacidad de los métodos no lineales para detectar las alteraciones que la EA provoca en la actividad cerebral de los pacientes. No obstante, este estudio constituye sólo un primer paso para la posible utilización del análisis no lineal como herramienta de ayuda al diagnóstico de la EA.

Abstract

In this Doctoral Thesis, we have examined the magnetoencephalography (MEG) background activity in 36 Alzheimer's disease (AD) patients and 26 elderly control subjects by means of non-linear methods. Our goal was to test the hypothesis that brain activity recorded in MEG signals is different in AD patients than in control subjects.

AD is the most frequent form of dementia in western countries. This brain disorder affects 1% of the population aged 60-64 years, but the prevalence increases exponentially with age, so around 30% of people over 85 years suffer from this disease. Additionally, due to the fact that life expectancy has increased significantly in western countries during the last decades, it is expected that the number of people with dementia will increase to 81 million in 2040. As a definitive diagnosis is only possible by necropsy, the differential diagnosis with other types of dementia and with major depression is becoming more important. This differential diagnosis includes medical history, physical and neurological evaluation, laboratory studies and neuroimaging techniques. Mental status tests are also used to assess the severity of cognitive deficit. Diagnostic tools and criteria make possible for physicians to pursue a positive clinical diagnosis with an accuracy between 80 and 90%. Hence, new approaches are needed to improve AD detection.

Nowadays, MEG recordings are not used in AD clinical diagnosis. Nevertheless, several studies have demonstrated that the analysis of brain signals could help physicians in the diagnosis of this dementia. MEG, as electroencephalography (EEG), is a non-invasive technique that allows to record the electromagnetic fields produced by brain activity with good temporal resolution. The

use of MEG recordings to study the background brain activity offers some advantages over EEG. MEG provides reference-free recordings, which are not distorted by the resistive properties of the skull. Additionally, MEG offers higher spatial resolution than conventional EEG. On the other hand, the magnetic signals generated by the human brain are extremely weak. Thus, superconductive devices are necessary to detect them and MEGs must be recorded in a magnetically shielded room. Therefore, MEG is characterized by limited availability and high equipment cost.

Non-linearity is present in many physiological signals. For a neuronal network such as the brain, non-linearity is introduced even at the cellular level, since the dynamical behaviour of individual neurons is governed by threshold and saturation phenomena. Moreover, non-linear methods have demonstrated their usefulness for the analysis of brain recordings in AD. For these reasons, we have examined the MEG background activity in AD patients and control subjects with several non-linear techniques: Lempel-Ziv complexity, Higuchi's fractal dimension, Maragos and Sun's fractal dimension, Shannon spectral entropy, approximate entropy, sample entropy, multiscale entropy, non-linear forecasting, auto mutual information, detrended fluctuation analysis, detrending moving average analysis, synchronization likelihood and phase lag index. Our results suggest that AD have an effect on the MEG background activity, producing a loss of complexity and irregularity on the recordings, an increase in their predictability and changes in the signals fluctuations. Additionally, the differences between patients with AD and control subjects were statistically significant with most non-linear measures (p -values < 0.05 ; Welch t -test with Bonferroni correction). Finally, we evaluated the ability of the non-linear methods to discriminate AD patients from elderly control subjects by means of receiver operating characteristic curves. Accuracy values higher than 79% were achieved with Lempel-Ziv complexity, Shannon spectral entropy, detrended fluctuation analysis and detrending moving average method.

In summary, our findings show the usefulness of non-linear measures to detect changes in the dynamical behaviour of brains injured by the development of AD. Nevertheless, this study is only a first step for the use of non-linear analysis in the AD diagnosis and further investigations are needed to confirm our results.

Índice general

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONTEXTO: PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. HIPÓTESIS DE PARTIDA	4
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.4. PLAN DE TRABAJO	6
1.5. DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA	8
CAPÍTULO 2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	11
2.1. INTRODUCCIÓN	12
2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA	13
2.3. SINTOMATOLOGÍA	14
2.4. DIAGNÓSTICO	16
2.4.1. <i>Diagnóstico clínico: criterios del NINCDS-ADRDA</i>	16
2.4.2. <i>Marcadores biológicos</i>	18
2.4.3. <i>Técnicas de neuro-imagen</i>	19
2.5. TRATAMIENTO	19
2.5.1. <i>Tratamientos sintomáticos</i>	20
2.5.2. <i>Tratamientos modificadores de la enfermedad</i>	22
2.5.3. <i>Tratamientos basados en estudios epidemiológicos</i>	24
2.5.4. <i>Atención al cuidador</i>	26
CAPÍTULO 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	27
3.1. INTRODUCCIÓN	28
3.2. PRIMEROS REGISTROS MAGNETOENCEFALOGRÁFICOS	29
3.3. SISTEMA DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL	30
3.3.1. <i>Sensores SQUID</i>	31
3.3.2. <i>Transformadores de flujo</i>	32
3.3.3. <i>Contenedor criogénico</i>	32
3.3.4. <i>Habitación aislada magnéticamente</i>	33
3.4. MÉTODOS DE CANCELACIÓN DEL RUIDO MAGNÉTICO	33
3.4.1. <i>Aislamiento electromagnético</i>	34
3.4.2. <i>Sistemas gradiométricos</i>	35
3.4.3. <i>Procesado de señal</i>	35
3.5. COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL	36
3.5.1. <i>SPECT y PET</i>	38
3.5.2. <i>fMRI y MRS</i>	39
3.5.3. <i>EEG</i>	40

3.6. OTRAS APLICACIONES DEL BIOMAGNETISMO	41
3.6.1. Magnetocardiografía	41
3.6.2. Gastromagnetismo	43
3.6.3. Susceptometría magnética	44
3.6.4. Neumomagnetismo	44
CAPÍTULO 4. ESTADO DEL ARTE	45
4.1. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS NO LINEAL	46
4.2. ANÁLISIS NO LINEAL DE REGISTROS ELECTROMAGNÉTICOS CEREBRALES	47
4.2.1. Actividad basal en sujetos sanos	48
4.2.2. Procesos cognitivos	49
4.2.3. Psicofarmacología	50
4.2.4. Sueño	50
4.2.5. Coma y anestesia	51
4.2.6. Epilepsia	51
4.2.7. Esquizofrenia	52
4.2.8. Enfermedades neurodegenerativas	53
4.3. ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ELECTROMAGNÉTICA CEREBRAL EN LA EA	54
4.3.1. Análisis espectral de señales EEG/MEG en la EA	54
4.3.2. Análisis no lineal de señales EEG/MEG en la EA	55
CAPÍTULO 5. SUJETOS Y SEÑALES	65
5.1. DIAGNÓSTICO Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS SUJETOS	66
5.2. REGISTRO Y PREPROCESADO DE LAS SEÑALES MEG	68
5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	69
5.4. ANÁLISIS DE LA ESTACIONARIEDAD DE LAS SEÑALES	72
CAPÍTULO 6. MÉTODOS	75
6.1. INTRODUCCIÓN	76
6.2. MEDIDAS DE COMPLEJIDAD	77
6.2.1. Complejidad de Lempel-Ziv	77
6.2.2. Dimensión fractal de Higuchi	80
6.2.3. Dimensión fractal de Maragos-Sun	81
6.3. ENTROPÍAS	84
6.3.1. Entropía espectral de Shannon	84
6.3.2. Entropía aproximada	85
6.3.3. Entropía muestral	88
6.3.4. Entropía en múltiples escalas	90
6.4. MEDIDAS DE PREDICCIÓN	91
6.4.1. Predicción no lineal	91
6.4.2. Auto información mutua	94
6.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LARGO ALCANCE	95
6.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias	95
6.5.2. Análisis de media móvil sin tendencias	97
6.6. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	100
6.6.1. Verosimilitud de la sincronización	100
6.6.2. Índice de retardo de fase	102
6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	104
6.7.1. Test de la t de Welch	104
6.7.2. Curvas ROC	105
6.7.3. Diagramas de cajas y bigotes	107
6.7.4. Regresión logística	108

CAPÍTULO 7. RESULTADOS	113
7.1. INTRODUCCIÓN	114
7.2. MEDIDAS DE COMPLEJIDAD	114
7.2.1. Complejidad de Lempel-Ziv	114
7.2.2. Dimensión fractal de Higuchi	120
7.2.3. Dimensión fractal de Maragos-Sun	122
7.3. ENTROPIAS	126
7.3.1. Entropía espectral de Shannon	126
7.3.2. Entropía aproximada	128
7.3.3. Entropía muestral	131
7.3.4. Entropía en múltiples escalas	134
7.4. MEDIDAS DE PREDICCIÓN	139
7.4.1. Predicción no lineal	139
7.4.2. Auto información mutua	146
7.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LARGO ALCANCE	149
7.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias	149
7.5.2. Análisis de media móvil sin tendencias	154
7.6. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	173
7.6.1. Verosimilitud de la sincronización	173
7.6.2. Índice de retardo de fase	175
7.7. REGRESIÓN LOGÍSTICA	178
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	181
8.1. INTRODUCCIÓN	182
8.2. DISCUSIÓN	182
8.3. CONTRIBUCIONES ORIGINALES	193
8.4. CONCLUSIONES	197
8.5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	202
APÉNDICE A. GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	205
APÉNDICE B. PUBLICACIONES A LAS QUE HA DADO LUGAR ESTA TESIS DOCTORAL.....	209
B.1. PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERNACIONALES	210
B.2. CAPÍTULOS EN LIBROS INTERNACIONALES	211
B.3. CAPÍTULOS EN LIBROS NACIONALES	212
B.4. COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES	212
B.5. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES	214
BIBLIOGRAFÍA.....	217

Índice de figuras

FIG. 1. ESQUEMA GENERAL DE UN SISTEMA MEG TÍPICO.....	31
FIG. 2. GRÁFICO COMPARATIVO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS FUNCIONAL DEL CEREBRO SEGÚN SU RESOLUCIÓN ESPACIO-TEMPORAL Y SU GRADO DE INVASIVIDAD (MAESTÚ <i>ET AL.</i> 1999).	38
FIG. 3. DIAGRAMA CON LOS SENSORES MEG AGRUPADOS EN 5 REGIONES: ANTERIOR, CENTRAL, POSTERIOR, LATERAL IZQUIERDA Y LATERAL DERECHA.....	68
FIG. 4. RESPUESTA EN AMPLITUD DEL FILTRO PASO BANDA UTILIZADO PARA PROCESAR LOS REGISTROS MEG	69
FIG. 5. SEGMENTO MEG CONTAMINADO CON LOS LATIDOS DEL CORAZÓN (RODEADOS EN ROJO).....	70
FIG. 6. SEGMENTO MEG EN EL QUE UN CANAL (MARCADO EN ROJO) NO ESTÁ REGISTRANDO LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL.....	71
FIG. 7. VALORES MEDIOS DE <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE DOS SÍMBOLOS) OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	115
FIG. 8. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE DOS SÍMBOLOS) EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	116
FIG. 9. CURVAS ROC DE LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE DOS SÍMBOLOS) OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	117
FIG. 10. VALORES MEDIOS DE <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE TRES SÍMBOLOS) OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	118
FIG. 11. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE TRES SÍMBOLOS) EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	119
FIG. 12. CURVAS ROC DE LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE TRES SÍMBOLOS) OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	119
FIG. 13. VALORES MEDIOS DE <i>HFD</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	120
FIG. 14. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>HFD</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	121
FIG. 15. CURVAS ROC DE LA <i>HFD</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	122
FIG. 16. RESULTADO DE APLICAR LAS OPERACIONES DE DILATACIÓN Y EROSIÓN SOBRE UN REGISTRO MEG (EN AZUL) PARA DISTINTOS VALORES DEL PARÁMETRO <i>d</i> : (A) $d = 10$, (B), $d = 20$, (C) $d = 30$ Y (D) $d = 40$	123
FIG. 17. VALORES MEDIOS DE <i>MSFD</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	124
FIG. 18. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>MSFD</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	125
FIG. 19. CURVAS ROC DE LA <i>MSFD</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	125
FIG. 20. VALORES MEDIOS DE <i>SSE</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	127
FIG. 21. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>SSE</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	127
FIG. 22. CURVAS ROC DE LA <i>SSE</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.....	128

FIG. 23. VALORES MEDIOS DE <i>APEN</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	129
FIG. 24. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>APEN</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	130
FIG. 25. CURVAS ROC DE LA <i>APEN</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	130
FIG. 26. VALORES MEDIOS DE <i>SAMPEN</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	132
FIG. 27. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA <i>SAMPEN</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	133
FIG. 28. CURVAS ROC DE LA <i>SAMPEN</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	133
FIG. 29. <i>MSE</i> PROMEDIO PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	134
FIG. 30. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS PEQUEÑAS (FACTOR DE ESCALA ENTRE 1 Y 4) DE LA <i>MSE</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	136
FIG. 31. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS GRANDES (FACTOR DE ESCALA ENTRE 4 Y 8) DE LA <i>MSE</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	136
FIG. 32. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LAS PENDIENTES EN ESCALAS PEQUEÑAS (FACTOR DE ESCALA ENTRE 1 Y 4) DE LA <i>MSE</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	137
FIG. 33. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LAS PENDIENTES EN ESCALAS GRANDES (FACTOR DE ESCALA ENTRE 4 Y 8) DE LA <i>MSE</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	137
FIG. 34. CURVAS ROC DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS PEQUEÑAS (FACTOR DE ESCALA ENTRE 1 Y 4) DE LA <i>MSE</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	138
FIG. 35. CURVAS ROC DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS GRANDES (FACTOR DE ESCALA ENTRE 4 Y 8) DE LA <i>MSE</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	138
FIG. 36. CURVAS DE PREDICCIÓN MEDIAS OBTENIDAS PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA UTILIZANDO EL ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN.	140
FIG. 37. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN) OBTENIDAS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	141
FIG. 38. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN) EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	142
FIG. 39. CURVAS ROC DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN) OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	142
FIG. 40. CURVAS DE PREDICCIÓN MEDIAS OBTENIDAS PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA UTILIZANDO EL ALGORITMO DE <i>NF</i> DE AFTANAS.	143
FIG. 41. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE AFTANAS) OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	144
FIG. 42. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE AFTANAS) EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	145
FIG. 43. CURVAS ROC DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE AFTANAS) OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	145
FIG. 44. PERFILES MEDIOS DE LA <i>AMI</i> PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	146
FIG. 45. VALORES MEDIOS DE LA TASA DE DESCENSO DE LA <i>AMI</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	147
FIG. 46. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA TASA DE DESCENSO DE LA <i>AMI</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	148

FIG. 47. CURVAS ROC DE LA TASA DE DESCENSO DE LA <i>AMI</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	148
FIG. 48. REPRESENTACIÓN LOGARÍTMICA DE LOS VALORES MEDIOS DE $F(k)$ FRENTE A k (<i>DFA</i>) PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	150
FIG. 49. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>DFA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	151
FIG. 50. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>DFA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	151
FIG. 51. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_1 DEL <i>DFA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	152
FIG. 52. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_2 DEL <i>DFA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	152
FIG. 53. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>DFA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	153
FIG. 54. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>DFA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	153
FIG. 55. REPRESENTACIÓN LOGARÍTMICA DE LOS VALORES MEDIOS DE $F(n)$ FRENTE A n (<i>BDMA</i>) PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	155
FIG. 56. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>BDMA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	156
FIG. 57. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>BDMA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	156
FIG. 58. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_1 DEL <i>BDMA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	157
FIG. 59. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_2 DEL <i>BDMA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	157
FIG. 60. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>BDMA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	158
FIG. 61. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>BDMA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	158
FIG. 62. REPRESENTACIÓN LOGARÍTMICA DE LOS VALORES MEDIOS DE $F(n)$ FRENTE A n (<i>CDMA</i>) PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	159
FIG. 63. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α DEL <i>CDMA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	160
FIG. 64. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α DEL <i>CDMA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	161
FIG. 65. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α DEL <i>CDMA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	161
FIG. 66. REPRESENTACIÓN LOGARÍTMICA DE LOS VALORES MEDIOS DE $F(n)$ FRENTE A n (<i>WBDMA</i>) PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA.	162
FIG. 67. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WBDMA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	163
FIG. 68. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WBDMA</i> OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	164
FIG. 69. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WBDMA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	164
FIG. 70. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WBDMA</i> EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	165
FIG. 71. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WBDMA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	165
FIG. 72. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WBDMA</i> OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	166

FIG. 73. REPRESENTACIÓN LOGARÍTMICA DE LOS VALORES MEDIOS DE $F(n)$ FRENTE A n ($WCDMA$) PARA EL GRUPO DE CONTROL Y PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON EA	167
FIG. 74. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL $WCDMA$ OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	168
FIG. 75. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL $WCDMA$ OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	168
FIG. 76. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_3 DEL $WCDMA$ OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	169
FIG. 77. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_1 DEL $WCDMA$ EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	169
FIG. 78. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_2 DEL $WCDMA$ EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	170
FIG. 79. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA PENDIENTE α_3 DEL $WCDMA$ EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	170
FIG. 80. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_1 DEL $WCDMA$ OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	171
FIG. 81. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_2 DEL $WCDMA$ OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	171
FIG. 82. CURVAS ROC DE LA PENDIENTE α_3 DEL $WCDMA$ OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	172
FIG. 83. VALORES MEDIOS DE SL OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.	174
FIG. 84. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA LA SL EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	174
FIG. 85. CURVAS ROC DE LA SL OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	175
FIG. 86. VALORES MEDIOS DE PLI OBTENIDOS EN LOS PACIENTES CON EA Y EN LOS SUJETOS DE CONTROL.....	176
FIG. 87. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PLI EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	177
FIG. 88. CURVAS ROC DEL PLI OBTENIDAS EN LAS REGIONES: (A) TOTAL, (B) ANTERIOR, (C) CENTRAL, (D) POSTERIOR, (E) LATERAL IZQUIERDA Y (F) LATERAL DERECHA.	177
FIG. 89. CURVA ROC DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA LR.	179

Índice de tablas

TABLA 1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ARTÍCULOS, ORDENADOS ALFABÉTICAMENTE, SOBRE EL ANÁLISIS NO LINEAL DE REGISTROS EEG/MEG EN LA EA.	60
TABLA 2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS SUJETOS ANALIZADOS.	67
TABLA 3. NÚMERO DE TRAMAS ANALIZADAS CON CADA UNO DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS NO LINEAL.	72
TABLA 4. VALORES MEDIOS DE <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE DOS SÍMBOLOS) PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	115
TABLA 5. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE DOS SÍMBOLOS) EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	117
TABLA 6. VALORES MEDIOS DE <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE TRES SÍMBOLOS) PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	118
TABLA 7. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>LZC</i> (CONVERSIÓN DE TRES SÍMBOLOS) EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	119
TABLA 8. VALORES MEDIOS DE <i>HFD</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	121
TABLA 9. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>HFD</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	122
TABLA 10. VALORES MEDIOS DE <i>MSFD</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	124
TABLA 11. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>MSFD</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	125
TABLA 12. VALORES MEDIOS DE <i>SSE</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	126
TABLA 13. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>SSE</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	128
TABLA 14. VALORES MEDIOS DE <i>APEN</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	129
TABLA 15. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>APEN</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	131
TABLA 16. VALORES MEDIOS DE <i>SAMPEN</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	132
TABLA 17. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>SAMPEN</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	133
TABLA 18. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS PEQUEÑAS (FACTOR DE ESCALA ENTRE 1 Y 4) DE LA <i>MSE</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	135
TABLA 19. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES EN ESCALAS GRANDES (FACTOR DE ESCALA ENTRE 4 Y 8) DE LA <i>MSE</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	135
TABLA 20. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE EN ESCALAS PEQUEÑAS DE LA <i>MSE</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	139
TABLA 21. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE EN ESCALAS GRANDES DE LA <i>MSE</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	139
TABLA 22. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN) PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	141

TABLA 23. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE YUNFAN) EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	143
TABLA 24. VALORES MEDIOS DE LAS PENDIENTES DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE <i>NF</i> DE AFTANAS) PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	144
TABLA 25. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE DE LAS CURVAS DE PREDICCIÓN (ALGORITMO DE AFTANAS) EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	145
TABLA 26. VALORES MEDIOS DE LA TASA DE DESCENSO DE LA <i>AMI</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	147
TABLA 27. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS PENDIENTES DE LA <i>AMI</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	149
TABLA 28. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>DFA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	150
TABLA 29. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>DFA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	150
TABLA 30. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_1 DEL <i>DFA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	154
TABLA 31. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_2 DEL <i>DFA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	154
TABLA 32. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>BDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS. ...	155
TABLA 33. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>BDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS. ...	155
TABLA 34. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_1 DEL <i>BDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	159
TABLA 35. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_2 DEL <i>BDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	159
TABLA 36. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α DEL <i>CDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	160
TABLA 37. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α DEL <i>CDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	162
TABLA 38. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WBDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	163
TABLA 39. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WBDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	163
TABLA 40. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WBDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	166
TABLA 41. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WBDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	166
TABLA 42. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WCDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	167
TABLA 43. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WCDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	167
TABLA 44. VALORES MEDIOS DE LA PENDIENTE α_3 DEL <i>WCDMA</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	167
TABLA 45. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_1 DEL <i>WCDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	172
TABLA 46. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_2 DEL <i>WCDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	172
TABLA 47. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PENDIENTE α_3 DEL <i>WCDMA</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	172
TABLA 48. VALORES MEDIOS DE <i>SL</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	173
TABLA 49. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA <i>SL</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	175
TABLA 50. VALORES MEDIOS DE <i>PLI</i> PARA CADA GRUPO EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	176
TABLA 51. VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PRECISIÓN Y AROC PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON EL <i>PLI</i> EN LAS 6 REGIONES ANALIZADAS.	177
TABLA 52. RESUMEN DE LOS VALORES DE PRECISIÓN Y AROC PARA LOS MÉTODOS NO LINEALES QUE MOSTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE PACIENTES CON EA Y SUJETOS DE CONTROL (<i>p</i> -VALORES < 0.05). LOS MÉTODOS QUE CONSIGUIERON VALORES DE PRECISIÓN POR ENCIMA DEL 79% SE HAN MARCADO EN NEGRITA, MIENTRAS QUE LOS VALORES DE AROC SUPERIORES A 0.79 SE INDICAN EN CURSIVA.	201

Introducción

1.1. CONTEXTO: PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. HIPÓTESIS DE PARTIDA	4
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.4. PLAN DE TRABAJO.....	6
1.5. DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA	8

1.1. Contexto: Procesado de señales biomédicas

Esta Tesis Doctoral se engloba dentro del campo de la Ingeniería Biomédica y, más concretamente, dentro de la línea de procesado de señales biomédicas. La Ingeniería Biomédica es un campo multidisciplinar que aplica las técnicas y métodos de la ingeniería a la comprensión, definición y resolución de problemas de las especialidades relacionadas con la medicina y la biología. Debido a su extensa diversidad, en la actualidad existen multitud de áreas incluidas dentro del ámbito de la Ingeniería Biomédica (Bronzino 2006): aplicación de métodos de análisis de sistemas (modelado, simulación y control) a problemas biomédicos; detección, medida y monitorización de señales fisiológicas; interpretación diagnóstica a partir del procesado de señales biomédicas; procedimientos y dispositivos de rehabilitación; construcción de dispositivos que actúen como órganos artificiales; análisis computacional de datos para la toma de decisiones clínicas; análisis de imágenes médicas; biotecnología; desarrollo de nuevos biomateriales; etc. De entre todas estas, esta Tesis Doctoral está relacionada con la línea de procesado de señal. El procesado de señales biomédicas constituye un área de investigación interdisciplinar donde equipos de médicos, biólogos e ingenieros, entre otros, colaboran para desarrollar algoritmos adecuados a los diferentes tipos de señales y aplicaciones, que posibiliten el establecimiento de diagnósticos más precisos (Carrión *et al.* 2007). De forma general, el procesado de señales biomédicas se puede dividir en tres etapas: (i) registro (detección, muestreo, digitalización, preprocesado y almacenamiento de la señal); (ii) procesado (segmentación, filtrado y determinación de los patrones a detectar); y (iii) clasificación y extracción de características (Bronzino 2006).

Las señales biomédicas son señales extraídas de estructuras biológicas, que indican su composición o su funcionamiento (Varela & Oliviero 2007). En función del tipo de fuente que las origina puede hablarse de señales biomédicas de origen eléctrico (por ejemplo, electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma y electrooculograma), acústico (fonocardiograma y ecografía), magnético (magnetoencefalograma y magnetocardiograma), mecánico (mecanomiograma y presión de flujo aéreo), químico (proteínas y enzimas), óptico (saturación de oxígeno en sangre), etc. No obstante, las señales también pueden clasificarse en función de su campo de aplicación (por ejemplo, cardiología y neurología) o de sus características

(señales continuas y discretas) (Cohen 2006). Las señales biomédicas son portadoras de información que, en ocasiones, no puede ser percibida de forma inmediata. Esta información debe ser extraída de forma adecuada para poder interpretar las señales. El proceso de extracción de información puede ser muy simple, como la inspección visual, o muy complejo, mediante herramientas avanzadas de procesado de señal (Sörnmo & Laguna 2007). Los objetivos principales del procesado de señales biomédicas son los siguientes (Sörnmo & Laguna 2007):

- Reducción de la subjetividad de las medidas manuales. Las medidas manuales adolecen de precisión, resultan muy complejas y dependen en gran parte del especialista, lo que puede llevar a conclusiones diagnósticas poco fiables. Con la utilización del procesado de señales biomédicas se consigue automatizar el análisis, mejorando la reproductibilidad y la precisión de las medidas.
- Extracción de características. Los métodos desarrollados ayudan a la caracterización y al entendimiento de las señales. Estos métodos permiten extraer información que no puede obtenerse por inspección visual.
- Reducción de ruido. Generalmente, los registros a analizar están contaminados por ruido, que puede interferir en la señal de interés, enmascarando las características del proceso fisiológico que se desea estudiar. Por ello, reducir el ruido es un objetivo importante en el procesado de señales biomédicas.
- Modelado matemático y simulación. Los modelos expresados en forma de ecuaciones y definidos adecuadamente nos permiten simular señales biomédicas reales. Esto nos ofrece la posibilidad de penetrar en el conocimiento de las relaciones entre los parámetros del modelo y las características de la señal observada.

Las señales biomédicas a analizar en esta Tesis Doctoral reciben el nombre de magnetoencefalogramas. Estos registros reflejan los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Se trata de señales discretas, de origen magnético, que se utilizan, fundamentalmente, en el ámbito de la neurología, la psiquiatría y la psicología. Concretamente, se analizarán magnetoencefalogramas pertenecientes a pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y a sujetos de control haciendo uso de métodos de análisis no lineal. Estos métodos permitirán extraer diferentes características

de las señales (complejidad, regularidad, predictibilidad, conectividad, etc.), que no están accesibles mediante un mero análisis visual.

1.2. Hipótesis de partida

La EA es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva, caracterizada por una destrucción gradual de las células cerebrales. En el cerebro de los pacientes con EA aparecen dos tipos de lesiones: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Además, el cerebro del enfermo experimenta una reducción de la densidad sináptica, pérdida de neuronas y degeneración granovascular de las neuronas hipocampales (Cummings 2004b). Como consecuencia de los cambios que la EA produce en el cerebro de los enfermos, la actividad actividad electromagnética cerebral podría verse afectada.

La magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*) es una técnica no invasiva que permite el registro de las señales magnéticas generadas por el cerebro. Junto con la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*), la MEG es la única técnica que mide la actividad neuronal directamente. Además presenta varias ventajas sobre la EEG. La MEG proporciona registros que no dependen de ningún punto de referencia. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectadas por los campos magnéticos que por los eléctricos (Hämäläinen *et al.* 1993; Hari 2005). Por ello, en esta Tesis Doctoral analizaremos registros MEG pertenecientes a sujetos de control y a pacientes con EA. Los cambios producidos por la EA en el cerebro de los enfermos deberían quedar reflejados, de algún modo, en estos registros.

Las señales MEG son generadas por interacciones no lineales entre las neuronas. Esta naturaleza no lineal de las relaciones entre neuronas está presente en el cerebro en múltiples niveles de escalas espaciales, llegando incluso a nivel celular (Andrzejak 2001). Por ello, los métodos de análisis no lineal parecen adecuados para proporcionar información que permita comprender las funciones y disfunciones cerebrales. Los métodos no lineales permitirían caracterizar el comportamiento del cerebro y podrían servir de ayuda en el diagnóstico de la EA. De hecho, algunos de estos métodos ya han

sido utilizados para obtener información sobre la dinámica de la corteza cerebral en la EA y en otras patologías (Jeong 2004; Stam 2005).

1.3. Objetivos de la investigación

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. El diagnóstico clínico diario se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia, para lo cual se hace uso de una serie de criterios estandarizados, alcanzándose una precisión diagnóstica entre el 80 y el 90% (Rossor 2001). Además, es difícil diagnosticar la EA en las fases iniciales, por lo que sería conveniente entender mejor la dinámica cerebral para poder efectuar un diagnóstico precoz. Para ello, podría ser de gran utilidad el análisis de registros que reflejen la actividad magnética cerebral.

Durante los últimos años, el análisis de registros cerebrales, EEG y MEG, ha demostrado ser una herramienta útil para ayudar en el diagnóstico de la EA (Jeong 2004; Stam 2005). Tradicionalmente, los registros de pacientes con EA se analizaban con técnicas espectrales. El análisis espectral muestra un incremento de la actividad en las bandas de baja frecuencia en los pacientes con EA, en comparación con los sujetos de control (Signorino *et al.* 1995; Osipova *et al.* 2005). Sin embargo, la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas parece indicar que la actividad cerebral no es completamente estocástica (Zhang *et al.* 2001). Además, la no linealidad está presente en el cerebro, incluso a nivel celular (Andrzejak *et al.* 2001). Por tanto, el análisis no lineal de los registros MEG podría ser una herramienta complementaria para el diagnóstico de la EA. Recientemente, la actividad MEG en pacientes con EA ha sido caracterizada con varios de estos métodos, como la dimensión de correlación (van Cappellen van Walsum *et al.* 2003), la complejidad de Lempel-Ziv (Gómez *et al.* 2005a,c, 2006a, 2009a), la dimensión fractal de Higuchi (Gómez *et al.* 2007c, 2009b), la entropía espectral de Shannon (Poza *et al.* 2008), la entropía espectral de Rényi (Poza *et al.* 2008), la entropía aproximada (Gómez *et al.* 2005b,d, 2006c,d; Hornero *et al.* 2008a), la entropía muestral (Gómez *et al.* 2007b, 2009a), la entropía en múltiples escalas (Gómez *et al.* 2007b), la predicción no lineal (Gómez *et al.* 2008a,b), la auto información mutua (Gómez *et al.* 2006b, 2007a, 2008c), la verosimilitud de la

sincronización (Stam *et al.* 2006) o el índice de retardo de fase (de Haan *et al.* 2008; Stam *et al.* 2009).

El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral es **aplicar un conjunto de métodos no lineales para analizar la actividad MEG espontánea de pacientes con EA y sujetos de control**. Para ello, se extraerán una serie de características de las señales que nos permitan definir patrones de normalidad y patológicos, útiles para entender la dinámica cerebral en la EA. Para la consecución de este objetivo general, será necesario cumplir los siguientes objetivos específicos:

1. Elaborar un banco de datos de señales MEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control.
2. Realizar una búsqueda bibliográfica de métodos de análisis no lineal, aplicables a señales biomédicas en general, y a registros MEG en particular.
3. Implementar los métodos seleccionados previamente en Matlab[®].
4. Procesar las señales MEG de sujetos de control y pacientes con EA mediante los algoritmos implementados.
5. Realizar un análisis estadístico de los resultados obtenidos para verificar la idoneidad de cada uno de los métodos empleados.
6. Deducir patrones de normalidad y patrones asociados a la EA a partir de los registros MEG de los sujetos analizados.
7. Difundir los resultados obtenidos, preferiblemente en revistas internacionales con alto índice de impacto.

1.4. Plan de trabajo

Para llevar a cabo los objetivos de esta Tesis Doctoral, se ha seguido el plan de trabajo que se detalla a continuación:

1. **Selección de pacientes con EA y sujetos de control de edad avanzada.** Los enfermos provenían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer

- (Madrid), mientras que los sujetos de control han sido reclutados voluntariamente para participar en el estudio entre sujetos de edad avanzada de la Unidad de Geriátrica del Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid). No existen diferencias significativas en las edades medias de ambos grupos. De esta forma, evitamos que este factor pueda influir en el análisis de los registros.
2. **Registro de señales MEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control.** Se ha utilizado un magnetómetro de 148 canales (MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging), situado en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los registros se realizaron con los sujetos tumbados, despiertos, en reposo y con los ojos cerrados. Se les pide que intenten no realizar movimientos, para minimizar el número de artefactos de los registros. Para cada sujeto, se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea a 678.17 Hz, con un filtrado hardware entre 0.1 y 200 Hz. Los datos obtenidos se submuestrearon por un factor de 4, obteniendo una frecuencia de muestreo efectiva de 169.55 Hz.
 3. **Elaboración de una base de datos de señales MEG.** Las señales registradas se almacenan junto con los datos sociodemográficos de los sujetos (edad y sexo) y los resultados de distintas pruebas neuropsicológicas.
 4. **Investigación sobre métodos de análisis no lineal.** Se recopilaron los últimos artículos científicos relativos a los métodos no lineales de procesado de señal aplicables al análisis de señales biomédicas. Se estudiaron detenidamente los algoritmos de todos estos métodos para decidir cuáles eran más adecuados para el análisis de registros MEG. Se ha intentado que los métodos seleccionados reflejen diferentes características de las señales, para que puedan complementarse. Así, se han aplicado medidas de complejidad, regularidad, predicción, conectividad, etc.
 5. **Desarrollo *software* de los métodos de análisis no lineal** seleccionados en la etapa anterior. Todos los algoritmos se han programado en Matlab[®] (versión 7, R14; The Mathworks Inc.) para su posterior aplicación sobre los registros de los pacientes con la EA y de los sujetos de control.
 6. **Procesado de las señales MEG** pertenecientes a sujetos de control y pacientes

con EA mediante los métodos de análisis no lineal implementados. Estos métodos han permitido extraer características de las señales que podrían pasar inadvertidas con un análisis visual de los registros o empleando técnicas estadísticas clásicas.

7. **Análisis estadístico de los resultados obtenidos** para verificar la eficacia de los diferentes métodos. Se han utilizado Matlab[®] (versión 7, R14; The Mathworks Inc.) y el paquete SPSS[®] (versión 14.0; SPSS Inc., Chicago, Ill) para realizar diversos tests estadísticos, curvas operativas características del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*), diagramas de cajas y bigotes, y un modelo de regresión logística.
8. **Deducción de patrones** de normalidad en la actividad MEG de sujetos de control y patrones asociados a la patología en los registros MEG de los pacientes con EA.
9. **Extracción de conclusiones** a partir de los diferentes resultados obtenidos y **comparación con trabajos previos**.
10. **Difusión de los resultados** de nuestro trabajo en **congresos nacionales e internacionales**, y en **revistas internacionales con alto índice de impacto** incluidas en el *Journal Citation Reports*.

1.5. Descripción de la memoria

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

- **Capítulo 2: Enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se explica la importancia de la EA en la sociedad actual. A continuación, se exponen las principales características de la EA, prestando especial atención a las placas seniles y a los ovillos neurofibrilares. Los siguientes apartados se dedican a explicar la sintomatología y evolución de esta demencia, las técnicas utilizadas

para su diagnóstico y las terapias actuales de tratamiento.

- **Capítulo 3: Magnetoencefalografía.** En el tercer capítulo se comienza describiendo las principales características de la MEG. Además, se explican brevemente los primeros estudios de la actividad magnética cerebral. A los sistemas de registro también se les presta una gran atención, especialmente a sus partes más importantes: los sensores basados en dispositivos superconductores, los transformadores de flujo, los contenedores criogénicos y los métodos de cancelación de ruido magnético. Además, se compara la MEG con otras técnicas de registro de la actividad cerebral, explicando las ventajas y desventajas de cada una de ellas. Finalmente, se exponen otras aplicaciones del biomagnetismo.
- **Capítulo 4: Estado del arte.** En el cuarto capítulo se realiza una revisión del estado del arte en el campo del análisis no lineal. Tras una pequeña introducción sobre el análisis no lineal y su importancia para el estudio de diversos sistemas fisiológicos, el texto se centra en el análisis de registros cerebrales. Se detallan los principales estudios realizados para caracterizar diferentes estados cerebrales, tanto en sujetos sanos como en enfermos. Se presta especial atención a los trabajos en los que se han aplicado técnicas de análisis no lineal para el estudio de la actividad electromagnética en la EA.
- **Capítulo 5: Sujetos y señales.** En este capítulo se exponen los datos sociodemográficos de los 62 sujetos (36 pacientes con EA y 26 sujetos de control) que han participado en el estudio, así como los criterios utilizados para su diagnóstico. Además, se detallan las etapas de registro, preprocesado y rechazo de artefactos. Por último, se explica el método aplicado sobre las señales para testear su estacionariedad, ya que esta es una característica requerida por algunos de los métodos de análisis no lineal empleados.
- **Capítulo 6: Métodos.** Se describen los distintos métodos de análisis no lineal elegidos para analizar las señales MEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control. Los métodos utilizados se han agrupado en cinco grupos: medidas de complejidad, entropías, medidas de predicción, métodos de análisis de correlaciones de largo alcance y medidas de conectividad. Además, se explicarán las técnicas estadísticas utilizadas para analizar los resultados

obtenidos con cada método. También se incluye una descripción sobre la regresión logística, empleada para estudiar la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos no lineales.

- **Capítulo 7: Resultados.** En este capítulo se presentan los resultados más significativos obtenidos con cada método de análisis no lineal. Además, se muestran los resultados conseguidos con la regresión logística.
- **Capítulo 8: Discusión y conclusiones.** En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se discuten los principales hallazgos y se comparan con estudios previos de la actividad electromagnética en la EA. También se extraen las conclusiones más relevantes del estudio realizado. Asimismo, se detallan las principales aportaciones de la Tesis Doctoral y se indican las futuras líneas de investigación a seguir.
- **Apéndice A: Glosario de abreviaturas y acrónimos.** Este primer apéndice recoge las siglas y acrónimos que aparecen en la memoria.
- **Apéndice B: Publicaciones a las que ha dado lugar esta Tesis Doctoral.** En este último apéndice se enumeran las publicaciones más relevantes generadas durante la realización de la presente Tesis Doctoral, agrupadas en revistas internacionales, capítulos en libros internacionales, capítulos en libros nacionales, congresos internacionales y congresos nacionales.

Enfermedad de Alzheimer

2.1. INTRODUCCIÓN	12
2.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA	12
2.3. SINTOMATOLOGÍA	14
2.4. DIAGNÓSTICO	16
2.4.1. <i>Diagnóstico clínico: criterios del NINCDS-ADRDA</i>	16
2.4.2. <i>Marcadores biológicos</i>	18
2.4.3. <i>Técnicas de neuro-imagen</i>	19
2.5. TRATAMIENTO	19
2.5.1. <i>Tratamientos sintomáticos</i>	20
2.5.2. <i>Tratamientos modificadores de la enfermedad</i>	22
2.5.3. <i>Tratamientos basados en estudios epidemiológicos</i>	24
2.5.4. <i>Atención al cuidador</i>	26

2.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Cummings 2004b). Es la demencia más común en el mundo occidental, ya que representa entre el 50 y el 60% de todas las diagnosticadas (Blennow *et al.* 2006). En el año 2001, más de 24 millones de personas sufrían demencia, un número que se espera llegue a 81 millones en el 2040. La prevalencia de la EA aumenta con la edad: está en torno al 1% en sujetos de 60 años, pero muestra un crecimiento casi exponencial, llegando a afectar al 30% de los sujetos de 85 años (Cummings 2004a). Debido al aumento de la esperanza de vida en los países occidentales, la EA se está convirtiendo en un gran problema económico y social. De hecho, es la tercera enfermedad en costes sociales y económicos, sólo superada por la cardiopatía isquémica y el cáncer (Llibre & Guerra 1999).

La duración media de la EA, desde su desencadenamiento hasta la muerte del paciente, es de unos 8 años (Barclay *et al.* 1985). Esta enfermedad destruye gradualmente las células cerebrales, lo que provoca un deterioro progresivo de las funciones mentales del paciente. En el cerebro de los enfermos aparecen fundamentalmente dos tipos de lesiones: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Aunque su importancia exacta está todavía siendo investigada, el número de placas y ovillos presentes en el cerebro suele estar relacionado con la gravedad de la demencia. La mayor densidad de estas lesiones suele observarse, especialmente, en las áreas corticales responsables de la memoria y el aprendizaje (Blennow *et al.* 2006).

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia. Para ello se emplean distintas técnicas: el historial del paciente, exámenes neurológicos, técnicas de neuroimagen, etc. No obstante, estas pruebas sólo permiten diagnosticar la EA con una precisión entre el 80 y el 90% (Rossor 2001). Un diagnóstico definitivo de la enfermedad sólo es posible mediante necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento). Por ello, parece necesaria la utilización de nuevas técnicas que aumenten la precisión *premortem*.

Actualmente, el análisis de registros EEG y MEG no es utilizado en el diagnóstico de la EA. Sin embargo, está demostrado que esta enfermedad afecta a la corteza cerebral, alterando la actividad electromagnética cerebral de los pacientes. De

hecho, multitud de estudios han mostrado que el análisis de registros EEG/MEG podría ser una herramienta útil para completar el diagnóstico de la EA (Jeong 2004; Stam 2005). En esta Tesis Doctoral se analizarán registros MEG utilizando métodos de análisis no lineal, con el objetivo de diferenciar las señales procedentes de pacientes con EA de aquellas pertenecientes a sujetos de control de edad avanzada.

2.2. Anatomía patológica

La EA se caracteriza, a nivel macroscópico, por surcos cerebrales amplios y atrofia cerebral generalizada con dilatación ventricular secundaria (Pradilla 2004). A nivel microscópico, las lesiones más características en la EA son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Ambas lesiones se sitúan en el lóbulo temporal medio y en las áreas corticales. La EA se caracteriza también por una degeneración de las neuronas y de la sinapsis (Blennow *et al.* 2006). A nivel neuroquímico, la EA conlleva una reducción cortical de la enzima acetilcolina, una disminución constante de las tasas cerebrales de colinacetiltransferasa, una reducción de las tasas de dopamina betahidroxilasa, una disminución de la actividad serotoninérgica en los núcleos del rafe dorsal, tanto en el cerebro como en el líquido cefalorraquídeo, y una disminución de somatostatina en el líquido cefalorraquídeo, corteza temporal, hipocampo, amígdala y núcleos acumbens (Tolosa & Alom 1990). Los mecanismos que producen todos estos cambios son muy diversos, como la agregación del péptido beta-amiloide ($A\beta$, *amyloid beta peptide*), la hiperfosforilación de la proteína tau, disfunción neurovascular, anomalías en el ciclo celular, procesos inflamatorios, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, etc. (Blennow *et al.* 2006).

Las placas seniles son lesiones extracelulares que poseen un núcleo central de $A\beta$ rodeado de astrocitos, microglia y neuritas distróficas con filamentos helicoidales emparejados. Este péptido está derivado de la proteína precursora del amiloide, cuyo gen está en el cromosoma 21. También está presente la apolipoproteína E (ApoE, *apolipoprotein E*) y reactantes de fase aguda, indicadores de una respuesta inflamatoria. La densidad de las placas seniles es superior en los lóbulos occipitales y temporales, intermedia en los parietales e inferior en el córtex frontal y límbico (Cummings 2004b; Pradilla 2004).

La segunda característica histopatológica más importante de la EA son los ovillos neurofibrilares. Son lesiones intraneuronales formadas por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada (Cummings 2004b; Pradilla 2004). La proteína tau es un componente normal de las neuronas, encargada de estabilizar los microtúbulos del cito-esqueleto, algo esencial para el transporte axonal. Sin embargo, en la EA este cito-esqueleto se pierde y la agregación de tau es un evento temprano en la patogénesis, relacionado con la pérdida de capacidad cognitiva (Pradilla 2004). Los ovillos neurofibrilares tienden a formarse principalmente en las células piramidales grandes, comenzando en el córtex transentorrinal y progresando a otras regiones corticales límbicas, alcanzando finalmente el neocórtex en las fases más avanzadas de la EA (Cummings 2004b).

Además de estas dos características histopatológicas clásicas, el cerebro del enfermo de Alzheimer experimenta también una reducción de la densidad sináptica, pérdida de neuronas y degeneración granovascular de las neuronas hipocampales (Cummings 2004b).

Las distintas anomalías producidas en el cerebro de los pacientes con EA parecen estar relacionadas con distintos síntomas de la enfermedad. Así, los déficits instrumentales como la afasia y las anomalías visuoespaciales se atribuyen principalmente a la formación de placas seniles y sus anomalías celulares relacionadas. Por otro lado, los ovillos neurofibrilares contribuyen a la alteración de la memoria y a los síntomas neuropsiquiátricos de la EA. Finalmente, los déficits en los neurotransmisores, especialmente de acetilcolina, tienen un papel importante en los cambios cognitivos y conductuales (Cummings 2004b).

2.3. Sintomatología

La duración media de la EA, desde su desencadenamiento hasta la muerte del paciente, es de unos 8 años (Barclay *et al.* 1985). No obstante, se estima que la neurodegeneración empieza a manifestarse unos 20 o 30 años antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos. La EA es una enfermedad lentamente progresiva, en cuya evolución pueden distinguirse 3 etapas. La primera se caracteriza por trastornos en la memoria. En la segunda se agregan apraxias y trastornos, tanto del lenguaje como del

cálculo. Finalmente, en la última fase de la enfermedad, el paciente queda incapacitado, postrado en cama. Es de destacar que los límites entre estas etapas son imprecisos, pero este esquema puede ser útil para clarificar su evolución (Donoso 2003).

El comienzo de la enfermedad no se produce de forma abrupta y los pacientes suelen pasar por una fase de deterioro cognitivo leve, durante el cual presentan déficits cognitivos distinguibles del envejecimiento normal, pero que no cumplen por completo los criterios para diagnosticar la EA (Cummings 2004b). En la primera etapa de la EA destacan los trastornos en la memoria y los conflictos (Donoso 2003). El trastorno de memoria más habitual es un tipo amnésico de anomalía en el almacenamiento. Los pacientes sufren una pérdida de la información aprendida recientemente. Se ven afectadas tanto la memoria semántica como la episódica. Sin embargo, el aprendizaje de actividades motoras no suele verse afectado (Cummings 2004b). En esta etapa también destacan los conflictos de distintos tipos. Antes de diagnosticarse la enfermedad, el paciente comienza a cometer errores y es criticado por sus familiares o compañeros de trabajo (Donoso 2003).

En la segunda etapa se agregan trastornos del lenguaje, apraxias e incapacidad para realizar operaciones matemáticas (Donoso 2003). Las anomalías del lenguaje suelen comenzar con déficits para encontrar las palabras adecuadas, lo que lleva a los pacientes a utilizar habitualmente palabras como “cosa” o “eso”. La progresión de los trastornos del lenguaje suele desembocar en una anomia de selección léxica, es decir, el paciente no puede nombrar un objeto determinado pero puede reconocerlo en una lista. Posteriormente, se pasa a una anomia de tipo semántico y comienzan a aparecer defectos de comprensión (Cummings 2004b). En cuanto a las apraxias, las primeras en manifestarse son la ideatoria y la constructiva. Posteriormente, aparecen las apraxias ideomotora y del vestir. Otros trastornos que aparecen en esta fase son los relacionados con la escritura y la incapacidad para realizar operaciones aritméticas (Donoso 2003).

Las anomalías motoras y sensoriales no aparecen hasta la tercera fase de la enfermedad. El paciente sufre alteraciones en la marcha. A medida que progresa la enfermedad aparece rigidez, disfagia e incontinencia (Cummings 2004b). Finalmente, el enfermo pierde capacidad para trasladarse y queda postrado en la cama. Paralelamente ha ido perdiendo el control de esfínteres, el lenguaje se reduce, y termina postrado, debiendo ser movilizad, aseado y alimentado (Donoso 2003).

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la enfermedad sólo es posible mediante necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento). Sin embargo, en la práctica clínica diaria es necesario diferenciar la EA de otras demencias. Para ello, suelen emplearse diversas técnicas: el historial del paciente, exámenes clínicos, escáneres cerebrales, técnicas de neuroimagen, etc. Además, se utilizan tests de estado mental para evaluar la pérdida de la capacidad cognitiva. El más utilizado de todos ellos es el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein *et al.* (1975). Incluye 30 preguntas, 35 en su versión española (Lobo *et al.* 1979), que comprueban la orientación, el aprendizaje, las series de sustracción/atención, el recuerdo, las denominaciones, la repetición, la comprensión, la lectura, la escritura y la copia de una figura compleja (Cummings 2004b). Sin embargo, este test no carece de inconvenientes. En primer lugar, es poco sensible ante las anomalías que aparecen en las primeras fases de la EA y pierde aplicabilidad en las fases finales. Además, no es un test específico para la EA y enfermos con otras patologías también obtienen valores anormales en el MMSE. Por último, los pacientes con un nivel cultural bajo obtienen una menor puntuación en el test, por lo que los resultados deben ajustarse en función de esta característica (Cummings 2004b).

Las pruebas de laboratorio, como los test de función metabólica y la concentración de la vitamina B12, son utilizadas para identificar causas secundarias de demencia, algo habitual en la gente mayor (Blennow *et al.* 2006). Por otro lado, la búsqueda de marcadores biológicos potenciales para el diagnóstico precoz constituye una de las estrategias actuales en el estudio de la EA (Llibre & Guerra 1999). Finalmente, el uso de técnicas de neuroimagen es apropiado para excluir otras causas de demencia, ya que permiten detectar anomalías estructurales (Knopman *et al.* 2001).

2.4.1. Diagnóstico clínico: criterios del NINCDS-ADRDA

En la actualidad, el diagnóstico clínico de la EA se basa en los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et al.* 1984). Según estos criterios, el diagnóstico de la EA puede clasificarse en tres categorías (Cummings 2004b):

- EA definitiva:
 - Criterios clínicos de EA probable.
 - Evidencia histopatológica de la EA (autopsia o biopsia).

- EA probable:
 - Demencia establecida por un examen clínico y documentada por un test de estado mental.
 - Demencia confirmada por test neuropsicológico.
 - Déficit en dos o más áreas cognitivas.
 - Empeoramiento progresivo de la memoria, así como de otras funciones cognitivas.
 - Sin alteraciones en la consciencia.
 - Comienzo de la enfermedad entre los 40 y los 90 años de edad.
 - Ausencia de trastornos sistémicos u otra enfermedad cerebral que pueda producir un síndrome con demencia.

- EA posible:
 - Presencia de un trastorno sistémico u otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero se tienen serias dudas de que sea la causante.
 - Declive gradualmente progresivo de una sola función intelectual en ausencia de cualquier otra causa identificable.

A pesar de la batería de pruebas necesarias para el diagnóstico de la EA, la precisión alcanzada no es demasiado alta. Valores de sensibilidad y especificidad medios en el diagnóstico de la EA probable están en torno a 81% y 70%, respectivamente (Knopman *et al.* 2001). Además, es presumible que estos valores se vean reducidos sustancialmente en los centros de atención primaria, así como en pacientes con una EA incipiente (Blennow *et al.* 2006). Por otro lado, el diagnóstico de la EA posible alcanza una elevada sensibilidad (93%), pero a costa de una especificidad baja (48%), debido a que la EA comparte muchas características con otros tipos de demencia (Knopman *et al.* 2001). La prueba definitiva para la confirmación del diagnóstico de la EA es un estudio histológico de muestras cerebrales, que permite detectar las lesiones estructurales asociadas a la enfermedad (Blennow *et al.* 2006; Rossor 2001).

2.4.2. Marcadores biológicos

Con el objetivo de aumentar la precisión y conseguir una detección precoz de la enfermedad, se han llevado a cabo numerosos estudios en búsqueda de potenciales biomarcadores, como: concentraciones anormales de los marcadores tau total (T-tau, *total tau*), tau fosforilada (P-tau, *phosphorylated tau*), péptido beta-amiloide 1-42 ($A\beta_{1-42}$, *amyloid beta peptide 1-42*), ubiquitina y aspartato aminotransferasa, y la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE4, *allele 4 of the apolipoprotein E*) (Blennow *et al.* 2006; Llibre & Guerra 1999).

Estudios previos han mostrado que la concentración del marcador T-tau en el fluido cerebrospinal (CSF, *CerebroSpinal Fluid*) es un 300% mayor en pacientes con EA que en sujetos sanos, probablemente debido a la degeneración neuronal y axonal. Por otro lado, la concentración de $A\beta_{1-42}$ es un 50% menor en los enfermos que en los sujetos de control. Estos biomarcadores podrían ayudar en el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades, como la depresión y el Parkinson, ya que en estas últimas los pacientes muestran niveles normales de ambos. Sin embargo, estos marcadores no son válidos para diferenciar la EA de otras demencias, como la frontotemporal o la de cuerpos de Lewy (Blennow *et al.* 2006). No obstante, Hampel *et al.* (2004) sugieren que el análisis de la concentración de la proteína P-tau en el CSF es capaz de diferenciar la EA de otras demencias, alcanzando valores de especificidad superiores al 80%. Además de estos, también pueden utilizarse como herramienta adicional en el diagnóstico de la EA, las concentraciones en el CSF de la proteína ubiquitina y de la enzima conocida como aspartato aminotransferasa, puesto que ambas muestran niveles elevados en pacientes con EA (Llibre & Guerra 1999).

Por otro lado, la presencia del alelo ApoE4 tiene un alto valor predictivo, si bien su ausencia no excluye el diagnóstico de la EA. La mayoría de los pacientes con demencias no Alzheimer no presentan el alelo ApoE4, aunque de momento no se recomienda su utilización para predecir el riesgo de sufrir la EA (Llibre & Guerra 1999).

Finalmente, hay que destacar que ninguno de estos biomarcadores está recomendado en ninguna guía para el diagnóstico de la EA. Sin embargo, si se demuestra su utilidad en estudios clínicos exhaustivos, podrían utilizarse como futuros criterios de diagnóstico (Blennow *et al.* 2006).

2.4.3. Técnicas de neuro-imagen

Las imágenes estructurales obtenidas con tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) y por resonancia magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) ofrecen ventajas complementarias a los marcadores biológicos.

Los primeros cambios degenerativos en la EA se producen en el lóbulo temporal medio, incluido el hipocampo y la corteza entorrinal. Estudios previos con MRI han mostrado que la atrofia del hipocampo permite distinguir pacientes con EA de sujetos sanos con una precisión del 80-90%. Sin embargo, diferenciar la EA de otras demencias utilizando este método es más complicado (Blennow *et al.* 2006; Nestor *et al.* 2004). Aunque sería interesante analizar el valor añadido que proporciona la MRI una vez realizado el diagnóstico clínico de la enfermedad, todavía no hay estudios que aborden esta cuestión. En la actualidad, la medida de la atrofia del hipocampo utilizando MRI no se considera una técnica adecuada para la práctica clínica, debido a su baja precisión (Knopman *et al.* 2001).

Las imágenes del metabolismo cerebral de la glucosa registradas con PET podrían usarse para diferenciar a enfermos de sujetos sanos con una elevada sensibilidad. Además, esta técnica parece tener una elevada capacidad para diferenciar la EA de otras demencias, en especial de la demencia frontotemporal. La PET también podría predecir la progresión de sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI, *Mild Cognitive Impairment*) a pacientes con EA con una elevada precisión (Blennow *et al.* 2006). Por todo ello, la PET aparece como una tecnología prometedora como ayuda al diagnóstico clínico de la EA, aunque son necesarios futuros estudios para evaluar el valor añadido que esta técnica proporciona (Knopman *et al.* 2001).

2.5. Tratamiento

Las terapias actuales para el tratamiento de la EA parecen aliviar los síntomas de la enfermedad, proporcionando una mejora temporal y reduciendo la tasa de deterioro cognitivo (Cummings 2004a). En la actualidad, se pueden contemplar cuatro estrategias para luchar contra la EA: tratamientos sintomáticos, terapias modificadoras de la enfermedad, tratamientos basados en estudios epidemiológicos y orientación al cuidador

del enfermo (Blennow *et al.* 2006; Cummings 2004a). Cada una de ellas, que se analizarán en los siguientes apartados, tienen su efecto sobre los síntomas neuropsiquiátricos, sobre la capacidad cognitiva o sobre la progresión de la enfermedad (Cummings 2004b).

2.5.1. Tratamientos sintomáticos

Según transcurre la EA se presentan trastornos en la conducta y el ánimo del enfermo. Los tratamientos sintomáticos tienen el objetivo de disminuir los síntomas asociados a la EA, así como reducir la tasa de deterioro cognitivo (Cummings 2004a). Estos medicamentos, entre los que destacan el donezepilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina, se encargan de restaurar la transmisión colinérgica, disminuyendo los trastornos conductuales del enfermo. Sin embargo, no tienen ningún efecto en las causas que producen la EA.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

La hipótesis colinérgica propone que los déficits cognitivos de la EA están relacionados con la disminución de la actividad acetilcolinérgica central. Por ello, el aumento de acetilcolina intrasináptica mejorará la función cognitiva, disminuyendo los trastornos comportamentales y la carga del cuidador (Taboada 2006). Una de estas terapias para incrementar la neurotransmisión colinérgica consiste en aumentar la disponibilidad de la acetilcolina inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa (AChE, *acetyl-cholinesterase*), la enzima que degrada a la acetilcolina intrasináptica (Blennow *et al.* 2006). Existen en el mercado cuatro inhibidores de la AChE: tacrina, donezepilo, galantamina y rivastigmina, aunque el primero de ellos apenas se utiliza debido a su hepatotoxicidad y a que su eficacia es similar a la del resto de inhibidores (Cummings 2004b). Las principales características de estos medicamentos son las siguientes:

- Donezepilo. Es una piperidina con efecto inhibidor de la AChE de acción prolongada, relativamente selectiva y reversible. No tiene efectos secundarios (Taboada 2006). La dosis a tomar comienza con 5 mg al día, aumentando a 10 mg/día a partir del primer mes (Cummings 2004a).

- Rivastigmina. Es un subtipo inhibidor seudoirreversible de la AChE y de la butirilcolinesterasa, que incrementa sus niveles en fases avanzadas de la EA, especialmente en la corteza entorrinal e inferotemporal (Taboada 2006). La dosis comienza con 3 mg/día en dos tomas, aumentando mensualmente hasta 12 mg/día en dos tomas (Cummings 2004a).
- Galantamina. Es un medicamento con un mecanismo de doble acción: inhibición de la AChE y modulación alostérica de los receptores nicotínicos (Cummings 2004b). La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día en dos tomas, que se aumenta posteriormente a 16 mg/día y a 24 mg/día (Cummings 2004a).

El tratamiento con inhibidores de la AChE debe comenzarse en cuanto se diagnostica la EA (Cummings 2004b). No obstante, hay que destacar que estos medicamentos no cambian el curso natural de la EA, sino que simplemente se encargan de mitigar algunos de sus síntomas (Blennow *et al.* 2006). Estos medicamentos muestran mejoras en la capacidad cognitiva de los pacientes, con un aumento en el valor del MMSE de entre 1 y 4 puntos (Birks 2006). En general, estos medicamentos son seguros y los efectos secundarios se limitan a problemas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Sin embargo, estos efectos secundarios se reducen comenzando el tratamiento con dosis bajas y aumentándolas gradualmente, como se ha comentado anteriormente. También conviene tomar estos medicamentos junto con las comidas, ya que se retrasa su absorción, pudiendo reducir también los efectos secundarios (Blennow *et al.* 2006).

Memantina

La memantina es un antagonista no competitivo, con actividad moderada, de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), que están relacionados con numerosas funciones de plasticidad neuronal, como el aprendizaje y la memoria. Este fármaco disminuye la excito-toxicidad inducida por el glutamato, principal neurotransmisor excitatorio cerebral (Blennow *et al.* 2006; Taboada 2006). En condiciones normales, el glutamato y los receptores NMDA juegan un papel importante en los procesos de memoria y aprendizaje. Sin embargo, en la EA, el aumento de la actividad glutamérgica puede producir niveles bajos de activación de los receptores NMDA y, por tanto, afectar a las funciones neuronales (Blennow *et al.* 2006). Este

fármaco es adecuado para el tratamiento de pacientes con una EA de moderada a severa (Cummings 2004a). Se ha demostrado que los pacientes que tomaban un inhibidor de la acetilcolinesterasa y empiezan a tomar memantina sufren una mejora en su capacidad cognitiva y en su capacidad para realizar tareas de la vida diaria (Cummings 2004a).

El tratamiento con memantina debe iniciarse con una dosis de 5 mg/día. Esta cantidad se aumenta a dos tomas de 5 mg y posteriormente a una dosis de 10 mg por la mañana y otra de 5 mg por la noche. Finalmente, a dos tomas de 10 mg (Cummings 2004a). En general, los pacientes con EA toleran bien este medicamento, con pocos efectos secundarios, entre los que se encuentran agitación, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, vértigo, dolor de cabeza y alucinaciones (Blennow *et al.* 2006; Taboada 2006).

Medicamentos psicotrópicos

Las alteraciones conductuales, tales como agresividad, agitación psicomotora y psicosis (alucinaciones y delirios), son muy comunes en la EA, especialmente en las últimas fases de la enfermedad (Blennow *et al.* 2006). Los medicamentos psicotrópicos pueden jugar un papel muy importante en el manejo de estas alteraciones. Estudios previos muestran que la risperidona y la olanzapina son eficaces para el tratamiento de la psicosis y la agitación de los pacientes (Pradilla 2004). Otros tratamientos alternativos incluyen anticonvulsivos (valproato disódico y carbamazepina) y benzodiazepinas (lorazepam y oxazepam) (Blennow *et al.* 2006).

2.5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Se han realizado importantes esfuerzos para trasladar los avances en la patogénesis molecular de la EA a estrategias terapéuticas. El objetivo principal de estos tratamientos es inhibir la producción y agregación del péptido A β , así como eliminar los depósitos de este en el cerebro (Blennow *et al.* 2006).

Moduladores de la secretasa

Las secretasas son un grupo variado de proteinasas que cortan la proteína precursora del amiloide. La α -secretasa promueve la vía no amiloidogénica del

metabolismo de la proteína precursora del amiloide, por lo que se debería de intentar estimular su función (Taboada 2006). Por otro lado, la inhibición de la β -secretasa ya ha sido estudiada en ratones transgénicos con EA, mostrando una reducción en la concentración de $A\beta$ en el cerebro de estos animales (Chang *et al.* 2004). Por último, la γ -secretasa, al igual que la β -secretasa, permite evitar la vía amiloidogénica con la disminución de $A\beta$ (Taboada 2006).

Inmunoterapia

La inmunoterapia se basa en provocar una respuesta inmune frente a los depósitos de péptidos patógenos causantes de la EA. Actualmente, no existe ningún tipo de terapia de este tipo, debido a que el programa creado para vacunar a enfermos de EA con AN1792 (un antígeno compuesto por el péptido $A\beta_{1-42}$ humano completo) tuvo que ser interrumpido, debido a que el 6% de los pacientes desarrollaron meningoencefalitis (Blennow *et al.* 2006; Cummings 2004a). En la necropsia de dos de los fallecidos llamaba la atención las escasas placas seniles que aparecían en la corteza cerebral, la persistencia de ovillos neurofibrilares y la extensa infiltración macrofágica de la sustancia blanca (Taboada 2006). En la actualidad, se está desarrollando una segunda generación de inmunoterapias, tanto activas como pasivas. Algunas de ellas se encuentran en la segunda fase de los ensayos clínicos (Blennow *et al.* 2006).

Inhibidores de la toxicidad de las fibrillas de amiloide

Algunos pequeños péptidos que interfieren con las interacciones $A\beta$ - $A\beta$ o $A\beta$ -ApoE pueden prevenir el cambio de $A\beta$ a hojas beta y, por tanto, también la generación de las fibrillas amiloides presentes en las placas seniles neurotóxicas. Dos de estos péptidos han conseguido reducir el número de fibrillas amiloides y la cantidad de $A\beta$ en ratones transgénicos con EA sin inducir una respuesta inmune (Blennow *et al.* 2006). Algunos iones (cobre, hierro y zinc) parecen inducir la agregación de $A\beta$ y otros efectos tóxicos (Taboada 2006). La concentración de estos iones aumenta con la edad, provocando la precipitación de la proteína enriquecida en tales metales formando las placas seniles. Ciertos compuestos, como el clioquinol, se unen a tales metales e inhiben la deposición de $A\beta$. Aunque sus resultados en pacientes con EA leve o moderada apuntaban a una rápida mejora cognitiva, debido a su toxicidad fue retirado. En la

actualidad se están investigando otros agentes quelantes de los metales como el PBT-2 (Blennow *et al.* 2006; Taboada 2006).

Mecanismos para inhibir la hiperfosforilación de la proteína tau

Existen medicamentos, como el CDK5 y el GSK-3 β , que reducen la fosforilación de la proteína tau mediante la inhibición de la cinasa tau, aunque están todavía en una fase pre-clínica. No obstante, debido a que la fosforilación de la proteína tau es regulada por múltiples cinasas y fosfatos, la inhibición de una sola de estas cinasas podría ser insuficiente para normalizar la fosforilación de dicha proteína (Blennow *et al.* 2006).

2.5.3. Tratamientos basados en estudios epidemiológicos

Algunos estudios epidemiológicos han servido como base teórica para el desarrollo de muchos tratamientos. Algunos de estos estudios sugieren que algunos medicamentos tienen un efecto protector ante la EA. Sin embargo, cuando estas hipótesis se han investigado en ensayos clínicos, los efectos beneficiosos de estos tratamientos no se observaban de manera tan clara (Blennow *et al.* 2006).

Agentes anti-inflamatorios

El cerebro de los pacientes con EA muestra evidencias microscópicas de inflamación. Por ello, se han realizado una serie de ensayos clínicos con anti-inflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos (Cummings 2004a). Sin embargo, no está claro si la inflamación provoca efectos neurotóxicos o si es una reacción a la deposición del péptido A β (Blennow *et al.* 2006). Estudios previos muestran una reducción del riesgo de sufrir EA en sujetos que utilizan anti-inflamatorios no esteroideos. Además, esta reducción aumenta con el tiempo de exposición (Taboada 2006). Sin embargo, ensayos clínicos con prednisona, diclofenaco, rofecoxib, naproxeno e hidroxicloroquina no mostraron ninguna mejora cognitiva en la EA (Blennow *et al.* 2006; Cummings 2004a). Esto podría deberse a que estos medicamentos protegen de la EA durante sus primeras fases, pero no pueden invertir los procesos degenerativos que sufren los pacientes con una EA consolidada (Blennow *et al.* 2006).

Medicamentos para reducir el colesterol

La primera asociación entre el nivel de colesterol y la EA fue sugerida en un estudio donde se observó que conejos con una dieta muy alta en colesterol desarrollaban una acumulación intracelular de A β (Sparks *et al.* 1994). Desde entonces, han recibido mucha atención numerosos trabajos que pretendían reducir la cantidad de A β utilizando estatinas (nombre que reciben los medicamentos para reducir el colesterol). Sin embargo, no hay resultados concluyentes que muestren una asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de sufrir EA (Blennow *et al.* 2006). No obstante, la ingesta elevada de calorías y grasas está relacionada con una mayor incidencia de la enfermedad. Este efecto puede deberse a que, a mayor ingesta calórica, mayor es el estrés oxidativo, promoviéndose una mayor cantidad de A β (Taboada 2006).

Estrógenos

Los estrógenos pueden disminuir el daño cerebral estimulando neuronas colinérgicas gracias a mecanismos antioxidantes, a través de la inhibición en la producción del péptido A β y debido a sus efectos cardiovasculares (Taboada 2006). Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las terapias basadas en estrógenos podrían reducir el riesgo de sufrir EA en mujeres post-menopáusicas. Sin embargo, otros experimentos muestran que este tratamiento no produce ningún beneficio. Por ello, actualmente no puede recomendarse esta terapia ni para el tratamiento ni para la prevención de la enfermedad (Cummings 2004a).

Antioxidantes

Estudios previos sugieren que la ingesta de antioxidantes en la dieta podría reducir el riesgo de sufrir EA (Blennow *et al.* 2006). El antioxidante alfa-tocoferol (vitamina E) es un agente de uso clínico extendido capaz de modificar el avance de la EA. Un estudio previo muestra que este agente es capaz de retrasar los aspectos más problemáticos de la EA, incluyendo la muerte, el internamiento del paciente, la pérdida de capacidad para realizar tareas rutinarias y la progresión a demencia severa (Cummings 2004a). Sin embargo, otro ensayo clínico mostró que la vitamina E no tenía ningún efecto en la tasa de conversión de sujetos con MCI a pacientes con EA (Blennow *et al.* 2006). Incluso se ha sugerido que dosis elevadas de vitamina E podrían

aumentar el riesgo de mortalidad (Taboada 2006). Otro antioxidante, el ginkgo biloba, parece inducir una ligera mejoría en pacientes con EA, posiblemente debido a que reduce la agregación de A β (Taboada 2006).

2.5.4. Atención al cuidador

Los trastornos conductuales de los enfermos son causa de desconcierto, angustia e irritación para los familiares y los cuidadores de los pacientes con EA. Estas reacciones a su vez pueden aumentar los trastornos de los enfermos (Donoso 2003). Por ello, el tratamiento de la EA incluye como uno de los aspectos fundamentales la orientación al cuidador del enfermo (Pradilla 2004). El contacto entre doctores y cuidadores es esencial, ya que estos últimos son los responsables de la supervisión de los pacientes. Se encargan de administrar la medicación, del tratamiento no farmacológico y de estimular al paciente para que este disfrute de una calidad de vida aceptable. Además, deben tomar importantes decisiones relacionadas con la seguridad en el hogar, gestión de los recursos financieros del enfermo, etc. (Cummings 2004a).

Algunos estudios han mostrado que los cuidadores padecen más enfermedades, sufren mayor depresión y ansiedad, tienen más síntomas somáticos y acuden más al médico que las personas que no tienen a su cargo a un paciente con EA. Así pues, la atención al cuidador es imprescindible. Los grupos de auto-ayuda, los grupos de apoyo y la ayuda psicológica pueden servir de mucha utilidad (Cummings 2004a). Asimismo, es necesario formar a estas personas en estrategias de intervención no farmacológica para reducir los trastornos conductuales del paciente sin emplear fármacos (Cummings 2004b).

Magnetoencefalografía

3.1. INTRODUCCIÓN	28
3.2. PRIMEROS REGISTROS MAGNETOENCEFALOGRÁFICOS	29
3.3. SISTEMA DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL.....	30
3.3.1. <i>Sensores SQUID</i>	31
3.3.2. <i>Transformadores de flujo</i>	32
3.3.3. <i>Contenedor criogénico</i>	32
3.3.4. <i>Habitación aislada magnéticamente</i>	33
3.4. MÉTODOS DE CANCELACIÓN DEL RUIDO MAGNÉTICO	33
3.4.1. <i>Aislamiento electromagnético</i>	34
3.4.2. <i>Sistemas gradiométricos</i>	35
3.4.3. <i>Procesado de señal</i>	35
3.5. COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS DE REGISTRO DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL	36
3.5.1. <i>SPECT y PET</i>	38
3.5.2. <i>fMRI y MRS</i>	39
3.5.3. <i>EEG</i>	40
3.6. OTRAS APLICACIONES DEL BIOMAGNETISMO	41
3.6.1. <i>Magnetocardiografía</i>	41
3.6.2. <i>Gastromagnetismo</i>	43
3.6.3. <i>Susceptometría magnética</i>	44
3.6.4. <i>Neumomagnetismo</i>	44

3.1. Introducción

La magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*) es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Esta técnica ha sido ampliamente aceptada en la investigación neurológica y psicológica como una herramienta de mapeado funcional, complementaria y superior a la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*). Esta última permite el registro de la actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. La EEG y la MEG son las únicas técnicas que permiten medir la actividad de la corteza cerebral directamente, sin necesidad de interpretarla a través de cambios vasculares o metabólicos (Hari 2005). La MEG es un campo relativamente nuevo: el primer registro EEG fue medido en 1929, pero la primera señal magnética no fue registrada hasta 40 años después, en 1968 (Vrba & Robinson 2001).

Puesto que tanto la EEG como la MEG recogen las variaciones de la actividad electromagnética de las neuronas piramidales, estas señales comparten algunas características (Hari 2005). En primer lugar, ambas permiten registrar simultáneamente los ritmos cerebrales en todo el cuero cabelludo. Asimismo, su resolución temporal es elevada, pudiendo llegar a ser del orden de los ms (milisegundos) (Hämäläinen *et al.* 1993). En el caso del MEG, esta resolución temporal puede verse acompañada de una elevada precisión de localización superficial y en profundidad de los grupos de neuronas generadoras de la actividad electromagnética, siempre que se emplee un número de canales suficientes en el registro y que la configuración de las fuentes cerebrales sea adecuada (Hari & Forss 1999). La MEG es una técnica complementaria a la EEG para explorar directamente la actividad electromagnética cerebral, que ofrece ciertas ventajas sobre esta última. La MEG proporciona señales que no dependen de ningún punto de referencia, ya que en su registro no se precisa de la realización de una medida diferencial entre dos canales. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos (Hämäläinen *et al.* 1993). El principal problema que se afronta en el registro de las señales MEG es la debilidad de los campos magnéticos producidos por las neuronas. Hasta el momento, la única tecnología capaz de captar dichas señales está basada en los materiales superconductores, que permiten el registro de campos magnéticos del orden de fT

(femto-Teslas) (Hari 2005). Además de emplear materiales superconductores en el registro, la debilidad de los campos magnéticos cerebrales hace que sea necesario emplear técnicas adicionales para atenuar los ruidos producidos por las fuentes extra-cerebrales que afectan a estas señales. Esto condiciona el registro de estas señales, haciendo que la MEG no sea una técnica portátil. Por último, la instalación y mantenimiento de un equipo de MEG es muy costosa (Hari 2005).

La principal utilidad de la MEG es la de mejorar el diagnóstico médico de patologías neurológicas, psiquiátricas o neuropsicológicas, tales como la EA, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o la dislexia. También permite profundizar en el conocimiento del procesamiento del cerebro durante funciones cognitivas (Reite *et al.* 1999).

3.2. Primeros registros magnetoencefalográficos

El primer registro MEG tuvo lugar en 1968 en el MIT (*Massachusetts Institute of Technology*). Utilizando un sistema de 10^6 espiras, David Cohen fue capaz de registrar las primeras señales de actividad cerebral (Cohen 1968). Poco después, Zimmerman *et al.* (1970) diseñaron la primera sala aislada de campos magnéticos ambientales y registraron la actividad cardíaca con un sistema de captación basado en superconductores. Posteriormente, Cohen (1972) consiguió identificar la actividad alfa utilizando la sala aislada diseñada por Zimmerman. En 1974, Ahopelto *et al.* (1974) publicaron sus resultados sobre la detección de la actividad cerebral mediante gradiómetros. Un año después, se publicaron los primeros resultados sobre potenciales evocados visuales (Brenner *et al.* 1975). En 1978, se realizó el primer estudio sobre potenciales evocados somato-sensoriales mediante estimulación eléctrica (Brenner *et al.* 1978). Es importante destacar que todos estos estudios se realizaron con un sistema monocanal, que debía ser desplazado a lo largo de la superficie del cuero cabelludo que se deseaba registrar (Maestú *et al.* 1999). Con el desarrollo de nuevos sistemas gradiométricos, se empezaron a crear sistemas monohemisféricos (no recogían toda la actividad cerebral simultáneamente) de 4 (Hämäläinen *et al.* 1985), 7 (Ahonon *et al.* 1986), 14 (Crum 1985), 24 (Hämäläinen 1989) o 31 canales (Daalmans *et al.* 1989). Los sistemas MEG actuales utilizan cientos de sensores, permitiendo el registros simultáneo

de toda la actividad magnética cerebral y siendo capaces de funcionar con los sujetos tumbados o sentados (Vrba & Robinson 2001).

3.3. Sistema de registro de la actividad magnética cerebral

Para poder registrar las señales generadas por el cerebro es preciso conocer cuál es la ubicación exacta de la cabeza del sujeto. Para ello, se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio mediante un sistema de bobinas situadas en puntos concretos de la cabeza (nación, inión y antitrigo de ambos lados). A continuación, se registra con un puntero la señal electromagnética de las bobinas para localizarlas espacialmente mediante un sistema *software* HPI (*Head Position Indicator*) (Hari 2005; Maestú *et al.* 1999). Seguidamente, el paciente se coloca sentado o en decúbito supino con la cabeza parcialmente cubierta por el casco captador. Debido a que los órganos sensoriales básicos quedan fuera de dicho casco, esta técnica permite el registro de respuestas a estímulos externos o potenciales evocados, además de registro base. Sin embargo, es importante que la cabeza esté inmóvil durante el tiempo que dura el registro, por lo que no es posible realizar mediciones durante tareas que requieran movimientos de ésta (Hari 2005).

La MEG debe registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT. Hasta el momento, la única tecnología capaz de captar dichas señales se basa en los materiales superconductores, los cuáles, a temperaturas próximas al cero absoluto, se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Así pues, los equipos para el registro de señales MEG están basados en unos dispositivos superconductores llamados sensores SQUID (*Superconductive Quantum Interference Devices*) que, basados en el efecto Josephson, permiten el registro de débiles campos magnéticos. Aunque los sensores SQUID muestran una elevada sensibilidad a los campos magnéticos, su configuración no es adecuada para la detección directa de las señales producidas por el cerebro. Por ello, son necesarios los transformadores de flujo, que adaptan los campos cerebrales para su captación por los sensores. Tanto los sensores como los transformadores de flujo son elementos superconductores y deben mantenerse a temperaturas próximas al cero absoluto para su correcto funcionamiento. Por ello, estos dispositivos se sitúan dentro de un contenedor criogénico lleno de helio líquido (Vrba & Robinson 2001). El helio evaporado tiene que ser reemplazado

periódicamente, aproximadamente una vez a la semana (Hari 2005). Finalmente, las señales registradas por los SQUID se amplifican y preprocesan. La instalación se completa con una vídeo-cámara y un intercomunicador para la observación y comunicación con el sujeto en la sala aislada magnéticamente. Todas las partes de las que se compone un sistema típico de registro de la actividad magnética cerebral pueden observarse en la Fig. 1. En los siguientes subapartados se explicarán las partes más importantes de las que consta un equipo MEG.

3.3.1. Sensores SQUID

Los sensores SQUID son el corazón de un sistema MEG y proporcionan una elevada sensibilidad en la detección de los débiles campos generados por el cerebro. Los dos tipos de sensores SQUID más comunes son los dc (*direct current*) y los rf (*radio frequency*) (Vrba & Robinson 2001).

Un SQUID dc es un anillo de material superconductor interrumpido por dos capas de material aislante (generalmente óxido de niobio), denominadas uniones Josephson. Su funcionamiento se basa en el fenómeno cuántico conocido como efecto Josephson, basado en las propiedades que poseen dos piezas de material superconductor separadas por una fina capa de material aislante. Esta capa actúa como una barrera al paso de la corriente, haciendo que todo el anillo se comporte como si fuera resistivo. Sin embargo, si la corriente es suficientemente pequeña, todo el anillo se comporta como si

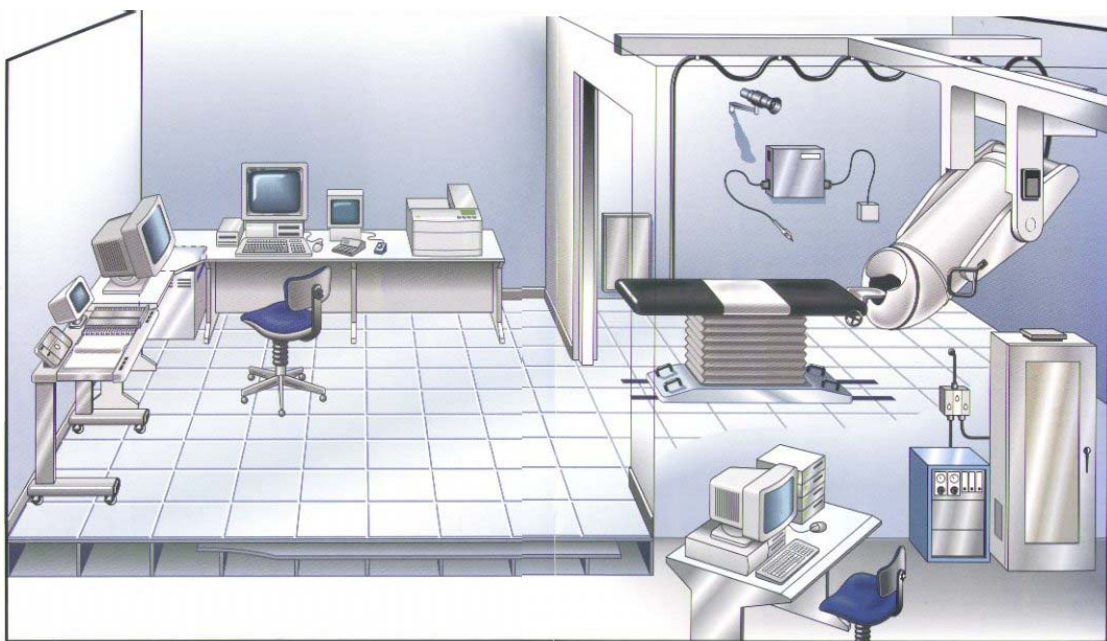


Fig. 1. Esquema general de un sistema MEG típico.

fuera superconductor. Además, esta pequeña corriente se altera en presencia de un campo magnético, siendo los SQUID capaces de registrar dicha alteración (Maestú *et al.* 1999; Sosa *et al.* 2002; Vrba & Robinson 2001).

Por otro lado, los SQUID rf fueron muy utilizados hace tiempo, debido a que sólo requieren que exista una unión Josephson (y no dos como en el caso de los dc). Sin embargo, los equipos MEG actuales utilizan sensores dc implementados en materiales superconductores de baja temperatura, generalmente niobio o titanio (Sosa *et al.* 2002; Vrba & Robinson 2001), ya que su sensibilidad al campo magnético es 10 veces mayor que en el caso de los sensores rf (Vrba & Robinson 2001).

3.3.2. Transformadores de flujo

Los transformadores de flujo se encargan de adaptar las señales cerebrales para su correcta captación por parte de los sensores SQUID. Los transformadores de flujo consisten en una o varias bobinas de captación expuestas a los campos magnéticos. Estos dispositivos pueden tener muchas configuraciones: magnetómetro radial, magnetómetro tangencial, gradiómetro planar en serie, gradiómetro planar en paralelo, gradiómetro axial simétrico en serie, gradiómetro axial asimétrico en serie, gradiómetro axial simétrico en paralelo, gradiómetro axial de segundo orden en serie, gradiómetro simétrico de tercer orden, etc. (Hämäläinen *et al.* 1993; Vrba & Robinson 2001). Cada una de estas configuraciones es sensible a ciertas componentes de los campos magnéticos.

Una de las funciones más importantes de estos elementos es la de ayudar a reducir el ruido ambiental. Por ello, los transformadores de flujo más utilizados en los sistemas MEG comerciales son los gradiómetros (dos o más espiras), en perjuicio de los magnetómetros (una única espira), ya que los primeros permiten atenuar las señales que provienen de fuentes lejanas (Vrba & Robinson 2001).

3.3.3. Contenedor criogénico

Los SQUID, los transformadores de flujo y las conexiones entre estos están fabricados con elementos superconductores. Actualmente, todos los equipos comerciales utilizan este tipo de elementos que, para operar correctamente, necesitan

estar a temperaturas próximas al cero absoluto. Estas bajas temperaturas se consiguen sumergiendo los componentes superconductores en un tanque especial que contiene helio líquido. Este contenedor es un dispositivo muy complejo compuesto de multitud de capas, tanto aislantes como conductoras de calor (ter Brake 2000). Debido a que la diferencia entre la temperatura ambiente y la del helio líquido está en torno a los 300°C, son necesarias decenas de finas láminas de MYLAR para aislar el helio líquido de la temperatura exterior. Los gases fríos producidos por la evaporación del helio transportan energía, que es capturada por el cuello del tanque y utilizada para reducir el gradiente de temperatura entre el exterior y el interior del contenedor. Este diseño del tanque resulta muy eficiente y los equipos MEG actuales tan sólo consumen unos 10 litros de helio líquido al día (Vrba & Robinson 2001).

3.3.4. Habitación aislada magnéticamente

La forma más directa de reducir el efecto del ruido externo es emplazar los equipos MEG en habitaciones aisladas magnéticamente (*magnetically shielded rooms*) (Hämäläinen *et al.* 1993). Las paredes de estas salas suelen estar construidas con una o varias capas de μ -metal (una aleación de níquel y hierro con una elevada permeabilidad magnética) intercaladas con láminas de aluminio (Reite *et al.* 1999; Sternickel & Braginski 2006; Vrba & Robinson 2001). Estas salas permiten atenuar el ruido externo por un factor de 100 a una frecuencia en torno a 0.1 Hz y por un factor de 10^5 para frecuencias alrededor de 100 Hz (Sternickel & Braginski 2006). Este mejor comportamiento a frecuencias altas es debido a las corrientes parásitas de Foucault inducidas en las capas de aluminio (Hämäläinen *et al.* 1993).

3.4. Métodos de cancelación del ruido magnético

El ruido magnético puede llegar a ser millones de veces más intenso que las débiles señales magnéticas producidas por el cerebro. De todos los ruidos que afectan a las señales MEG, el más importante es el ambiental. Este puede ser causado por objetos magnéticos en movimiento (coches, gente, trenes, etc.) o por equipos eléctricos, como los ordenadores (Vrba & Robinson 2001). Además, el instrumental médico también puede generar un fuerte ruido. En particular, los imanes superconductores usados en la

MRI producen campos que son 14 o 15 órdenes de magnitud mayores que las señales cerebrales (Hämäläinen *et al.* 1993). Por último, los movimientos oculares y los parpadeos también pueden producir artefactos en las señales MEG. A veces, incluso el campo magnético asociado a los latidos del corazón o a movimientos de otros músculos puede contaminar los registros (Hämäläinen *et al.* 1993).

Debido a todas estas causas, es necesario que los sistemas de registro sean capaces de atenuar el ruido. Principalmente, existen tres tipos de aproximaciones para reducir la influencia de estas fuentes en el registro (Sternickel & Braginski 2006; Vrba & Robinson 2001):

- Aislamiento electromagnético, tanto activo y pasivo.
- Sistemas gradiométricos.
- Métodos de procesado de señal, esto es, filtrado, promediado y aplicación de modelos matemáticos para separar las señales originadas por las fuentes de interés de las que son ruido.

En la mayoría de los casos, es necesario combinar estos tres métodos, o al menos dos de ellos, para registrar las señales MEG con una relación señal a ruido aceptable (Sternickel & Braginski 2006).

3.4.1. Aislamiento electromagnético

La opción más directa para reducir el efecto de las interferencias electromagnéticas externas es realizar las medidas en salas aisladas magnéticamente (Hämäläinen *et al.* 1993). Estas habitaciones están construidas con materiales de alta permeabilidad magnética (80.000 frente al aire, que es igual a 1) (Maestú *et al.* 1999) y permiten atenuar el ruido ambiental por un factor de 100 a 0.1 Hz y por uno de 10^5 a 100 Hz, como ya se comentó en la sección 3.3.4 (Sternickel & Braginski 2006). Para aumentar la atenuación a frecuencias bajas puede utilizarse aislamiento activo. Éste consiste en medir los campos ruidosos residuales con un detector magnético de referencia y contrarrestarlos con campos opuestos generados por bobinas de compensación y una circuitería adecuada de realimentación negativa (Sternickel & Braginski 2006).

3.4.2. Sistemas gradiométricos

Otra opción para evitar el ruido ambiental es la utilización de sistemas gradiométricos, unos dispositivos consistentes en unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias que restan el campo magnético externo (Maestú *et al.* 1999). El principio de funcionamiento de estos sistemas es el siguiente. Se utilizan dos elementos captadores, uno muy cerca de la fuente que se desea medir (en este caso el campo cerebral) y otro más alejado. Ambos sensores registrarán una lectura que será la suma del campo magnético de interés y del ruido. El ruido puede considerarse uniforme en un área más o menos amplia, mientras que la señal de interés registrada por el sensor más cercano a la fuente es mucho más intensa que la registrada por el sensor más alejado. Por tanto, la diferencia de lecturas de ambos registros permitirá cancelar el ruido constante, obteniendo esencialmente la medida del campo magnético producido por la fuente que se desea medir (Sosa *et al.* 2002). En los sistemas biomagnéticos se utilizan tres tipos de gradiómetros (Sternickel & Braginski 2006):

- Gradiómetros contruidos mediante bobinas superconductoras. En función del número de anillos pueden ser de primer, segundo u orden superior, y según su disposición espacial pueden adoptar una configuración axial (mediante cables superconductores enrollados) o planar (fabricados por fotolitografía de estructuras superconductas de múltiples capas).
- Gradiómetros electrónicos, que restan vía *hardware* las señales de dos o más magnetómetros separados entre sí.
- Gradiómetros *software* sintéticos de orden elevado, que utilizan múltiples sensores adicionales de referencia.

3.4.3. Procesado de señal

Una solución simple para reducir el efecto del ruido ambiental es utilizar un filtro paso banda, ya sea *hardware* o *software*. Para el análisis de señales MEG en estudios de potenciales evocados y de actividad base (como la realizada en la presente Tesis Doctoral) se recomienda la utilización de un filtro paso bajo con una frecuencia de corte en torno a 40 o 50 Hz (Hämäläinen *et al.* 1993). Sin embargo, la utilización de

filtros no adaptativos no está exenta de riesgos ya que, por ejemplo, los filtros de ranura (*notch-filters*) utilizados para eliminar la componente de red a 50 Hz también distorsionan la señal (Sternickel & Braginski 2006). Otra opción para aumentar la relación señal a ruido es realizar promediados, con el objetivo de reducir el ruido incorrelado. Sin embargo, este método sólo es adecuado cuando se registran señales periódicas, como los potenciales evocados (Hämäläinen *et al.* 1993; Sternickel & Braginski 2006).

Además de los dos métodos anteriores, existen varios algoritmos matemáticos, lineales y no lineales, que permiten extraer la señal de interés, separando las señales originadas por distintas fuentes. Algunos ejemplos de estos algoritmos son los siguientes (Sternickel & Braginski 2006):

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

3.5. Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral

Además de la MEG, en la actualidad existen otras técnicas que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, tanto en la investigación como en la práctica clínica. Entre ellas, destacan: la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*), la

espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*) y la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*). Es importante destacar que todos estos métodos permiten el estudio de la actividad cerebral sin que sea necesaria la intervención quirúrgica (Hämäläinen *et al.* 1993).

No hay que considerar estas técnicas como competidoras entre sí, sino como complementarias. De hecho, es habitual combinar la información estructural proporcionada por la MRI con la información funcional de la MEG, obteniendo de este modo un estudio cartográfico detallado de la función cerebral de manera inocua para el paciente (Hari 2005). La MEG también puede utilizarse en combinación con otros métodos de imágenes, como la tomografía axial computerizada (CAT, *Computerized Axial Tomography*). Ambas técnicas, la MRI y la CAT, proporcionan imágenes precisas de la anatomía del cerebro de elevada calidad (Hämäläinen *et al.* 1993). Otra aplicación de la combinación de la MEG y los métodos de imágenes es la determinación de las fuentes de corriente en el cerebro (Sosa *et al.* 2002). Por último, se puede completar el estudio del cerebro utilizando la SPECT o la PET, que proporcionan información funcional del cerebro (Hämäläinen *et al.* 1993).

En este apartado vamos a exponer brevemente las principales características, ventajas y limitaciones de las técnicas más utilizadas para el estudio funcional del cerebro. Estas técnicas pueden clasificarse como sigue (Maestú *et al.* 1999):

- Técnicas que emplean la radiación procedente de partículas o radionucleidos: SPECT y PET.
- Técnicas que registran la señal de las fuentes electromagnéticas.
 - Métodos que utilizan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen: fMRI y MRS.
 - Métodos que recogen la actividad electromagnética emitida por el cerebro: EEG y MEG.

La Fig. 2 muestra una clasificación de estas técnicas en términos de su resolución temporal y espacial, así como su grado de invasividad (Maestú *et al.* 1999).

3.5.1. SPECT y PET

La tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) es una técnica diagnóstica que permite visualizar la distribución tridimensional de un contraste radiactivo localizado en el cerebro (Knoll 1983). Mediante la SPECT cerebral obtenemos imágenes, en cualquier plano espacial, que representan, según el radio-fármaco empleado, la perfusión regional, la concentración de neuro-receptores o la actividad metabólica de una lesión conocida o sospechada. Esta técnica ofrece una baja resolución espacial y temporal. La SPECT con Xe^{133} ofrece una mejor resolución temporal, pero del orden de minutos. Todo ello hace que la SPECT sea un método útil para la medición del flujo cerebral con un coste relativamente bajo. Ofrece la posibilidad de estudios semifuncionales, esto es, se pueden medir activaciones de áreas, pero en un tiempo dado (Maestú *et al.* 1999).

La tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación por imagen capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano, especialmente del sistema nervioso central (SNC). Al igual que el resto de técnicas diagnósticas en Medicina Nuclear, la PET se basa en detectar y analizar la distribución que adopta en el

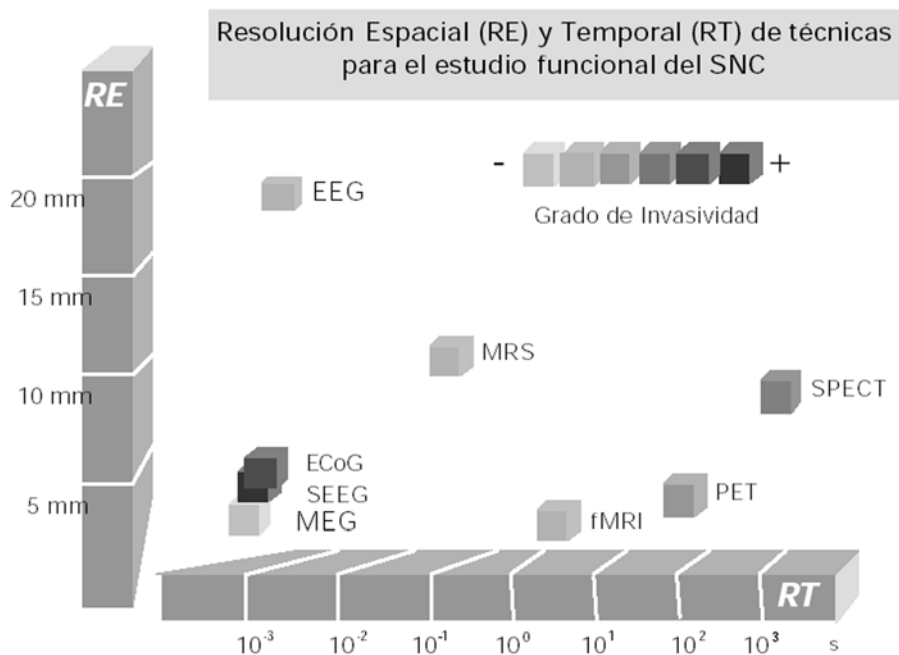


Fig. 2. Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú *et al.* 1999).

interior del cuerpo un radioisótopo administrado a través de una inyección. Tiene la misma limitación de dosis que la técnica anterior, y un mayor coste de instalación y mantenimiento de los aparatos y de los estudios, debido a que necesita un ciclotrón y a que se tiene que marcar el compuesto cada vez que se efectúa un estudio. La vida media de los compuestos es más baja, del orden de minutos. Tiene mayor versatilidad que la SPECT para usar compuestos (se puede marcar prácticamente cualquiera, aunque el coste puede ser muy alto) y tiene una mejor resolución espacial, del orden de 0.4 a 1 cm³, dependiendo de las máquinas (Maestú *et al.* 1999). Por tanto, es una técnica que se aproxima bastante a estudios funcionales en tiempo real, tiene la ventaja de que se puede cuantificar flujo y metabolismo, y la de permitir también cartografiar la localización de receptores. Es una buena técnica para el rastreo de tumores y para estudios funcionales donde no se precise una gran resolución temporal. Los principales inconvenientes son: el alto precio de instalación y mantenimiento, la necesidad de inyectar radio-fármacos al paciente y una relativamente escasa resolución, tanto espacial como temporal (Maestú *et al.* 1999).

Tanto la SPECT como la PET proporcionan información funcional del cerebro (Hämäläinen *et al.* 1993). Sin embargo, ambas técnicas cuentan con la limitación de su imposibilidad para repetir los estudios cuantas veces se quiera, por el efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Otro gran inconveniente es la necesidad de usar compuestos radioactivos o energéticamente excitados, lo cual limita el uso de dicho material al período de semi-desintegración, que ha de ser, por razones de seguridad, corto (Maestú *et al.* 1999).

3.5.2. fMRI y MRS

La resonancia magnética nuclear funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*) es un procedimiento relativamente nuevo que utiliza imágenes de resonancia magnética para medir los pequeños cambios metabólicos que ocurren en una parte activa del cerebro. Tiene una resolución espacial muy alta, pero no permite estudios en tiempo real. Además, es necesario esperar antes de la siguiente medición para que se recupere la señal. Es una herramienta muy útil para el estudio funcional cerebral, inocua en un grado muy aceptable, cómoda para el paciente y rápida. Sin embargo, al igual que las técnicas anteriores, no mide directamente la activación

neuronal, sino que mide los cambios vasculares y metabólicos que se supone generan éstos.

Por otro lado, la espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*) es una técnica muy similar a la fMRI, aunque se diferencia de ésta en la forma en que se presentan los datos: en lugar de una imagen anatómica se muestra un espectro de componentes bioquímicos, correspondientes a los principales metabolitos cerebrales. La MRS puede medir volúmenes de hasta 10 cm³ y su resolución temporal es de decenas de segundos. Se utiliza principalmente para medir la composición de ciertas sustancias (Maestú *et al.* 1999).

Tanto la fMRI como la MRS ofrecen la ventaja sobre SPECT y PET de no utilizar radiación ionizante y no sufrir efecto acumulativo. Por ello, los estudios pueden repetirse tantas veces como sea necesario. Sin embargo, la fMRI y la MRS tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos muy intensos (del orden de 20 a 80000 veces el campo magnético de la tierra, dependiendo del aparato) cuya acción sobre el cuerpo humano no está del todo definida. Por ello, se restringe su uso en ciertas circunstancias como el embarazo (Maestú *et al.* 1999).

3.5.3. EEG

La electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*) es una técnica que permite el registro de la actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Dado que las señales EEG varían mucho al modificar la ubicación de los electrodos, resulta necesario estandarizar el método de registro (Martí 1988). La posición más habitual de los electrodos viene determinada por la norma estándar aconsejada por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica. Este sistema de registro se conoce como sistema internacional 10-20 (Jasper 1958).

Los registros EEG son capaces de reflejar los cambios existentes en la actividad eléctrica cerebral en diversos estados fisiológicos y patológicos (Simon 1983). Por este motivo, se emplean habitualmente en la práctica clínica. Concretamente, pueden utilizarse para la detección, localización y medida de la extensión de la lesión en los casos de contusiones cerebrales, tumores cerebrales, hematomas subdurales crónicos y

absceso (Martí 1988). También se emplean para conocer el grado de anestesia durante una intervención quirúrgica y en estudios sobre trastornos del sueño, así como en el diagnóstico de diferentes enfermedades cerebrales.

3.6. Otras aplicaciones del biomagnetismo

El biomagnetismo es el estudio de los campos magnéticos generados por los seres vivos. El estudio de estos campos resulta útil para obtener información que ayude a entender los sistemas biofísicos, para realizar diagnósticos clínicos y para desarrollar nuevas terapias (Sosa *et al.* 2002). El biomagnetismo es un área relativamente nueva, que tuvo sus comienzos en los años 60. De hecho, el primer registro de un campo biomagnético tuvo lugar en 1963, cuando Baule y McFee consiguieron registrar la actividad eléctrica del corazón a partir de la detección de los campos magnéticos mediante una bobina captadora de $2 \cdot 10^6$ vueltas (Baule & McFee 1963).

Además de la MEG, existen otras técnicas biomagnéticas utilizadas para detectar los campos magnéticos generados por los seres vivos. Estudios recientes revelan que el análisis de los campos generados por órganos como el cerebro, el corazón, el estómago, el hígado o los pulmones puede facilitar el diagnóstico y el tratamiento de distintas enfermedades. A continuación, comentaremos brevemente las técnicas biomagnéticas más extendidas: magnetocardiografía, gastromagnetismo, susceptometría magnética del hígado y neumomagnetismo.

3.6.1. Magnetocardiografía

La magnetocardiografía (MCG, *magnetocardiography*) consiste en la medida y análisis de los campos magnéticos debidos a la actividad electrofisiológica del corazón. Después del cerebro, el corazón es el órgano más estudiado con técnicas biomagnéticas, debido a la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares (Sosa *et al.* 2002). En contraste con la MEG, esta técnica se ha empezado a utilizar recientemente de forma extensiva y a nivel de investigación en Europa y Estados Unidos. Su aceptación final en la práctica clínica es muy probable, pero en la actualidad todavía se encuentra en fase de investigación (Sternickel & Braginski 2006). Actualmente, la MCG tiene el mismo potencial de diagnóstico que la electrocardiografía (ECG, *electrocardiography*)

(Mäkijärvi *et al.* 1993), siendo posible localizar fuentes de actividades eléctricas anormales en el corazón sin que sea necesaria la fijación de electrodos sobre la piel ni directamente sobre el órgano. Entre los principales obstáculos para la implantación de la MCG se encuentran: la aparición de otras técnicas novedosas como la MRI cardiaca, el elevado coste de instalación (aunque mucho menor que el que conlleva la MRI cardiaca) y la preferencia de los cardiólogos por las imágenes anatómicas. A pesar de estos inconvenientes, en caso de que se produjera una amplia aceptación e implantación de la MCG, su impacto socio-económico sería mayor que el de cualquiera de los otros métodos biomagnéticos. Esto se debe a que la MCG ofrece una prueba completamente no invasiva, rápida y útil para la mayoría de las dolencias cardiacas. También es adecuada para realizar una detección selectiva de la población, así como para monitorizar de forma no invasiva los tratamientos prescritos. La mayoría de los estudios clínicos actuales se centran en varios aspectos de coronariopatía isquémica, aunque también existe cierto interés en el diagnóstico de arritmias (Sternickel & Braginski 2006). La MCG también permite localizar las fuentes de actividad anormal, mediante la resolución del problema inverso. El avance de las investigaciones en este sentido permitirá identificar las áreas afectadas con gran precisión, sirviendo de ayuda para una posterior cirugía. Hoy en día, los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares son extremadamente invasivos, ya que es necesario introducir un catéter en el corazón que produzca descargas eléctricas para localizar el área afectada. Sin embargo, la MCG facilita la localización de las áreas afectadas, reduce el trauma y agiliza la recuperación de los pacientes (Sosa *et al.* 2002).

La frecuencia cardiaca fetal también ha sido estudiada a través de la MCG fetal (fMCG, *fetal magnetocardiography*). Puesto que el bienestar del feto está reflejado por su actividad cardiaca, es importante monitorizar ésta durante el embarazo. Actualmente, el latido fetal puede ser registrado mediante electrodos fijados al abdomen de la madre o por ultrasonidos, que detectan de modo selectivo los campos magnéticos a los que son expuestos. En general, las señales obtenidas mediante electrodos sufren interferencias debidas al corazón materno, especialmente al final de la gestación, cuando la piel del feto está envuelta por una capa de cera (*vérnix caseosa*), que actúa como aislante eléctrico (Sternickel & Braginski 2006). Los ultrasonidos tienen una buena relación señal a ruido, pero no muestran la actividad eléctrica del corazón. En cambio, la fMCG tiene buena relación señal a ruido durante toda la gestación y una óptima definición de

la forma de onda, lo que la hace excelente para estudiar la actividad cardiaca fetal (Wakai *et al.* 1998).

3.6.2. Gastromagnetismo

El estudio del estómago mediante técnicas biomagnéticas recibe el nombre de gastromagnetismo. Estas técnicas pueden dividirse en dos categorías, dependiendo de si los campos magnéticos estudiados son producidos intrínsecamente por las corrientes eléctricas del estómago o si son generados por la ingestión de trazadores magnéticos (Sosa *et al.* 2002).

La medida del campo magnético generado por la actividad eléctrica del estómago es llamada magnetogastrografía (MGG, *magnetogastrography*). Esta técnica ha permitido evaluar la frecuencia de las ondas de contracción generadas por el estómago, su velocidad de propagación y su comportamiento bajo diferentes condiciones en la ingesta de alimentos o drogas (Sosa *et al.* 2002).

Por otro lado, la medición de los campos magnéticos producidos por marcadores ingeridos permite determinar la posición, la evaluación temporal y la cantidad del marcador, proporcionando información de la movilidad gastrointestinal. Frei *et al.* (1970) y Benmair *et al.* (1977) fueron los primeros en estudiar el vaciamiento gástrico de trazadores ferromagnéticos. Este mismo proceso puede ser estudiado utilizando un magnetómetro, midiendo la disminución de la magnetización remanente. Para ello, un alimento que contiene magnetita es ingerido y magnetizado en una cierta dirección utilizando un campo magnético externo. Como la magnetización inducida pierde intensidad con el tiempo, esa disminución está ligada al movimiento que el estómago impone sobre el bolo alimenticio. Estos estudios son una alternativa a los métodos invasivos actuales, que usan sondas, tubos, radiación ionizante y medios de contraste con bario y con fármacos radiactivos (Benmair *et al.* 1977; Carneiro *et al.* 1999). Por último, mencionar que los movimientos peristálticos del tracto gastro-intestinal también pueden ser estudiados a través de la susceptibilidad magnética y la magnetización remanente (Carneiro *et al.* 1999).

3.6.3. Susceptometría magnética

El hígado es uno de los órganos más estudiados con técnicas biomagnéticas, debido a su acumulación de hierro. La susceptometría magnética del hígado consiste en una evaluación integral de las reservas de hierro en este órgano. Esta técnica comenzó a utilizarse en los años 80 (Brittenham *et al.* 1982) y actualmente está muy extendida. En sujetos normales, el hígado posee concentraciones de hierro que varían entre los 0.1 y los 0.5 miligramos por gramo de tejido. Sin embargo, cuando existe una acumulación anormal, la concentración puede llegar a alcanzar hasta 50mg/g de tejido (Sosa *et al.* 2002). En la práctica clínica sólo es posible la determinación del exceso de hierro, ya que las pequeñas señales que indican insuficiencia de hierro en pacientes con anemia tienden a ser enmascaradas por las variaciones fisiológicas y ambientales. Actualmente, la susceptometría magnética del hígado se utiliza para reemplazar a la biopsia periódica, necesaria en la monitorización de la terapia farmacológica para reducir las reservas de hierro en pacientes con β -talasemia y enfermedad drepanocítica. Además, tiene la ventaja de que las medidas no se ven afectadas por las fluctuaciones locales de hierro en el hígado (Sternickel & Braginski 2006). Existen buenas perspectivas del uso de la susceptometría magnética en la detección temprana de hemocromatosis genética, antes de que esta se convierta en sintomática y sea difícil de tratar (Sternickel & Braginski 2006).

3.6.4. Neumomagnetismo

Debido a que los pulmones almacenan partículas magnéticas, estos órganos también pueden ser objeto de estudios biomagnéticos. En general, las personas expuestas durante largos períodos de tiempo a ciertas ocupaciones o ambientes, como las minas, acumulan partículas ferromagnéticas en sus pulmones, que pueden afectar a la respiración (Sosa *et al.* 2002). Puesto que existen contaminantes magnéticos que son fácilmente inhalados, se ha estudiado la acumulación de estas partículas en trabajadores de áreas específicas como la fundición, la minería y la soldadura eléctrica (Nakadate *et al.* 1998).

Estado del arte

4.1. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS NO LINEAL	46
4.2. ANÁLISIS NO LINEAL DE REGISTROS ELECTROMAGNÉTICOS CEREBRALES	47
4.2.1. <i>Actividad basal en sujetos sanos</i>	48
4.2.2. <i>Procesos cognitivos</i>	49
4.2.3. <i>Psicofarmacología</i>	50
4.2.4. <i>Sueño</i>	50
4.2.5. <i>Coma y anestesia</i>	51
4.2.6. <i>Epilepsia</i>	51
4.2.7. <i>Esquizofrenia</i>	52
4.2.8. <i>Enfermedades neurodegenerativas</i>	53
4.3. ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ELECTROMAGNÉTICA CEREBRAL EN LA EA.....	54
4.3.1. <i>Análisis espectral de señales EEG/MEG en la EA</i>	54
4.3.2. <i>Análisis no lineal de señales EEG/MEG en la EA</i>	55

4.1. Introducción al análisis no lineal

La física y las matemáticas han sido utilizadas por el hombre para explicar los fenómenos naturales que observa (Farbiarz & Álvarez 2000). Las vibraciones de una cuerda, el movimiento de un resorte mecánico o la oscilación de las corrientes eléctricas en un circuito son formas de movimiento cuya descripción matemática es conocida (Martín *et al.* 1995). Estos sistemas se caracterizan porque, dadas ciertas condiciones iniciales, resulta posible predecir su evolución futura. En el lado contrario se encuentran los sistemas no lineales, que se caracterizan, principalmente, porque pequeñas diferencias en las condiciones iniciales llevan a estados muy distintos (Romanelli 2006). La evolución irregular e impredecible de muchos sistemas no lineales se ha denominado caos. El caos aparece en múltiples sistemas, como los láseres, algunas reacciones químicas o la dinámica de fluidos (Baker & Gollub 1996).

El análisis no lineal es un campo relativamente nuevo. A finales del siglo XIX, Henri Poincaré vislumbró la posibilidad de la existencia de sistemas caóticos, caracterizados por un comportamiento no periódico y por su sensibilidad a las condiciones iniciales (Strogatz 1994). Sin embargo, la Teoría del Caos no empezó a desarrollarse hasta los años 50, gracias a la aparición de los primeros ordenadores, que permitieron simular el movimiento de los sistemas no lineales, demostrando que generaban una dinámica caótica. El descubrimiento del primer sistema caótico se atribuye a Edward Lorenz en 1963, mientras realizaba un largo cálculo por ordenador sobre patrones meteorológicos (Lorenz 1963). Descubrió que los resultados de sus ecuaciones sobre predicción del tiempo atmosférico eran muy diferentes para condiciones iniciales muy próximas. Este fenómeno es conocido como sensibilidad a las condiciones iniciales o, de forma coloquial, efecto mariposa. En 1971, David Ruelle y Floris Takens propusieron una nueva teoría sobre la turbulencia de fluidos basada en atractores extraños (Ruelle & Takens 1971). Unos años más tarde, Robert May encontró ejemplos de caos en biología poblacional (May 1976). Otros autores, entre los que se encuentran Gollub, Libchaber, Swinney, Linsay, Moon y Westervelt, estudiaron la existencia de comportamientos caóticos en fluidos, reacciones químicas, circuitos electrónicos, semiconductores, etc. (Strogatz 1994).

Muchos sistemas biológicos exhiben un comportamiento no lineal. Por ello, resulta difícil predecir su comportamiento frente a un estímulo dado (Godberger *et al.* 1990). En general, la mayoría de sistemas fisiológicos tienen un comportamiento sumamente irregular e impredecible en sujetos sanos y jóvenes. Por el contrario, las enfermedades y el envejecimiento suelen estar asociados a comportamientos de mayor regularidad (Goldberger *et al.* 2002a). Sin embargo, esto no siempre es así. De hecho, existen respuestas del organismo con un comportamiento muy regular que indican estados saludables, como el ciclo menstrual. Además, algunos comportamientos irregulares pueden también reflejar enfermedades, como las arritmias cardíacas y algunos desórdenes neurológicos (Savi 2005). Los métodos de análisis no lineal se han utilizado para estudiar multitud de señales biomédicas, entre las que se encuentran la variabilidad del ritmo cardíaco (Peng *et al.* 1993), secuencias de ADN (Ossadnik *et al.* 1994), presión arterial (Hornero *et al.* 2008b), concentración de hormonas (Pincus 1996) y registros cerebrales (Stam 2005).

La utilización de los métodos de análisis no lineal para el estudio de señales biomédicas permite comprender el funcionamiento de los procesos fisiológicos asociados a las distintas enfermedades, así como ayudar a su detección (Goldberger 1990). Por ello, en esta Tesis Doctoral se emplearán este tipo de métodos para analizar registros MEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control. Para situar el trabajo que hemos realizado en el ámbito correcto, el resto del capítulo se divide en dos apartados fundamentales. El primero está enfocado a presentar los principales estudios llevados a cabo sobre análisis no lineal de registros electromagnéticos cerebrales. El segundo se dirige a analizar los principales resultados observados en estudios previos con señales EEG y MEG en la EA.

4.2. Análisis no lineal de registros electromagnéticos cerebrales

En los últimos años, los métodos de análisis no lineal se han aplicado a multitud de señales biomédicas, bien con el objetivo de comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan, bien con el fin de caracterizar el comportamiento de algún órgano.

Debido a la compleja naturaleza de las señales generadas por el cerebro (EEG y MEG), su estudio requiere el uso de métodos matemáticos adecuados a sus características. Entre ellos, los métodos de análisis no lineal han resultado especialmente útiles para obtener información muy valiosa sobre la dinámica de la corteza cerebral (Jeong 2004; Stam 2005). La suposición de partida a la hora de aplicar estos métodos al estudio de registros EEG y MEG es que estas señales son generadas por interacciones no lineales entre las neuronas. Dado que la naturaleza no lineal está presente en el cerebro en múltiples niveles de escalas espaciales, resulta natural aplicar este tipo de técnicas para caracterizar la actividad cerebral (Andrzejak *et al.* 2001). Además, la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas parece indicar que la actividad cerebral no es completamente estocástica (Zhang *et al.* 2001).

Debido a las razones expuestas anteriormente, los métodos de análisis no lineal han sido ampliamente utilizados para caracterizar la actividad cerebral en sujetos sanos, tanto en estado de reposo como durante la realización de tareas cognitivas. También han permitido mostrar los efectos que determinadas sustancias producen en los registros EEG/MEG. Además, estos métodos se han utilizado para el estudio de sujetos durante el sueño y en estados vegetativos (coma y anestesia). Finalmente, han servido para caracterizar estados patológicos, como la epilepsia, la esquizofrenia o distintos tipos de demencia.

4.2.1. Actividad basal en sujetos sanos

El análisis no lineal se ha utilizado para estudiar la actividad basal en sujetos sanos, con el objetivo de averiguar la dinámica subyacente en las señales EEG/MEG (Stam 2005). Los primeros estudios sugerían que la actividad EEG reflejaba la dinámica de atractores caóticos de pequeña dimensión (Babloyantz & Destexhe 1988; Pritchard & Duke 1992; Rapp *et al.* 1989). Sin embargo, la utilización de datos surrogados (*surrogate data*) permitió concluir que no existen evidencias ciertas de caos de dimensión pequeña en el EEG (Palus 1996b; Pritchard *et al.* 1995a; Theiler & Rapp 1996). Estos mismos trabajos mostraron que el EEG refleja una estructura no lineal. Otros estudios se centraron en averiguar si las interdependencias entre distintos canales EEG y MEG reflejan también interacciones no lineales (Breakspear 2002; Breakspear &

Terry 2002a,b; Stam *et al.* 2003). La principal conclusión de estos estudios es que existe un acoplamiento no lineal entre los distintos canales. Además, la comparación directa de señales EEG y registros MEG parece sugerir que las interacciones no lineales aparecen con mayor claridad en estos últimos (Stam *et al.* 2003).

4.2.2. Procesos cognitivos

La utilización de potenciales evocados ha permitido estudiar la dinámica cortical subyacente a distintos tipos de procesos cognitivos. El objetivo de muchos de estos estudios es averiguar si la realización de una determinada tarea produce un aumento o una disminución de la complejidad de la dinámica cerebral. Los métodos no lineales también se han utilizado para mostrar los cambios que estas tareas producen en las interacciones entre regiones cerebrales (Stam 2005). Muchos estudios han reflejado un aumento en la dimensión de correlación ($D2$, *Correlation Dimension*) o en otras medidas derivadas de ella durante la realización de distintas tareas cognitivas, como operaciones aritméticas (Bizas *et al.* 1999; Micheloyannis *et al.* 2002; Stam *et al.* 1996a), tareas visuales (Bizas *et al.* 1999) o lectura (Tomberg 1999). La dificultad de la tarea parece estar correlada con el aumento de complejidad (Gregson *et al.* 1992; Lamberts *et al.* 2000; Muller *et al.* 2003). Por el contrario, las tareas de memorización parecen estar asociadas con registros cerebrales menos complejos (Molnar *et al.* 1995). Molle *et al.* (1996, 2000) sugieren que los cambios en la complejidad del EEG podrían estar relacionados con el modo de pensamiento involucrado en cada tarea. Bhattacharya y sus colaboradores han mostrado que ciertas actividades, como escuchar música o ver cuadros, están asociadas con cambios en el acoplamiento funcional entre distintas regiones cerebrales, especialmente en la banda gamma (Bhattacharya & Petsche 2001, 2002; Bhattacharya *et al.* 2001a,b,c). La dimensión mutua (*mutual dimension*), otra medida no lineal de acoplamiento, ha permitido detectar un aumento de la sincronización entre las regiones temporales y la zona frontal derecha durante la realización de operaciones aritméticas (Meyer-Lindenberg 1998). Por último, los resultados de Micheloyannis *et al.* (2003) sugieren que las tareas de discriminación visual están asociadas con un aumento del acoplamiento en la banda gamma.

4.2.3. Psicofarmacología

Otros estudios se han centrado en mostrar el efecto que ciertas sustancias tienen en la actividad cerebral. Ehlers *et al.* (1998) mostraron que el EEG tiene una estructura no lineal que disminuye tras la ingesta de etanol. Por otro lado, la visualización de imágenes de bebidas alcohólicas provoca un aumento de $D2$ en bebedores sociales y en alcohólicos (Kim *et al.* 2003). Otro estudio mostró que la ingesta moderada de alcohol aumenta el acoplamiento no lineal entre canales EEG en las bandas de frecuencia theta y gamma (De Bruin *et al.* 2004). Pritchard *et al.* (1995b) no encontraron ninguna variación en la estructura no lineal del EEG en función de la nicotina. Finalmente, Wackermann *et al.* (1993) estudiaron los efectos de distintas dosis de Piracetam. Sus resultados muestran una disminución de la complejidad dimensional global (*global dimensional complexity*) tras la administración de las dosis más elevadas de esta sustancia.

4.2.4. Sueño

Los registros cerebrales obtenidos durante el sueño también han sido ampliamente analizados mediante métodos no lineales (Coenen 1998). En el primer estudio no lineal, Babloyantz *et al.* (1985) sugirieron que el EEG refleja atractores caóticos para las fases II y IV del sueño. Otros autores también han estudiado la $D2$ y, en ocasiones, también el primer exponente de Lyapunov ($L1$, *First Lyapunov Exponent*) durante las distintas fases del sueño (Cerf *et al.* 1996; Fell *et al.* 1993; Röschke *et al.* 1993). Estos trabajos sugieren que el sueño está asociado con una dinámica caótica de dimensión pequeña, aunque esta afirmación no ha sido luego corroborada utilizando datos surrogados. Sin embargo, lo que sí parece claro es que las fases de sueño más profundo están asociadas con una menor complejidad (Stam 2005). Fell *et al.* (1996) también comprobaron que $D2$ decrece conforme el sueño se hace más profundo, pero recupera valores similares a los de la fase I durante la fase REM. Además, estudiaron el comportamiento de medidas no lineales y espectrales para distinguir las distintas fases del sueño. $D2$ permitía discriminar mejor las fases I y II que las medidas espectrales, mientras que estas últimas eran más adecuadas para diferenciar la fase II del sueño profundo (Fell *et al.* 1996).

4.2.5. Coma y anestesia

Debido a la utilidad de los métodos de análisis no lineal en el estudio del sueño, parece lógica su aplicación a registros EEG/MEG pertenecientes a sujetos en estado vegetativo o inconsciente. Nan & Jinghua (1988) fueron los primeros en estudiar la relación entre $D2$ y el estado de inconsciencia. Kim *et al.* (1996) mostraron que el análisis no lineal permite diferenciar los ritmos alfa en sujetos de control y en sujetos en coma. Por otro lado, la utilización de la entropía ha permitido caracterizar el EEG de pacientes tras un paro cardíaco (Tong *et al.* 2002).

Los métodos de análisis no lineal también han sido de gran utilidad para monitorizar la profundidad anestésica. Widman *et al.* (2000) mostraron que los valores de $D2$ estaban correlados con el nivel de sevoflurane en el cerebro. Otro método no lineal, el índice biespectral (*bispectral index*) ha mostrado su utilidad en ensayos clínicos (Myles *et al.* 2004). Bruhn *et al.* (2000, 2001a,b) utilizaron varias medidas de entropía para monitorizar la profundidad anestésica. La complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*, *Lempel-Ziv Complexity*) también resulta muy útil para este mismo propósito (Zhang & Roy 2001; Zhang *et al.* 2001). Finalmente, Huang *et al.* (2003) sugieren que la información mutua (*MI*, *Mutual Information*) es una medida adecuada para predecir la respuesta a la anestesia.

4.2.6. Epilepsia

Los ataques epilépticos son fenómenos altamente no lineales. Por ello, los métodos de análisis no lineal han sido frecuentemente utilizados para localizar el foco epiléptico, así como para detectar y predecir los ataques (Stam 2005). Babloyantz & Destexhe (1986) fueron los primeros en analizar registros EEG de sujetos con una crisis de ausencia, mostrando una disminución de $D2$. Esta disminución de complejidad parece verse corroborada utilizando $L1$ (Iasemidis *et al.* 1990). Kowalik *et al.* (2001) analizaron registros MEG utilizando una medida derivada del $L1$, el $L1$ dependiente del tiempo (*time dependent Lyapunov exponent*), mostrando su utilidad para detectar el foco epiléptico. La *LZC* también ha permitido cuantificar la complejidad de señales EEG correspondientes a ataques epilépticos (Radhakrishnan & Gangadhar 1998). Esta disminución de complejidad parece estar acompañada por cambios en el acoplamiento entre diferentes regiones cerebrales. Generalmente, los ataques se caracterizan por un

aumento en el acoplamiento (Le van Quyen *et al.* 1998; Palus *et al.* 2001). Sin embargo, en algunos casos, existe una disminución del nivel de acoplamiento previa al ataque (Mormann *et al.* 2003a,b).

En el estudio de la epilepsia es mucho más importante predecir el ataque que caracterizar la actividad electromagnética en los enfermos. Encontrar una medida que indique que se va a producir un ataque en los próximos minutos es básico para poder tener al paciente vigilado y proporcionarle un tratamiento adecuado (Stam 2005). Los trabajos de Elger y Lehnertz mostraron que los valores de pérdida de complejidad dimensional (*dimensional complexity loss*) disminuían 20 minutos antes del ataque (Elger & Lehnertz 1998; Lehnertz & Elger 1998). Otro estudio mostró que el análisis no lineal de registros intracraneales era capaz de anticipar el ataque en 17 de los 19 sujetos estudiados (Martinerie *et al.* 1998). Por último, Le van Quyen *et al.* (2001) fueron capaces de predecir los ataques utilizando electrodos EEG convencionales.

Varios autores han intentado comparar la precisión de medidas lineales y métodos no lineales para predecir los ataques. Los resultados de McSharry *et al.* (2002) sugieren que el análisis no lineal proporciona más información en ciertas circunstancias, aunque los resultados de otros estudios no encuentran grandes diferencias en el comportamiento de ambos tipos de métodos (Jerger *et al.* 2001; Kugiumtzis & Larsson 2000).

4.2.7. Esquizofrenia

El análisis no lineal de registros EEG/MEG en pacientes con esquizofrenia está muy extendido. La mayoría de los estudios intentan dar respuesta a si esta enfermedad está caracterizada por un aumento o por una disminución de complejidad. Los primeros estudios mostraban una disminución en los valores de D_2 y L_1 en los enfermos esquizofrénicos (Elbert *et al.* 1992; Koukkou *et al.* 1993). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que los registros EEG son más complejos en los pacientes que en los controles (Hornero *et al.* 1999; Jeong *et al.* 1998a; Kim *et al.* 2000). El único estudio MEG en esquizofrenia muestra resultados similares a estos últimos trabajos (Kotini & Anninos 2002). La conclusión más importante que se puede extraer de estos estudios es que los cambios se producen especialmente en la región frontal izquierda. Breakspear *et al.* (2003) investigaron la posible pérdida de acoplamiento entre distintos

canales EEG, pero no encontraron diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia y sujetos de control.

4.2.8. Enfermedades neurodegenerativas

Los métodos de análisis no lineal también se han utilizado para caracterizar distintos tipos de enfermedades neurodegenerativas. Sin duda alguna, la más estudiada es la EA. Por ser la enfermedad tratada en la presente Tesis Doctoral, se presentará una completa revisión de su estado del arte en la sección 4.3, exponiendo aquí los estudios más relevantes del resto de enfermedades.

Los ataques periódicos que se producen en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob parecen reflejar una dinámica no lineal de baja dimensión (Babloyantz & Destexhe 1987; Stam *et al.* 1997). Por otro lado, el análisis de registros EEG pertenecientes a pacientes con demencia vascular muestra valores más altos de $D2$ y menores de $L1$ que en los sujetos de control (Jeong *et al.* 2001a). Además, estos cambios se ven acompañados por una pérdida de la conectividad funcional (Babiloni *et al.* 2004). Stam *et al.* (1994, 1995) sugirieron que los enfermos de Parkinson pueden distinguirse de los pacientes con EA utilizando $L1$. Además, tanto los pacientes con EA como los enfermos de Parkinson muestran una disminución de $D2$ respecto a los sujetos de control. Anninos *et al.* (2000) analizaron señales MEG de enfermos de Parkinson utilizando $D2$, concluyendo que la complejidad de los registros aumenta tras la estimulación magnética externa de los pacientes. Otro estudio sugiere que las diferencias entre enfermos de Parkinson y controles son más evidentes durante la realización de tareas motoras (Muller *et al.* 2001). Finalmente, Pezard *et al.* (2001) combinaron medidas de predicción no lineal y de entropía para analizar el EEG de pacientes con la enfermedad de Parkinson en las fases iniciales de la enfermedad.

En resumen, todos estos estudios muestran que los métodos de análisis no lineal permiten caracterizar diferentes estados cerebrales, tanto en sujetos sanos como en enfermos. No obstante, debido al reducido número de registros analizados en la mayoría de estos estudios, los resultados deben interpretarse con cautela. El futuro del análisis no lineal de registros EEG/MEG dependerá de los progresos realizados en las siguientes

direcciones (Stam 2005): (a) el desarrollo de nuevos métodos no lineales adecuados para el análisis de este tipo de señales; (b) el conocimiento teórico sobre los procesos subyacentes de los distintos estados cerebrales; (c) la aplicación del análisis no lineal a problemas clínicos, como la predicción de ataques epilépticos o el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

4.3. Análisis de la actividad electromagnética cerebral en la EA

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. Esta demencia implica un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal, debido a las alteraciones que produce a nivel funcional y estructural en el cerebro (Cummings 2004b). Por tanto, es razonable pensar que la actividad electromagnética cerebral se verá afectada por los cambios en el cerebro de los pacientes con EA. Debido a esto, el estudio de registros EEG y MEG es de gran importancia para entender la neuropatología de la EA (Jeong 2004).

4.3.1. Análisis espectral de señales EEG/MEG en la EA

Tradicionalmente, los registros de pacientes con EA se analizaban con técnicas espectrales. Las señales EEG pertenecientes a pacientes con EA muestran una lentificación del espectro, lo que se traduce en un aumento de potencia en las bandas de frecuencia delta y theta, y un descenso en las bandas alfa y beta (Jelic *et al.* 2000; Signorino *et al.* 1996). Además, la lentificación del espectro parece estar correlada con la severidad de la demencia (Brenner *et al.* 1986; Strelezt *et al.* 1990). En el mismo sentido, se ha observado en los registros MEG de los pacientes con EA un aumento de la potencia en las bandas bajas de frecuencia, y un descenso en las bandas altas (Berendse *et al.* 2000; Fernández *et al.* 2006a,b; Osipova *et al.* 2005). Los resultados de Fernández *et al.* (2006a) mostraron una disminución significativa de los valores de frecuencia media en los pacientes con EA respecto a los controles. En este mismo estudio, se encontraron diferencias estadísticamente relevantes entre pacientes con EA y sujetos con MCI.

Los análisis de coherencia permiten estimar el grado de conectividad funcional existente entre las diferentes regiones cerebrales. La mayoría de estudios EEG han mostrado una disminución de los valores de coherencia en las bandas alfa y beta (Besthorn *et al.* 1994; Locatelli *et al.* 1998). Por otro lado, el análisis de la actividad MEG ha reflejado una reducción global de la coherencia en la actividad MEG espontánea (Berendse *et al.* 2000), que sólo se ha observado en la actividad alfa cuando se ha realizado un análisis en frecuencia más detallado (Franciotti *et al.* 2006). Estos resultados sugieren la existencia de algún tipo de desconexión funcional en el cerebro de los pacientes con EA.

Finalmente, la utilización de entropías espectrales, como las de Shannon, Tsallis y Rényi (*SEE, Shannon Spectral Entropy; TSE, Tsallis Spectral Entropy; RSE, Rényi Spectral Entropy*) también ha permitido discriminar los registros MEG de pacientes con EA de aquellos pertenecientes a controles (Poza *et al.* 2008).

4.3.2. Análisis no lineal de señales EEG/MEG en la EA

Por otro lado, debido a la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas y a la presencia de no linealidad en el cerebro, la utilización de métodos de análisis no lineal parece ser una buena alternativa para complementar el diagnóstico de la EA. La hipótesis de partida a la hora de aplicar estos métodos al estudio de la actividad electromagnética (EEG y MEG) es que estas señales son generadas por interacciones no lineales entre las neuronas (Jeong 2002, 2004). De hecho, los métodos de análisis no lineal han resultado especialmente útiles para obtener información muy valiosa sobre la dinámica de la corteza cerebral. Algunos autores han demostrado que los métodos de análisis no lineal permiten detectar características en las señales estudiadas que pueden pasar desapercibidas cuando se emplean métodos lineales, mejorando la precisión del diagnóstico (Pincus 2001).

Los primeros métodos no lineales utilizados para analizar la actividad cerebral en pacientes con EA fueron *D2* y *L1*. *D2* refleja el número de variables independientes que son necesarias para describir la dinámica de un sistema. Por tanto, constituye una medida estática de la complejidad del sistema y caracteriza la distribución de puntos en el espacio de fases (Hornero *et al.* 1999). Por otro lado, *L1* es una medida dinámica de complejidad, que refleja la sensibilidad del sistema a las condiciones iniciales (Jeong

2004). Jeong *et al.* (1998b, 2001a) demostraron que los pacientes con EA mostraban valores de D_2 y L_1 significativamente menores que los sujetos de control en la mayoría de los canales EEG. Resultados similares se han obtenido en otros estudios, tanto con registros EEG (Jelles *et al.* 1999a,b; Stam *et al.* 1994, 1995; Woysville & Calabrese 1994) como MEG (Abatzoglou *et al.* 2007). Otros autores han utilizado D_2 para analizar la actividad EEG/MEG en diferentes bandas de frecuencia (Jelles *et al.* 2008; van Cappellen van Walsum *et al.* 2003). Se comprobó que los registros MEG pertenecientes a los pacientes con EA eran más complejos que los correspondientes a los sujetos de control en las bandas altas, y menor en las bandas bajas. Además, se encontraron diferencias significativas en las bandas 2-4 Hz, 4-8 Hz, 14-20 Hz y 20-30 Hz (van Cappellen van Walsum *et al.* 2003). Los resultados fueron análogos tras analizar señales EEG, encontrándose diferencias significativas en alfa-2 y beta (Jelles *et al.* 2008). Besthorn *et al.* (1995) mostraron que los valores de D_2 estaban correlados con la severidad de la EA. Otros estudios también han revelado correlaciones significativas entre D_2 y diferentes pruebas neuro-psicológicas (Ikawa *et al.* 2000; Yagyū *et al.* 1997). Sin embargo, estas medidas clásicas tienen algunos inconvenientes: requieren que las épocas a analizar sean estacionarias, libres de ruido y de gran longitud (Eckmann & Ruelle 1992; Jeong *et al.* 1998b). Debido a la dificultad de encontrar señales fisiológicas que cumplan estos requisitos y al elevado coste computacional de estas medidas clásicas, se hace necesaria la utilización de otros métodos no lineales más adecuados para analizar la complejidad de señales biomédicas.

En los últimos años, se han propuesto multitud de algoritmos para estimar la complejidad de una serie temporal utilizando el concepto de dimensión fractal (FD , *Fractal Dimension*). Entre ellos, se encuentran la dimensión de correlación puntual (D_p , *Pointwise Correlation Dimension*), la dimensión fractal de Higuchi (HFD , *Higuchi's Fractal Dimension*), la dimensión fractal de Maragos-Sun ($MSFD$, *Maragos and Sun's Fractal Dimension*) o el algoritmo *box-counting*. Algunos de estos métodos no requieren que las señales a analizar sean estacionarias o, al menos, permiten analizar intervalos cortos de señal. Este es el caso de la HFD , que ha sido utilizado para analizar registros MEG en la EA (Gómez *et al.* 2009b). La HFD mostró diferencias significativas en 71 de los 148 canales MEG ($p < 0.01$, test de la t de Student con corrección de Bonferroni). Además, al aplicar una curva ROC sobre los valores medios de HFD se obtuvo una precisión del 87.8%. En otro estudio, Henderson *et al.* (2006)

aplicaron la *FD* de ajuste del cero (*zero set fractal dimension*) a señales EEG. En la discriminación entre pacientes con EA y sujetos de control se alcanzó una sensibilidad del 67% con la especificidad fijada al 99.9% (Henderson *et al.* 2006). Por otro lado, la *LZC*, una medida de complejidad basada en el número de subsecuencias diferentes presentes en una serie temporal, ha sido utilizada en varios estudios de la EA (Abásolo *et al.* 2006a; Gómez *et al.* 2006a, 2009a; Hornero *et al.* 2008a). Abásolo *et al.* (2006a) aplicaron este método a señales EEG, encontrando una disminución significativa de complejidad en la EA en los canales P3 y O2 al utilizar una conversión de dos símbolos, y en P3, P4, O1 y T5 utilizando una de tres símbolos. Los estudios MEG también han mostrado diferencias significativas en multitud de canales, alcanzándose precisiones en la clasificación de pacientes frente a controles entre el 70.7% y el 83.3% (Gómez *et al.* 2006a, 2009a; Hornero *et al.* 2008a). Todos estos estudios parecen indicar que existe una reducción de complejidad en los registros de pacientes con EA.

Esta disminución de complejidad parece estar acompañada por un incremento en la regularidad de los señales. Varias medidas de entropía han sido aplicadas a registros EEG/MEG para llegar a esta conclusión. Así, la entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*) y la entropía muestral (*SampEn*, *Sample Entropy*) han revelado una disminución significativa en la irregularidad de las señales EEG pertenecientes a pacientes con EA en los canales parietales y occipitales (Abásolo *et al.* 2005, 2006b, 2008a). Estas mismas medidas han sido aplicadas a registros MEG, con un resultado desigual: la *SampEn* parece tener un mejor comportamiento que la *ApEn* en la discriminación entre ambos grupos (Gómez *et al.* 2009a; Hornero *et al.* 2008a). Escudero *et al.* (2006) utilizaron la entropía en múltiples escalas (*MSE*, *Multiscale Entropy*) para analizar registros EEG de pacientes con EA. Los resultados mostraban diferencias significativas entre ambos grupos en los canales F3, F7, Fp1, Fp2, T5, T6, P3, P4, O1 y O2.

Los métodos de predicción también han mostrado su eficacia para el análisis no lineal de registros electromagnéticos en la EA. La auto información mutua (*AMI*, *Auto Mutual Information*) es un método que proporciona un valor de predicción media de las muestras futuras de una serie temporal a partir de las muestras previas. La *AMI* ha sido empleada con éxito en el análisis de señales EEG y MEG (Abásolo *et al.* 2008a; Jeong *et al.* 2001b; Gómez *et al.* 2007a). Todos estos estudios reflejan que los perfiles de la

AMI decrecen más despacio en los pacientes con EA que en los sujetos de control. Abásolo *et al.* (2008a) encontraron diferencias significativas en los canales T5, T6, O1, O2, P3 y P4, mientras que los resultados de Jeong *et al.* (2001b) muestran una disminución significativa en todos los electrodos EEG excepto en O1. En el único estudio MEG, los valores de la tasa de descenso de la *AMI* eran significativamente menores en los pacientes con EA en casi todos los canales (Gómez *et al.* 2007a). Utilizando otro método de predicción, Jelles *et al.* (1999b) llegó a la misma conclusión: los registros son más predecibles en los pacientes con EA que en los sujetos de control.

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA*, *Detrended Fluctuation Analysis*) ha sido utilizado para detectar la presencia de correlaciones de largo alcance en registros EEG pertenecientes a pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2008b; Stam *et al.* 2005). Utilizando este método, Abásolo *et al.* (2008b) encontraron diferencias significativas en los canales T5, T6 y O1. Además, la precisión alcanzada en la discriminación entre pacientes y controles en los mencionados canales estaba en torno al 70% (Abásolo *et al.* 2008b). La utilización conjunta del *DFA* junto con una medida de sincronización permitió llegar a la conclusión de que la EA se caracteriza por una disminución de las fluctuaciones en el nivel de sincronización (Stam *et al.* 2005).

Los métodos de análisis no lineal también han sido empleados para estimar el grado de conectividad funcional entre diferentes áreas del cerebro. Utilizando la información mutua cruzada (*CMI*, *Cross Mutual Information*), Jeong *et al.* (2001b) probaron que las interdependencias entre diferentes electrodos EEG se reducen en los pacientes con EA, especialmente en las regiones frontal y antero-temporal. En 2002, Stam y van Dijk propusieron una nueva medida de conectividad denominada verosimilitud de la sincronización (*SL*, *Synchronization Likelihood*), sensible tanto a interdependencias lineales como no lineales (Stam & van Dijk 2002). La *SL* ha sido ampliamente utilizada para analizar tanto registros EEG como MEG en la EA (Babiloni *et al.* 2004; Pijnenburg *et al.* 2004; Stam *et al.* 2002, 2003, 2005, 2006). La mayoría de estos estudios muestran que los valores de *SL* son significativamente menores en los pacientes con EA, especialmente en las bandas alfa y beta. Además, la disminución de *SL* en estas bandas parece estar correlada con las puntuaciones en el MMSE (Stam *et al.* 2003, 2006). Finalmente, el índice de retardo de fase (*PLI*, *Phase Lag Index*), un método de conectividad que evita los problemas derivados de la presencia de fuentes

comunes, también se ha utilizado para analizar registros MEG en la EA (Stam *et al.* 2009). Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con EA sufren una disminución del *PLI* medio en las bandas de frecuencia alfa-1 y beta.

Muchos de estos estudios han utilizado diferentes técnicas con el objetivo de alcanzar una elevada precisión en la clasificación de pacientes con EA y de sujetos de control. Sin duda alguna, la técnica más empleada para obtener los valores de precisión asociados a un determinado método son las curvas ROC. Las precisiones alcanzadas con este método gráfico y diferentes medidas no lineales en estudios EEG son las siguientes: 83.3% con *ApEn* (Abásolo *et al.* 2005), 81.8% utilizando *LZC* (Abásolo *et al.* 2006a), 77.3% con *SampEn* (Abásolo *et al.* 2006b), 90.9% con *AMI* (Abásolo *et al.* 2008a), 72.7% mediante el uso del *DFA* (Abásolo *et al.* 2008b) y 90.9% con *MSE* (Escudero *et al.* 2006). En cuanto a los estudios MEG, se han obtenido precisiones del 83.3% con *LZC* (Gómez *et al.* 2006a), 82.9% utilizando la tasa de descenso de la *AMI* (Gómez *et al.* 2007a), 70.7% con *SampEn* (Gómez *et al.* 2009a), 87.8% utilizando la *HFD* (Gómez *et al.* 2009b), 73.2% con *SSE* (Hornero *et al.* 2008a) y, finalmente, 51.2% con *ApEn* (Hornero *et al.* 2008a). Poza *et al.* (2008) utilizaron un análisis discriminante lineal (LDA, *Linear Discriminant Analysis*) junto con varias familias de entropías espectrales para clasificar los registros MEG pertenecientes a pacientes con EA y a controles. Con la *TSE* y la *RSE* se alcanzó una precisión del 87.8%, mientras que con la *SSE* el valor obtenido fue del 78%. Hornero *et al.* (2008a) obtuvieron una precisión del 80.5% utilizando un LDA y una combinación de métodos no lineales y espectrales aplicados sobre señales MEG. Finalmente, las redes neuronales y las redes basadas en lógica difusa también han mostrado su utilidad para conseguir elevados valores de precisión. El uso conjunto de *D2*, medidas lineales y una red neuronal, permitió conseguir un valor de precisión del 92% (Pritchard *et al.* 1994). La utilización de *LZC*, *SampEn* y una red ANFIS (*Adaptive–Network-based Fuzzy Interference System*) fue capaz de clasificar correctamente al 85.4% de los sujetos (Gómez *et al.* 2009a).

La Tabla 1 muestra los estudios más importantes sobre el análisis no lineal de registros EEG/MEG en la EA. Para cada referencia bibliográfica se incluye información relativa a los sujetos de estudio, el tipo de señal analizada (EEG o MEG), los métodos de análisis no lineal utilizados y los principales resultados de cada trabajo.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Abásolo <i>et al.</i> (2005)	10 pacientes con EA y 8 sujetos de control (EEG)	<i>ApEn</i>	Valores de <i>ApEn</i> significativamente menores en los pacientes con EA en los electrodos P3 y P4 ($p<0.01$). Sensibilidad del 70% y especificidad del 100% en P3, y sensibilidad del 80% y especificidad del 75% en P4.
Abásolo <i>et al.</i> (2006a)	11 pacientes con EA y 11 sujetos de control (EEG)	<i>LZC</i>	Diferencias significativas en P3 y O2 con una conversión binaria (precisión del 81.8% en ambos electrodos), y en P3, P4, O1 y T5 con una conversión de tres símbolos (precisiones del 81.8% en P3, P4 y O1, y del 72.7% en T5).
Abásolo <i>et al.</i> (2006b)	11 pacientes con EA y 11 sujetos de control (EEG)	<i>SampEn</i>	Disminución significativa de la <i>SampEn</i> en los enfermos en los electrodos P3, P4, O1 y O2 ($p<0.01$). Precisiones del 77.3% en los cuatro electrodos mencionados.
Abásolo <i>et al.</i> (2008a)	11 pacientes con EA y 11 sujetos de control (EEG)	<i>ApEn</i> y <i>AMI</i>	Diferencias significativas en los electrodos O1, O2, P3 y P4 con <i>ApEn</i> y en T5, T6, O1, O2, P3 y P4 con <i>AMI</i> . Elevada correlación entre los resultados obtenidos con estos métodos.
Abásolo <i>et al.</i> (2008b)	11 pacientes con EA y 11 sujetos de control (EEG)	<i>DFA</i>	Los resultados muestran dos regiones de escalado con diferentes pendientes. La segunda región de escalado permite diferenciar a los dos grupos en los canales T5, T6 y O1. La combinación del <i>DFA</i> con un análisis espectral mejora la clasificación.
Abatzoglou <i>et al.</i> (2007)	9 pacientes con EA y 5 sujetos de control (MEG)	<i>D2</i>	Valores de <i>D2</i> inferiores en los pacientes con EA que en los sujetos de control.
Babiloni <i>et al.</i> (2004)	82 pacientes con EA, 25 con demencia vascular y 41 sujetos de control (EEG)	<i>SL</i>	Ambos grupos de pacientes muestran una disminución de <i>SL</i> fronto-parietal (en las bandas delta y alfa) e interhemisférica (bandas delta y beta). La <i>SL</i> fronto-parietal en la banda alfa-1 es inferior en los pacientes con EA que en los enfermos con demencia vascular.
Besthorn <i>et al.</i> (1995)	50 pacientes con EA y 42 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i>	La disminución en los valores de <i>D2</i> está correlada con un incremento en la severidad de la demencia.
Besthorn <i>et al.</i> (1997)	50 pacientes con EA y 42 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i>	Utilizando <i>D2</i> y un análisis de componentes principales se consiguió clasificar correctamente al 86.6% de los sujetos.
Escudero <i>et al.</i> (2006)	11 pacientes con EA y 11 sujetos de control (EEG)	<i>MSE</i>	Diferencias significativas entre ambos grupos en los canales F3, F7, Fp1, Fp2, T5, T6, P3, P4, O1 y O2 ($p<0.01$). Máxima precisión en Fp1: 90.9%.
Gómez <i>et al.</i> (2006a)	21 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	<i>LZC</i>	Valores de complejidad significativamente menores en los enfermos en todos los canales MEG ($p<0.01$). Se obtuvo una precisión del 83.3%.

Tabla 1. Resumen de los principales artículos, ordenados alfabéticamente, sobre el análisis no lineal de registros EEG/MEG en la EA.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Gómez <i>et al.</i> (2007a)	20 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	AMI	Los valores absolutos de la tasa de descenso de la AMI eran significativamente menores en los pacientes con EA en casi todos los canales. Se obtuvo una precisión del 82.9% cuando se analizaron los valores medios con una curva ROC.
Gómez <i>et al.</i> (2009a)	20 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	LZC y SampEn	Diferencias significativas entre ambos grupos en 16 canales con SampEn y en 134 con LZC ($p < 0.01$, test de la t de Student con corrección de Bonferroni). Precisiones del 70.7% y del 78% con SampEn y LZC, respectivamente. El uso de una red ANFIS mejoró la precisión hasta un 85.4%.
Gómez <i>et al.</i> (2009b)	20 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	HFD	La HFD asociada a los registros MEG de los pacientes con EA es menor que la de los sujetos de control. Diferencias significativas en 71 canales MEG ($p < 0.01$, test de la t de Student con corrección de Bonferroni). Se alcanzó una precisión del 87.8%.
Henderson <i>et al.</i> (2006)	17 pacientes con EA y 24 sujetos de control (EEG)	FD y método de paso por cero	Se alcanzaron sensibilidades del 67% (FD) y del 78.8% (método de paso por cero) fijando la especificidad en un 99.9%.
Hornero <i>et al.</i> (2008a)	20 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	SSE, LZC y ApEn	Los registros MEG de los enfermos son menos complejos y más regulares. Valores de precisión del 73.2% (SSE), 51.2% (ApEn) y 70.7% (LZC). La combinación de métodos no lineales y espectrales mejora la clasificación: precisión del 80.5%.
Ikawa <i>et al.</i> (2000)	25 pacientes con EA (EEG)	D2	Se encontraron varias correlaciones significativas entre D2 y varias pruebas neuro-psicológicas.
Jelles <i>et al.</i> (1999a)	24 pacientes con EA y 22 sujetos de control (EEG)	D2	Los valores de D2 eran significativamente menores en los pacientes con EA que en los controles ($p < 0.05$).
Jelles <i>et al.</i> (1999b)	7 pacientes con EA y 42 sujetos de control (EEG)	D2 y predicción no lineal	Los pacientes con EA mostraban valores menores de D2 y una predicción mayor que los sujetos de control. Las principales diferencias entre ambos grupos no se debían a la no linealidad de los registros EEG.
Jelles <i>et al.</i> (2008)	15 pacientes con EA y 21 sujetos con problemas de memoria subjetivos (EEG)	D2	En las bandas alfa-2 y beta, D2 es significativamente mayor en el grupo de EA que en grupo con problemas de memoria subjetivos ($p < 0.05$).

Tabla 1 (Continuación). Resumen de los principales artículos, ordenados alfabéticamente, sobre el análisis no lineal de registros EEG/MEG en la EA.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Jeong <i>et al.</i> (1998b)	12 pacientes con EA y 12 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i> y <i>L1</i>	Los valores de <i>L1</i> eran mayores en los controles que en los pacientes con EA en todos los electrodos excepto los occipitales. Con <i>D2</i> , se encontraron diferencias significativas en todos los canales excepto F7 y O1.
Jeong <i>et al.</i> (2001a)	12 pacientes con EA, 12 con demencia vascular y 14 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i> y <i>L1</i>	Los valores de <i>D2</i> y <i>L1</i> eran inferiores en los pacientes con EA comparados con los sujetos de control en la mayoría de canales EEG. Los enfermos con demencia vascular mostraban valores mayores de <i>D2</i> y <i>L1</i> que los pacientes con EA.
Jeong <i>et al.</i> (2001b)	15 pacientes con EA y 15 sujetos de control (EEG)	<i>AMI</i> y <i>CMI</i>	Los perfiles de la <i>AMI</i> decrecen más despacio en los pacientes que en los controles. Se encontraron diferencias significativas en todos los canales excepto en O1. Los valores de <i>CMI</i> eran también inferiores en los enfermos.
Pezard <i>et al.</i> (1998)	12 pacientes con EA (EEG)	Entropías local y global	Se encontraron diferencias significativas en los valores de entropía entre la administración de placebo y de una droga experimental (molécula S 12024-2).
Pijnenburg <i>et al.</i> (2004)	14 pacientes con EA, 11 con MCI y 14 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>SL</i>	Disminución significativa de <i>SL</i> en el grupo de EA respecto al grupo con problemas de memoria subjetivos (bandas alfa-2 y beta). Los valores de <i>SL</i> eran significativamente mayores en los pacientes con MCI que en los sujetos con problemas de memoria durante la realización de tareas de memorización (banda alfa-1).
Poza <i>et al.</i> (2008)	20 pacientes con EA y 21 sujetos de control (MEG)	<i>SSE</i> , <i>TSE</i> y <i>RSE</i>	Las tres familias de entropías espectrales mostraban valores significativamente menores en el grupo de EA que en el de control. Se alcanzó una precisión máxima del 87.8% con <i>TSE</i> y <i>RSE</i> .
Pritchard <i>et al.</i> (1991)	20 pacientes con EA, 12 controles jóvenes y 7 de edad avanzada (EEG)	<i>D2</i>	Los resultados de este estudio muestran una disminución en la respuesta dinámica cerebral a estímulos externos en pacientes con EA.
Pritchard <i>et al.</i> (1994)	14 pacientes con EA y 25 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i>	La utilización de <i>D2</i> junto con medidas lineales y una red neuronal permite conseguir un valor de precisión en la clasificación de un 92%.
Stam <i>et al.</i> (1994)	15 pacientes con EA, 17 con Parkinson y 20 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i>	Ambos grupos de enfermos reflejaban valores de <i>D2</i> inferiores a los sujetos de control. Los resultados también mostraban correlaciones de <i>D2</i> con los valores de potencia en las bandas delta, theta y beta.

Tabla 1 (Continuación). Resumen de los principales artículos, ordenados alfabéticamente, sobre el análisis no lineal de registros EEG/MEG en la EA.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Stam <i>et al.</i> (1995)	9 pacientes con EA, 13 con Parkinson y 9 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i> y <i>L1</i>	Los valores de <i>D2</i> y <i>L1</i> eran significativamente menores en los pacientes con EA que en los controles. Los valores de <i>L1</i> eran mayores en los enfermos de Parkinson que en los pacientes con EA.
Stam <i>et al.</i> (1996b)	15 pacientes con EA y 15 sujetos de control (EEG)	<i>D2</i>	Aunque los métodos lineales conseguían discriminar con mayor precisión entre ambos grupos, la utilización conjunta de técnicas lineales y no lineales mejoraba los resultados.
Stam <i>et al.</i> (2002)	20 pacientes con EA y 20 sujetos de control (MEG)	<i>SL</i>	Los valores de <i>SL</i> eran significativamente menores en los pacientes con EA en las bandas alfa-2, beta-2 y gamma.
Stam <i>et al.</i> (2003)	10 pacientes con EA, 17 sujetos con MCI y 20 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>SL</i>	Disminución de la sincronización en la EA en las bandas 10-14 Hz y 18-22 Hz respecto a sujetos con MCI y con problemas de memoria subjetivos. Los valores de <i>SL</i> en la banda beta-1 estaban correlados con el MMSE.
Stam <i>et al.</i> (2005)	24 pacientes con EA y 19 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>SL</i> y <i>DFA</i>	La EA se caracteriza por un nivel inferior de conectividad funcional que los sujetos de control y por una disminución de las fluctuaciones en el nivel de sincronización.
Stam <i>et al.</i> (2006)	18 pacientes con EA y 18 sujetos de control (MEG)	<i>SL</i>	Los pacientes con EA mostraban una disminución de la <i>SL</i> intrahemisférica fronto-temporal en las bandas alfa-1 y beta. Los valores de <i>SL</i> en las bandas alfa-1, alfa-2 y beta estaban correlados con el MMSE.
Stam <i>et al.</i> (2009)	18 pacientes con EA y 18 sujetos de control (MEG)	<i>PLI</i>	Los pacientes con EA mostraban una disminución del <i>PLI</i> medio en las bandas de frecuencia alfa-1 y beta.
van Cappellen van Walsum <i>et al.</i> (2003)	20 pacientes con EA y 20 sujetos de control (MEG)	<i>D2</i>	Los valores de <i>D2</i> eran inferiores en los pacientes con EA en las bandas de frecuencia 2-4 y 4-8 Hz ($p < 0.01$). En las bandas 14-20 y 20-30 Hz el comportamiento era el contrario ($p < 0.01$).
Woyshville & Calabrese (1994)	6 pacientes con EA probable, 6 con EA definitivo y 8 controles (EEG)	<i>D2</i>	Los valores de <i>D2</i> eran inferiores en los enfermos que en los controles. Además, los pacientes con EA probable mostraban valores más altos que los sujetos con EA confirmada mediante autopsia.
Yagy <i>et al.</i> (1997)	21 pacientes con EA, 29 con MCI y 29 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>D2</i>	Valores inferiores de <i>D2</i> en los pacientes con EA respecto a los otros dos grupos. Se encontró una correlación entre los valores de <i>D2</i> y las puntuaciones en el MMSE y en la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-R).

Tabla 1 (Continuación). Resumen de los principales artículos, ordenados alfabéticamente, sobre el análisis no lineal de registros EEG/MEG en la EA.

Sujetos y señales

5.1. DIAGNÓSTICO Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS SUJETOS.....	66
5.2. REGISTRO Y PREPROCESADO DE LAS SEÑALES MEG.....	68
5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS.....	69
5.4. ANÁLISIS DE LA ESTACIONARIEDAD DE LAS SEÑALES	72

5.1. Diagnóstico y datos sociodemográficos de los sujetos

En esta Tesis Doctoral se ha analizado la actividad MEG espontánea de 62 sujetos. El grupo de pacientes con EA está formado por 36 enfermos (12 varones y 24 mujeres; edad = 74.06 ± 6.95 años; media \pm desviación típica, SD, *Standard Deviation*). Los pacientes procedían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer (Madrid). Para excluir otras causas de demencia y otras patologías neuropsiquiátricas, se estudiaron sus historiales médicos y se realizaron exámenes neurológicos, psiquiátricos y psicológicos, que fueron complementados con escáneres cerebrales. Todos los enfermos cumplían los criterios para un diagnóstico de EA probable, según las recomendaciones del NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*). Ninguno de los sujetos tomaba medicación que pudiera influir en los registros MEG. Para evaluar el déficit cognitivo se empleó el MMSE de Folstein *et al.* (1975) en su versión española (Lobo *et al.* 1979). El MMSE es una sencilla prueba que resulta muy útil para valorar el estado cognitivo global del paciente. Por otro lado, el deterioro funcional se evaluó utilizando la escala GDA/FAST (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging*) (Reisberg 1988). El GDA/FAST consiste en una escala de 7 niveles que permite valorar los cambios progresivos de las funciones, desde la normalidad al deterioro más intenso en la EA. Los valores medios obtenidos en estos tests fueron de 18.06 ± 3.36 puntos para el MMSE y de 4.17 ± 0.45 puntos para el FAST. El diagnóstico de los sujetos se completó con:

- Evaluación neuropsicológica. Realización de las versiones españolas de las siguientes pruebas tipo test: *Wechsler Memory Scale 3rd Edition*, *Boston Naming Test*, *Stroop Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* y *Silhouettes Test of the Visual Object and Space Battery*.
- Pruebas de neuroimagen. SPECT y MRI.
- Análisis de sangre. Evaluación hematológica de las hormonas tiroideas, del ácido fólico, de la vitamina B12, de la creatina, de la glucosa, del fósforo y del potasio. Estudio del proteinograma, de la bilirrubina, de la fosfatasa alcalina, de las transaminasas en plasma y de los marcadores tumorales séricos.

Por otro lado, el grupo de control está compuesto por 26 sujetos (9 varones y 17 mujeres; edad = 71.77 ± 6.38 años; MMSE = 28.88 ± 1.18 ; FAST = 1.73 ± 0.45). No se encontraron diferencias significativas en la edad media de ambos grupos (p -valor = $0.1911 > 0.05$). Ninguno de los sujetos padecía enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas que pudieran influir en los registros MEG. Además, todos los controles y los cuidadores de los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio, que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro. La Tabla 2 recoge los datos sociodemográficos de todos los sujetos (pacientes con EA y controles) que han participado en este estudio.

Pacientes con EA					Sujetos de control				
Identificador	Sexo	Edad	MMSE	FAST	Identificador	Sexo	Edad	MMSE	FAST
Alzheimer-01	M	71	15	4	Control-01	M	68	30	2
Alzheimer-02	V	67	12	4	Control-02	M	61	29	2
Alzheimer-03	M	56	14	4	Control-03	M	70	30	2
Alzheimer-04	M	64	15	4	Control-04	M	64	30	1
Alzheimer-05	M	59	20	4	Control-05	V	60	30	1
Alzheimer-06	V	60	16	4	Control-06	M	63	30	1
Alzheimer-07	M	72	15	4	Control-07	V	73	29	1
Alzheimer-08	M	71	15	4	Control-08	M	69	29	1
Alzheimer-09	M	75	22	4	Control-09	V	79	29	2
Alzheimer-10	M	82	21	4	Control-10	V	79	30	2
Alzheimer-11	M	72	17	4	Control-11	M	75	29	2
Alzheimer-12	V	80	24	4	Control-12	V	67	29	2
Alzheimer-13	V	83	10	5	Control-13	M	68	29	2
Alzheimer-14	M	77	21	4	Control-14	V	84	29	2
Alzheimer-15	V	82	19	4	Control-15	M	68	27	2
Alzheimer-16	M	83	20	4	Control-16	V	73	30	2
Alzheimer-17	M	73	23	4	Control-17	M	71	29	1
Alzheimer-18	V	79	19	4	Control-18	V	74	30	2
Alzheimer-19	V	83	16	4	Control-19	V	78	27	2
Alzheimer-20	M	72	23	3	Control-20	M	76	29	2
Alzheimer-21	M	69	16	5	Control-21	M	83	26	2
Alzheimer-22	V	77	21	4	Control-22	M	68	28	2
Alzheimer-23	M	74	16	5	Control-23	M	68	30	1
Alzheimer-24	M	81	21	5	Control-24	M	72	27	2
Alzheimer-25	M	81	17	4	Control-25	M	77	29	2
Alzheimer-26	M	78	15	5	Control-26	M	78	27	2
Alzheimer-27	V	68	21	4					
Alzheimer-28	M	78	15	5					
Alzheimer-29	M	72	22	4					
Alzheimer-30	V	79	15	5					
Alzheimer-31	M	78	18	4					
Alzheimer-32	V	71	20	4					
Alzheimer-33	V	78	18	4					
Alzheimer-34	M	75	16	4					
Alzheimer-35	M	78	21	4					
Alzheimer-36	M	68	21	4					

V = Varón
M = Mujer

Tabla 2. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.

5.2. Registro y preprocesado de las señales MEG

Las señales MEG a analizar en esta Tesis Doctoral fueron registradas con un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de la empresa 4D Neuroimaging, situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los 148 sensores del equipo se agruparon en las cinco regiones (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha) que incluye por defecto el *software* de análisis de fuentes de 4D Neuroimaging, tal como se muestra en la Fig. 3. Con el fin de minimizar la presencia de artefactos ruidosos en la actividad MEG espontánea, los registros se realizaron con todos los sujetos tumbados, despiertos y en reposo. Además, la señal se adquirió con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos debidos al movimiento ocular.

La frecuencia de muestreo empleada en el registro fue de 678.17 Hz. Inicialmente, se aplicó un filtro *hardware* paso banda entre 0.1 y 200 Hz, además de un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica. De esta forma, se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea. Cada registro MEG se submuestreó por un factor de 4 para reducir la longitud de los datos. A continuación, las señales se almacenaron en archivos ASCII (*American Standard Code for Information Interchange*) para su posterior análisis.

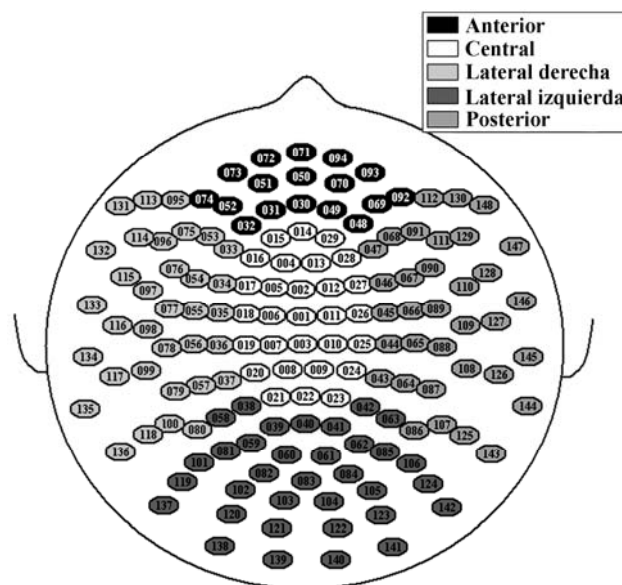


Fig. 3. Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 regiones: anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha.

Posteriormente, se utilizó el paquete de Diseño y Análisis de Filtros (*Filter Design & Analysis Tool*) de Matlab para diseñar un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso banda con ventana de Hamming. El orden del filtro se fijó en 560, lo que permite obtener una respuesta abrupta en frecuencia sin que el coste computacional sea muy elevado. Las frecuencias de corte del filtro paso banda elegido fueron de 0.5 y 40 Hz, con el objetivo de eliminar el mayor número de artefactos sin afectar a la información relevante presente en la señal. La frecuencia de corte inferior permite rechazar tanto la componente continua como los artefactos oculográficos. La frecuencia de corte superior pretende minimizar el número de artefactos miográficos, eliminando además la frecuencia de red a 50 Hz. La Fig. 4 muestra la respuesta en amplitud del filtro *software* diseñado. Todos los registros MEG se procesaron utilizando el filtro anteriormente diseñado. Los registros ya filtrados serán posteriormente analizados con los distintos métodos no lineales.

5.3. Rechazo de artefactos

La presencia de espurios en los registros puede distorsionar notablemente los resultados obtenidos. Al realizar un análisis no lineal de las señales MEG conviene evitar la aparición de componentes que no reflejan la actividad cerebral del sujeto. En esta Tesis Doctoral, los artefactos se han eliminado de forma semi-automática mediante un análisis visual de los registros, junto con un método de umbralización por amplitud. Varios especialistas, sin conocimiento previo sobre el diagnóstico de cada sujeto, descartaron de forma visual los segmentos contaminados con ruido, tanto interno

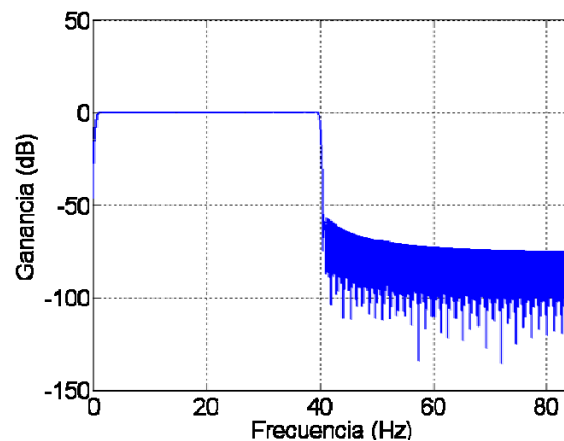


Fig. 4. Respuesta en amplitud del filtro paso banda (0.5-40 Hz) utilizado para procesar los registros MEG.

(movimientos, parpadeos, latidos del corazón,...) como externo (componentes eléctricas o fallos en el equipo). A modo de ejemplo, la Fig. 5 muestra un segmento MEG contaminado con los latidos del corazón (rodeados en rojo), mientras que en la Fig. 6 se puede apreciar una trama en la que el canal A148 (marcado en rojo) ha dejado de funcionar.

Además, los especialistas utilizaron un método de umbralización por amplitud. La aplicación de umbrales para rechazar segmentos contaminados por artefactos es una práctica previamente utilizada en estudios MEG en la EA (Osipova *et al.* 2003, 2005, 2006a,b; Pekkonen *et al.* 1999, 2005). En nuestro caso, consistió en definir un umbral variable para cada canal, en función del valor mediano máximo calculado cada 100 muestras. Empíricamente se comprobó que un umbral de valor cuatro veces el valor mediano máximo eliminaba automáticamente una gran parte de los segmentos con artefactos.

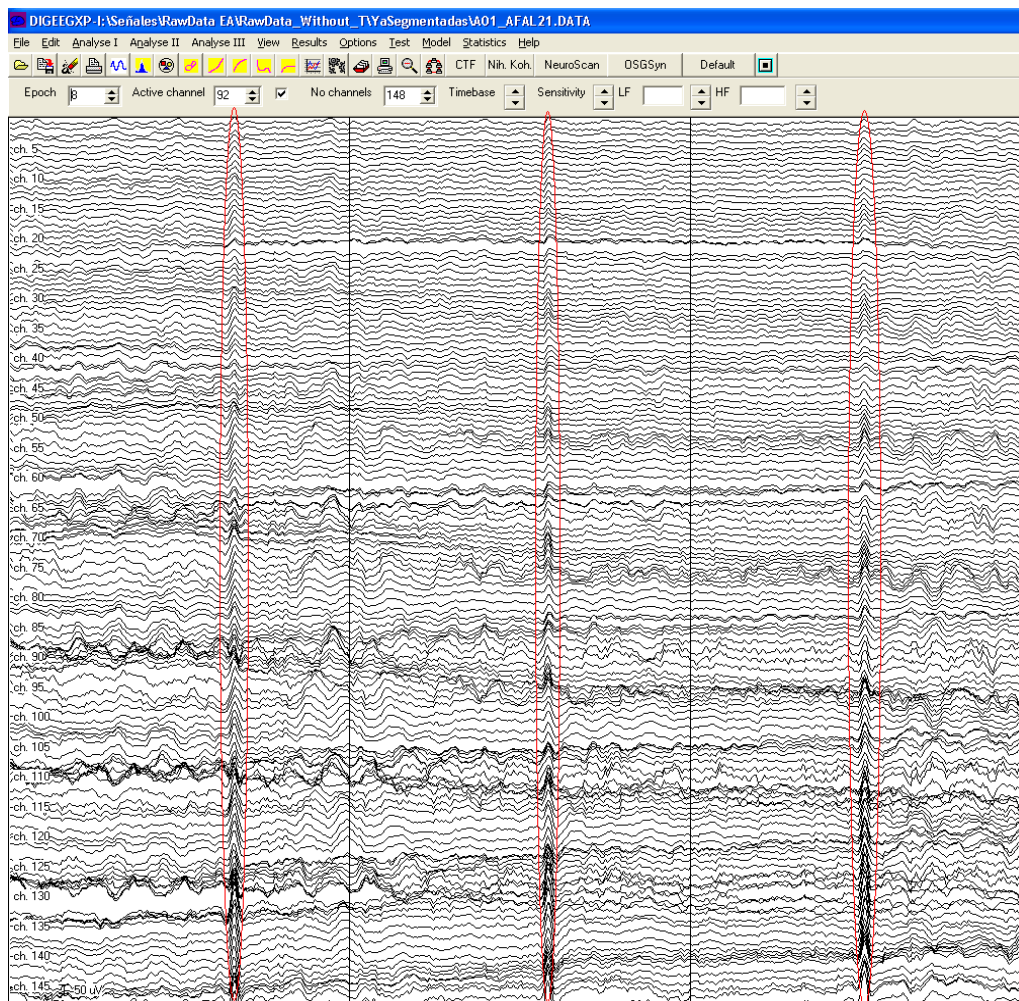


Fig. 5. Segmento MEG contaminado con los latidos del corazón (rodeados en rojo).

Así pues, los segmentos sin artefactos fueron seleccionados para su posterior análisis, mientras que las tramas ruidosas se descartaron. La longitud de las épocas a analizar dependerá del método de análisis no lineal a aplicar. Así, para la *LZC* y para la *AMI* se emplearon tramas de 20s (3392 muestras), ya que estudios previos han mostrado el buen comportamiento de estos métodos utilizando este tamaño de trama (Gómez *et al.* 2006a, 2007a). Las técnicas que requieren que las señales sean estacionarias, como la *HFD*, la *MSFD* y la predicción no lineal (*NF*, *Non-linear Forecasting*), se aplicaron sobre segmentos estacionarios de 5s (848 muestras). Para los métodos que estudian la conectividad entre regiones neuronales (*SL* y *PLI*) se utilizaron épocas de 4096 muestras, ya que es una longitud habitualmente empleada en este tipo de medidas (Gómez *et al.* 2009c; Stam *et al.* 2006, 2009). Para el resto de métodos, esto es, *SSE*, *ApEn*, *SampEn*, *MSE*, *DFA* y análisis de media móvil sin tendencias (*DMA*, *Detrended*

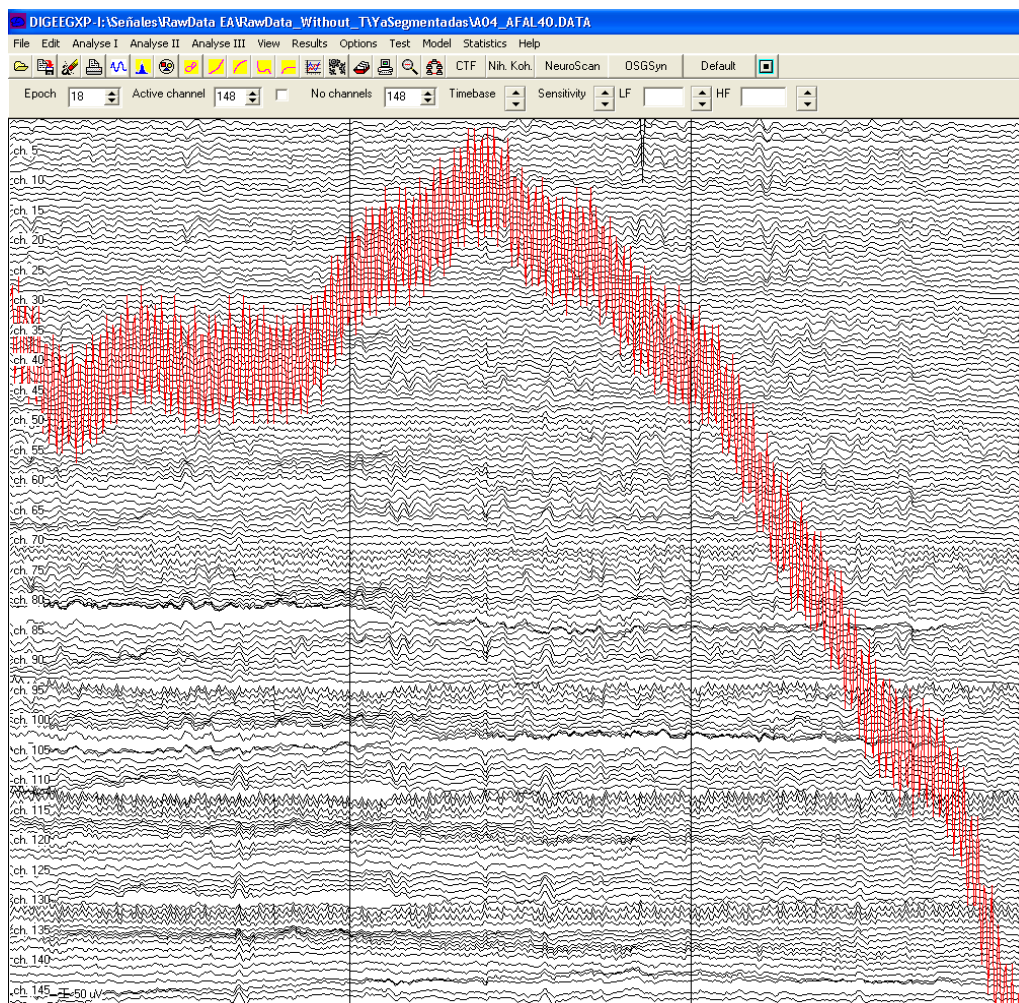


Fig. 6. Segmento MEG en el que un canal (marcado en rojo) no está registrando la actividad magnética cerebral.

Moving Average analysis), las épocas analizadas fueron de 5s. La Tabla 3 resume el número de tramas analizadas con cada uno de los métodos, así como su longitud, tanto en muestras como en tiempo (EST. indica que las tramas analizadas debían cumplir la condición de estacionariedad).

5.4. Análisis de la estacionariedad de las señales

Una de las principales desventajas de algunos de los métodos utilizados en esta Tesis Doctoral es que requieren que las señales a analizar sean estacionarias. Como bien es sabido, la actividad cerebral es solamente cuasi-estacionaria y durante largos periodos de tiempo su dinámica puede cambiar drásticamente. Es cierto que los registros analizados reflejan actividad espontánea, en las que no hay ningún evento a detectar. Además, fueron registradas con los sujetos relajados y con los ojos cerrados. No obstante, para realizar un análisis preciso, la hipótesis de estacionariedad no se debe asumir directamente debido a la naturaleza de los registros. Por ello, la duración de los registros MEG a analizar no debe ser demasiado elevada y su estacionariedad debe ser probada. Existen multitud de tests para comprobar la estacionariedad de una señal. Entre estos se encuentran, por ejemplo, el test de la autocorrelación de Chatfield (1996), el test de rachas de Gibbons (1997), el test de raíces unitarias (Gimeno *et al.* 1998), el análisis de datos surrogados (Timmer 1998), las predicciones cruzadas no lineales (Schreiber 1997) y el test de estacionariedad basado en *wavelets* (von Sachs & Neumann 2000).

Método no lineal	Longitud (muestras)	Duración (s)	Número total de tramas analizadas	Número medio de tramas por canal y sujeto
<i>LZC</i>	3392	20	109550	11.83
<i>HFD</i>	848	5 (EST.)	287844	31.37
<i>MSFD</i>	848	5 (EST.)	287844	31.37
<i>SSE</i>	848	5	501384	54.64
<i>ApEn</i>	848	5	501384	54.64
<i>SampEn</i>	848	5	501384	54.64
<i>MSE</i>	848	5	501384	54.64
<i>NF</i>	848	5 (EST.)	287844	31.37
<i>AMI</i>	3392	20	109550	11.83
<i>DFA</i>	848	5	501384	54.64
<i>DMA</i>	848	5	501384	54.64
<i>SL</i>	4096	24	18352	2.00
<i>PLI</i>	4096	24	18352	2.00

Tabla 3. Número de tramas analizadas con cada uno de los métodos de análisis no lineal.

En esta Tesis Doctoral utilizaremos el test de rachas propuesto por Bendat y Piersol (2000), puesto que es un método que ya ha sido empleado para estudiar la estacionariedad en señales biomédicas (Castiglioni & Di Rienzo 2004; Chau *et al.* 2005). Para aplicar correctamente este test es necesario fijar un tamaño de ventana adecuado a las señales a analizar, ya que la evaluación de la estacionariedad depende del tamaño de la misma (Duchene & Goubel 1993). Para ello, se utilizó el método propuesto por Chau *et al.* (2005), que permite determinar el tamaño mínimo de la ventana. Este método consiste en estimar el rango de frecuencias bajas que contiene la mayor parte de la potencia de la señal. Para ello, cada señal MEG se descompone con una transformada *wavelet* discreta hasta nivel cinco, utilizando una función madre *wavelet* Daubechies de orden 4 (Chau *et al.* 2005). A continuación, se calcula la potencia en cada nivel de descomposición, reteniendo también los coeficientes de aproximación de la última escala. Nuestros resultados mostraron que la mayoría de las tramas MEG retenían la mayor parte de su potencia por debajo de 10.6 Hz. Por tanto, sería necesario utilizar un tamaño de ventana mínimo de 94.3ms. Bendat y Piersol (2000) recomiendan que la longitud de la ventana sea mayor que el período de la componente de menor frecuencia. Para tener una estimación conservadora, es necesario utilizar un tamaño de ventana de, al menos, el triple de ese valor (Chau *et al.* 2005). Por tanto, se utilizará un tamaño de ventana de 300ms, es decir, 50 muestras.

Una vez fijada la longitud de la ventana, se aplicó el test de rachas a todas las tramas MEG de 5s de longitud. Los resultados obtenidos indicaban que el 57.41% de los segmentos analizados eran estacionarios. Estos fueron seleccionados para su posterior análisis con la *HFD*, la *MSFD* y la *NF*, mientras que las tramas no estacionarias se descartaron, no siendo analizadas con los mencionados métodos de análisis no lineal.

6.1. INTRODUCCIÓN	76
6.2. MEDIDAS DE COMPLEJIDAD	77
6.2.1. <i>Complejidad de Lempel-Ziv</i>	77
6.2.2. <i>Dimensión fractal de Higuchi</i>	80
6.2.3. <i>Dimensión fractal de Maragos-Sun</i>	81
6.3. ENTROPÍAS	84
6.3.1. <i>Entropía espectral de Shannon</i>	84
6.3.2. <i>Entropía aproximada</i>	85
6.3.3. <i>Entropía muestral</i>	88
6.3.4. <i>Entropía en múltiples escalas</i>	90
6.4. MEDIDAS DE PREDICCIÓN	91
6.4.1. <i>Predicción no lineal</i>	91
6.4.2. <i>Auto información mutua</i>	94
6.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LARGO ALCANCE.....	95
6.5.1. <i>Análisis de fluctuaciones sin tendencias</i>	95
6.5.2. <i>Análisis de media móvil sin tendencias</i>	97
6.6. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	100
6.6.1. <i>Verosimilitud de la sincronización</i>	100
6.6.2. <i>Índice de retardo de fase</i>	102
6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	104
6.7.1. <i>Test de la t de Welch</i>	104
6.7.2. <i>Curvas ROC</i>	105
6.7.3. <i>Diagramas de cajas y bigotes</i>	107
6.7.4. <i>Regresión logística</i>	108

6.1. Introducción

Debido a la compleja naturaleza de las señales de origen fisiológico, los métodos de análisis no lineal pueden proporcionar elementos para comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan, bien con el fin de caracterizar el comportamiento de algún órgano, bien como ayuda en el diagnóstico de diferentes patologías (Hornero *et al.* 2007). Para una red neuronal como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular en el comportamiento de las neuronas (Andrzejak 2001). Por ello, el análisis no lineal de registros EEG/MEG podría proporcionar información relevante acerca de la dinámica cerebral que no puede obtenerse empleando métodos de análisis lineal tradicionales (Jeong 2002). De hecho, en los últimos años han surgido numerosos estudios que intentan caracterizar la EA utilizando distintos métodos no lineales. La mayoría de estos estudios se han realizado sobre señales EEG, aunque ya existen varios estudios que han aplicado este tipo de técnicas a registros MEG, utilizando métodos como *D2* (van Cappellen van Walsum *et al.* 2003), *LZC* (Gómez *et al.* 2005a,c, 2006a, 2009a), *HFD* (Gómez *et al.* 2009b, 2007c), *SSE* (Poza *et al.* 2008), *ApEn* (Gómez *et al.* 2005b,d, 2006c,d; Hornero *et al.* 2008a), *SampEn* (Gómez *et al.* 2007b, 2009a), *MSE* (Gómez *et al.* 2007b), *NF* (Gómez *et al.* 2008a,b), *AMI* (Gómez *et al.* 2006b, 2007a, 2008c), *SL* (Stam *et al.* 2006) y *PLI* (de Haan *et al.* 2008; Stam *et al.* 2009).

En esta Tesis Doctoral se analizarán los registros MEG disponibles con distintos métodos de análisis no lineal, con el objetivo de mostrar los cambios que la EA provoca sobre dichas señales. Los métodos utilizados se han agrupado en los siguientes cinco grupos:

- Medidas de complejidad: complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*, *Lempel-Ziv Complexity*), dimensión fractal de Higuchi (*HFD*, *Higuchi's Fractal Dimension*) y dimensión fractal de Maragos-Sun (*MSFD*, *Maragos and Sun's Fractal Dimension*).
- Entropías: entropía espectral de Shannon (*SSE*, *Shannon Spectral Entropy*), entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*), entropía muestral (*SampEn*, *Sample Entropy*) y entropía en múltiples escalas (*MSE*, *Multiscale Entropy*).

- Medidas de predicción: predicción no lineal (*NF, Non-linear Forecasting*) y auto información mutua (*AMI, Auto Mutual Information*).
- Medidas de análisis de correlaciones de largo alcance: análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA, Detrended Fluctuation Analysis*) y análisis de media móvil sin tendencias (*DMA, Detrending Moving Average analysis*).
- Medidas de conectividad: verosimilitud de la sincronización (*SL, Synchronization Likelihood*) e índice de retardo de fase (*PLI, Phase Lag Index*).

Los resultados obtenidos con los distintos métodos serán objeto de un estudio estadístico posterior para comprobar la posible existencia de diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes con EA y sujetos de control). Debido a las características de los datos (normales y no homocedásticos) se utilizará el test de la *t* de Welch. Asimismo, utilizaremos curvas características operativas del receptor (*ROC, Receiver Operating Characteristic*) (Zweig & Campbell 1993) para evaluar la capacidad de cada método para diferenciar entre ambos grupos. Estas curvas ROC se aplicarán sobre los valores promedio de todos los canales y también sobre los resultados medios obtenidos en cinco regiones: anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha. Además, se representarán los diagramas de cajas y bigotes obtenidos con cada método. Estos diagramas nos proporcionarán un resumen visual de muchos aspectos importantes de la distribución de los datos: mediana, cuartiles y espurios. Finalmente, el análisis estadístico anterior se complementará con un estudio sobre la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos estudiados, mediante la utilización de un modelo de regresión logística.

6.2. Medidas de complejidad

6.2.1. Complejidad de Lempel-Ziv

La complejidad de Lempel-Ziv (*LZC, Lempel-Ziv Complexity*) es una medida de complejidad no paramétrica, basada en el número de subsecuencias diferentes presentes en la serie original y en la tasa de repetición de las mismas (Lempel & Ziv 1976). Es una medida de complejidad en el sentido determinista (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon) (Zozor *et al.* 2005). En el contexto de

señales biomédicas, la *LZC* puede interpretarse como una medida de la variabilidad de los armónicos de la serie temporal (Aboy *et al.* 2006). Esta medida está basada en la transformación de la señal a analizar en una secuencia cuyos elementos son sólo unos pocos símbolos. En este estudio hemos utilizado dos métodos distintos de conversión. El primero consiste en transformar el registro MEG a analizar en una secuencia binaria. Para ello, se compara la serie temporal con un umbral T_d , que en nuestro caso será la mediana, ya que más robusta a espurios que la media (Nagarajan 2002). Así, la señal original $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ se transforma en una secuencia binaria $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$ donde (Zhang *et al.* 2001):

$$s_i = \begin{cases} 0 & \text{si } x_i < T_d \\ 1 & \text{si } x_i \geq T_d \end{cases} \quad (1)$$

La segunda opción consiste en utilizar un método de conversión de tres símbolos. Para ello, se calculan la mediana (x_m), el máximo (x_{\max}) y el mínimo (x_{\min}) de cada segmento MEG. A partir de estos puntos se fijan dos umbrales: $T_{d1} = x_m - |x_{\min}|/16$ y $T_{d2} = x_m + |x_{\max}|/16$ (Zhang *et al.* 2001). Posteriormente, cada trama es transformada en una secuencia de tres símbolos $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$ dada por (Zhang *et al.* 2001):

$$s_i = \begin{cases} 0 & \text{si } x_i \leq T_{d1} \\ 1 & \text{si } T_{d1} < x_i < T_{d2} \\ 2 & \text{si } x_i \geq T_{d2} \end{cases} \quad (2)$$

Posteriormente, un contador de complejidad $c(N)$ mide el número de patrones distintos contenidos en la secuencia. En resumen, una secuencia $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$, donde s_1, s_2, \dots son caracteres, es analizada de izquierda a derecha y el contador de complejidad $c(N)$ se incrementa una unidad cada vez que encuentra una nueva subsecuencia de caracteres en el proceso de análisis. Después de la normalización, la medida de la complejidad refleja la tasa de nuevos patrones. La medida de la complejidad es estimada utilizando el siguiente algoritmo (Nagarajan 2002; Zhang & Roy 2001; Zhang *et al.* 1999):

1. Sean S y Q dos subsecuencias de P y sea SQ la concatenación de S y Q . La subsecuencia $SQ\pi$ se obtiene a partir de SQ , eliminando su último carácter (π indica la operación de eliminar el último carácter de una secuencia).

2. Sea $v(SQ\pi)$ el vocabulario de todas las diferentes subsecuencias de $SQ\pi$. Inicialmente, $c(N) = 1$, $S = s_1$ y $Q = s_2$, por lo que $SQ\pi = s_1$.
3. Generalizando, vamos a suponer que $S = s_1, s_2, \dots, s_r$ y $Q = s_{r+1}$, lo que implica que $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_r$. Si $Q \in v(SQ\pi)$, entonces Q ya es una subsecuencia de $SQ\pi$ y no una nueva.
4. Renombramos Q a s_{r+1}, s_{r+2} y evaluamos si Q pertenece a $v(SQ\pi)$ o no.
5. Los pasos anteriores se repiten hasta que Q no pertenezca a $v(SQ\pi)$. Ahora $Q = s_{r+1}, s_{r+2}, \dots, s_{r+i}$ no es una subsecuencia de $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_{r+i-1}$, por lo que incrementamos en una unidad el contador $c(N)$.
6. Después de esto se combina S con Q , pasando S a ser $S = s_1, s_2, \dots, s_r, s_{r+1}, \dots, s_{r+i}$ y Q a ser $Q = s_{r+i+1}$.

Este procedimiento se repite hasta que Q es el último carácter. En ese momento, el número de subsecuencias distintas es $c(N)$, la medida de la complejidad. Este algoritmo utiliza sólo dos simples operaciones, comparación y acumulación, que hacen que el cálculo de $c(N)$ tenga un coste computacional bajo.

Para obtener una medida de la complejidad que sea independiente de la longitud de la secuencia, utilizamos la medida de la complejidad normalizada $C(N)$. Siendo α el número de símbolos diferentes y N la longitud de la secuencia P , se ha probado que el límite superior de $c(N)$ está dado por:

$$c(N) < \frac{N}{(1 - \varepsilon_N) \log_\alpha(N)} \quad (3)$$

donde ε_N es un valor pequeño tal que $\varepsilon_N \rightarrow 0$ ($N \rightarrow \infty$). Por lo tanto, en general, el límite superior de $c(N)$ es:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} c(N) = b(N) \equiv \frac{N}{\log_\alpha(N)} \quad (4)$$

y $c(N)$ puede ser normalizado mediante la expresión:

$$C(N) = \frac{c(N)}{b(N)} \quad (5)$$

$C(N)$ refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia.

Algunos estudios han utilizado este método para analizar la variabilidad del ritmo cardiaco en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (Carvajal *et al.* 1996), sujetos con trasplantes y enfermos con fallo congestivo cardiaco (Ferrario *et al.* 2004). Zhang & Roy (2001) y Zhang *et al.* (2001) lo han aplicado para estudiar la relación entre patrones de actividad cerebral y profundidad anestésica. También se ha utilizado para cuantificar la complejidad de épocas EEG pertenecientes a enfermos epilépticos (Radhakrishnan & Gangadhar 1998). Otros autores han aplicado esta medida para estudiar las funciones cerebrales (Wu & Xu 1991), la transmisión de la información cerebral (Xu *et al.* 1997) y para detectar taquicardia y fibrilación ventricular (Zhang *et al.* 1999). Finalmente, estudios preliminares han demostrado que la *LZC* es capaz de diferenciar los registros MEG de pacientes con EA de aquellos pertenecientes a sujetos de control (Gómez *et al.* 2005a,c, 2006a, 2009a).

6.2.2. Dimensión fractal de Higuchi

El concepto de dimensión fractal (*FD*, *Fractal Dimension*) propone la descripción de los objetos mediante un número no necesariamente entero. Así, una línea posee siempre dimensión euclídea uno pero, salvo que sea una recta, tiene una *FD* entre 1 y 2. En 1988, Higuchi propuso un nuevo algoritmo que permite calcular la *FD* de una serie temporal (Higuchi 1988). Aplicado a series temporales, la dimensión fractal de Higuchi (*HFD*, *Higuchi's Fractal Dimension*) nos proporciona una medida de complejidad de la señal evaluada (Accardo *et al.* 1997). Este algoritmo requiere que las señales a analizar sean estacionarias, condición difícil de conseguir para intervalos largos de señales biológicas. Sin embargo, la *HFD* permite analizar intervalos cortos de señal (Accardo *et al.* 1997), en los cuales es probable que ésta permanezca estacionaria.

La *HFD* requiere menos carga computacional que otros algoritmos para estimar la *FD*, como D_p y el algoritmo *box counting*. Sin embargo, el ruido blanco influye fuertemente en la estimación de la *HFD*, produciendo una traslación hacia valores mayores al original e incluyendo una ligera distorsión temporal (Accardo *et al.* 1997). El algoritmo utilizado en esta Tesis Doctoral para calcular la *HFD* es el siguiente (Higuchi 1988):

1. Partiendo de una serie temporal $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, se forman k nuevas subseries

X_k^m definidas como:

$$X_k^m = \left(x_m, x_{m+k}, \dots, x_{m+\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right)k} \right) \quad (6)$$

donde k es un número entero que denota el intervalo temporal, $m = 1, 2, \dots, k$ también es entero y denota el instante inicial, e $\text{int}(\cdot)$ indica la parte entera.

2. Se define la longitud de cada una de las k nuevas series temporales como:

$$L(m, k) = \frac{\left\{ \sum_{i=1}^{\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right)} |x_{m+ik} - x_{m+(i-1)k}| \right\} \cdot R}{k} \quad (7)$$

siendo el término $R = (N-1) / \left[\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right) \cdot k \right]$ un factor de normalización.

3. Definimos la longitud de la curva para el intervalo de tiempo k como el valor medio de las m longitudes $L(m, k)$:

$$L(k) = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L(m, k) \quad (8)$$

4. Finalmente, la *HFD* es la pendiente de la recta que mejor se ajusta por mínimos cuadrados a la curva:

$$\ln[L(k)] \text{ vs. } \ln\left(\frac{1}{k}\right) \quad k = 1, 2, \dots, k_{\max} \quad (9)$$

Para la elección del parámetro k_{\max} se utilizó el criterio propuesto por Doyle *et al.* (2004). En dicho trabajo se sugiere elegir el k_{\max} que haga que la *HFD* permanezca estable para aumentos de este parámetro.

La *HFD* ya ha sido aplicada a señales EEG para el estudio de la epilepsia (Accardo *et al.* 1997) y la profundidad de la sedación (Annier *et al.* 2004). Su aplicación a la EA ha demostrado que los registros MEG de los pacientes tienen un valor de *FD* menor que los controles (Gómez *et al.* 2007c, 2009b).

6.2.3. Dimensión fractal de Maragos-Sun

El método propuesto por Petros Maragos y Fang-Kuo Sun en 1993 es otra vía para medir la complejidad a través de la *FD* de las señales (Maragos & Sun 1993). Para ello, se utiliza una familia de métodos denominada “de cobertura”, que trata de medir la

dimensión mediante el recubrimiento del gráfico de la señal con estructuras de distintas escalas. Esto se traduce en actuar sobre la señal con erosiones y dilataciones, que son las operaciones básicas del análisis morfológico de señales. Los resultados obtenidos para señales sintéticas arrojan estimaciones de la dimensión fractal con errores en torno al 3-5% respecto al valor real (Maragos & Sun 1993). Accardo *et al.* (1997) confirmaron estos resultados. Además, en este estudio se sugiere que los resultados obtenidos son fiables para señales de longitud mayor a 300 muestras, requisito que cumplirán las señales que se utilizarán en esta Tesis Doctoral. Por otro lado, a pesar de que se trata de una medida de FD , los autores declaran que el método es aplicable a una señal arbitraria y no se exige que esta sea estacionaria (Maragos & Sun 1993). No obstante, se utilizará el mismo conjunto de señales (estacionarias) que en el caso de la HFD , con el objetivo de comparar ambos métodos.

Sea $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ una señal discreta, el algoritmo para calcular la dimensión fractal de Maragos-Sun ($MSFD$, *Maragos and Sun's Fractal Dimension*) es el siguiente (Accardo *et al.* 1997):

1. Seleccionar un elemento estructural B . Las posibles estructuras son un cuadrado, un rombo o un segmento horizontal. Cada una de estas estructuras tiene una función g asociada. En esta Tesis Doctoral utilizaremos como elemento estructural B un segmento, cuya función asociada es la siguiente (Maragos & Sun 1993):

$$\begin{aligned} g_j &= 0 & j &= -1, 0, 1 \\ g_j &= -\infty & j &\neq -1, 0, 1 \end{aligned} \quad (10)$$

2. Realizar de forma recursiva erosiones y dilataciones de la serie temporal X utilizando $g^{\oplus d}$ a diferentes escalas $d = 1, 2, \dots, d_{\max}$ (Maragos & Sun 1993). En nuestro caso, las operaciones de dilatación (para las erosiones las expresiones son análogas) se corresponden con:

$$\begin{aligned} (X \oplus_S g^{\oplus d})_n &= \max\{x_{n-1}, x_n, x_{n+1}\} & d &= 1 \\ (X \oplus_S g^{\oplus d+1})_n &= \max\{(X \oplus_S g^{\oplus d})_{n-1}, (X \oplus_S g^{\oplus d})_{n+1}\} & d &\geq 2 \end{aligned} \quad (11)$$

3. A continuación se calculan las áreas de cobertura para las distintas escalas:

$$A[d] = \sum_{n=1}^N \left[(X \oplus_S g^{\oplus d})_n - (X \ominus_S g^{\oplus d})_n \right] \quad d = 1, 2, \dots, d_{\max} \quad (12)$$

4. Finalmente, la *MSFD* es la pendiente de la recta que mejor se ajusta por mínimos cuadrados a la curva:

$$\ln\left(\frac{A[d]}{D^2}\right) \text{ vs. } \ln\left(\frac{1}{D}\right) \quad (13)$$

siendo $D = 2 \times d / N$.

Para estimar la *MSFD* es necesario fijar el valor del parámetro d_{\max} . Este depende de la dimensión real que tenga la señal, de la longitud de esta y de la clase de *FD* de que se trate (Maragos & Sun 1993). El valor de d_{\max} puede calcularse utilizando la siguiente regla heurística (Maragos & Sun 1993):

$$d_{\max} = \min \left[\max \left(\frac{(MSFD - 1.2) \cdot N}{1.5}, 10 \right), \frac{N}{2} \right] \quad (14)$$

Como se puede observar, la *MSFD* está involucrada en esta regla, por lo que primero hay que hacer una estimación preliminar para poder calcular posteriormente el valor del parámetro d_{\max} . Para ello, en primer lugar se calcula una *FD* estimada ($MSFD_{estimada}$) para un $d_{\max} = 10$, utilizando el algoritmo descrito anteriormente. A continuación, se calcula el d_{\max} final, empleando la ecuación (14) y un valor de *FD* igual a $MSFD_{estimada}$. Por último, se calcula el valor de *MSFD* final utilizando el d_{\max} obtenido en el paso anterior (Maragos & Sun 1993).

Este método ha sido utilizado para modelar las turbulencias en los sonidos fricativos (Fernández *et al.* 1999) y para el análisis de imágenes por satélite de la superficie marina (Berizzi *et al.* 2002). Accardo *et al.* (1997) consideraron el método para aplicarlo a señales EEG, pero lo rechazaron en favor del algoritmo de Higuchi, puesto que los resultados obtenidos eran más precisos y con menor coste computacional.

6.3. Entropías

6.3.1. Entropía espectral de Shannon

Claude Shannon, ingeniero y matemático americano, definió en 1948 el concepto de entropía (H) como una medida de la incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensaje (Shannon 1948a,b). Cuanto mayor sea el valor de H , mayor será la incertidumbre. Según esta definición, los sucesos inciertos contienen mucha información, por lo que la entropía asociada a ellos será elevada. Por tanto, puede considerarse que la entropía de Shannon es una medida de la cantidad de información asociada a un determinado suceso. Este concepto ha sido aplicado a multitud de campos, como la termodinámica o la física cuántica (Mueller 2007; von Neumann 1991). Dada una variable aleatoria discreta Z , cuya distribución de probabilidad es $P = (p_1, p_2, \dots, p_N)$, la entropía de Shannon $H(Z)$ para dicha variable viene dada por la siguiente expresión (Shannon 1948a,b):

$$H(Z) = H(p_1, p_2, \dots, p_N) = -\sum_{i=1}^N p_i \cdot \log(p_i) \quad (15)$$

Desde el punto de vista del procesamiento de señal, Powell & Percival (1979) introdujeron una variación de esta entropía denominada entropía espectral de Shannon (*SSE, Shannon Spectral Entropy*), en la que la irregularidad de una señal se estima en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme (por ejemplo, una señal muy irregular como el ruido blanco) obtendría una *SSE* elevada. Por otro lado, un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales (por ejemplo, una señal altamente predecible como una suma de sinusoides) tendría una *SSE* baja (Inouye *et al.* 1991). Así pues, la *SSE* puede considerarse como un cuantificador del desorden de una señal, cuyo significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Bezerianos *et al.* 2003). El algoritmo utilizado en esta Tesis Doctoral para calcular la *SSE* se detalla a continuación:

1. Se obtiene la densidad espectral de potencia $S_X(f)$ de la señal MEG filtrada entre 0.5 y 40 Hz a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. $S_X(f)$ representa la distribución de la potencia de la señal en función de la frecuencia.

2. Normalizamos la $S_X(f)$ con respecto a toda la potencia en la banda de frecuencias comprendida entre 0.5 y 40 Hz. Esto nos permite obtener una función de densidad de probabilidad $P_X(f)$.
3. La SSE se obtiene como la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad $P_X(f)$ en el intervalo de frecuencias considerado (en nuestro caso, entre 0.5 y 40 Hz):

$$SSE = \sum_{f=r_1}^{r_2} P_X(f) \cdot \ln \left[\frac{1}{P_X(f)} \right] \quad (16)$$

donde r_1 y r_2 son las frecuencias discretas correspondientes a las frecuencias de corte del filtro *software* utilizado, esto es, 0.5 y 40 Hz, respectivamente.

La SSE permite cuantificar la distribución de potencia del espectro de una señal. Un valor de SSE elevado indica que el espectro de la señal es uniforme y tiene una distribución en frecuencia bastante amplia, mientras que un valor bajo se corresponde con un espectro donde la potencia se encuentra condensada en un rango de frecuencias menor (Sleigh *et al.* 2004). Además, si comparamos varias señales entre sí, un valor menor de entropía espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible (Sleigh *et al.* 2004; Viertiö-Oja *et al.* 2004).

La entropía espectral ha sido empleada para caracterizar la actividad cerebral durante el sueño (Fell *et al.* 1996) y para monitorizar la profundidad anestésica (Zhang & Roy 2001). Además, se ha utilizado para detectar diferencias en registros EEG de enfermos epilépticos (Capurro *et al.* 1998), pacientes que han sufrido isquemia cerebral (Bezerianos *et al.* 2003) y sujetos en coma (Chan *et al.* 2004). También ha servido para estudiar los cambios producidos por estímulos auditivos, visuales y bimodales (Yordanova *et al.* 2002) y por la realización de tareas mentales (Inouye *et al.* 1991). Finalmente, estudios previos han utilizado la SSE como un descriptor de la irregularidad de señales EEG (Abásolo *et al.* 2006b) y MEG (Poza *et al.* 2008) en la EA.

6.3.2. Entropía aproximada

La entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*) fue introducida por Pincus en 1991 como una medida para cuantificar la regularidad de series de datos, incluso si son ruidosas y de pequeña longitud (Pincus 1991). El método asigna un valor

nulo o positivo a la serie temporal. Una secuencia de datos que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una $ApEn$ pequeña, mientras que una menos predecible (más irregular) tendrá una $ApEn$ mayor (Pincus 2001).

Para calcular la $ApEn$ de una serie temporal es necesario fijar dos parámetros: una longitud m y una ventana de tolerancia r . $ApEn$ mide la similitud logarítmica de que patrones próximos (separados menos que r) para m observaciones contiguas permanezcan a una distancia menor que r en las siguientes comparaciones aumentando m . Es obligatorio considerar $ApEn(m, r, N)$ como una familia de medidas, donde N es el número de puntos de la serie. Esto es, las comparaciones han de realizarse con m , r y N fijos (Pincus 2001). Aunque la elección de m y r es fundamental en el cálculo de $ApEn$, no existe ninguna regla que permita optimizar sus valores. En principio, la precisión de la estimación de la entropía mejora al aumentar el número de coincidencias existentes entre patrones de longitud m y $m + 1$, lo que puede conseguirse con m pequeño y r elevado. Sin embargo, con valores de r elevados se pierden detalles acerca de la señal que pretendemos caracterizar (Pincus 1991). Además, r ha de elegirse mayor que el ruido que contamina la señal para evitar una influencia excesiva de este (Pincus 1991). Pincus (2001) sugiere valores de $m = 1$, $m = 2$ y r comprendido entre 0.1 y 0.25 veces la SD de la señal original. Para este estudio se han utilizado unos valores de $m = 2$, $r = 0.25$ veces la SD de la señal original y $N = 848$. Estos valores cumplen los criterios propuestos por Pincus y han mostrado un buen comportamiento en análisis previos de la actividad electromagnética en la EA (Abásolo *et al.* 2005).

El algoritmo utilizado para calcular la entropía de una señal $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ es el siguiente:

1. Se crea un conjunto de vectores X^1, \dots, X^{N-m+1} definidos como $X^i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1})$, $i = 1, \dots, N - m + 1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de X , empezando por el punto i -ésimo.
2. Se define la distancia entre X^i y X^j , $d[X^i, X^j]$ como el máximo del valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d[X^i, X^j] = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k} - x_{j+k}| \quad (17)$$

3. Para un X^i dado, llamamos $N^m(i)$ al número de j ($j = 1, \dots, N - m + 1$) tales que $d[X^i, X^j] \leq r$. Entonces, para $i = 1, \dots, N - m + 1$:

$$C_r^m(i) = \frac{N^m(i)}{N - m + 1} \quad (18)$$

$C_r^m(i)$ mide, para una tolerancia r , la regularidad o frecuencia de patrones similares a uno dado de longitud m .

4. Se calcula el logaritmo natural de cada $C_r^m(i)$ y se promedia para i :

$$\varphi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i) \quad (19)$$

5. Incrementamos la dimensión a $m + 1$ y repetimos los pasos anteriores, para obtener $C_r^{m+1}(i)$ y $\varphi^{m+1}(r)$.

6. Teóricamente, la *ApEn* se define como:

$$ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r)] \quad (20)$$

7. Como la longitud de las señales N es finita, la *ApEn* se estima mediante la expresión:

$$ApEn(m, r, N) = \varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r) \quad (21)$$

La *ApEn* ha sido utilizada para estudiar la regularidad de múltiples tipos de señales biomédicas. Se ha empleado para analizar el ritmo y el periodo cardiaco (Yeragani *et al.* 1998), el electrocardiograma de alta frecuencia (Ning *et al.* 2005) y las concentraciones de la hormona del crecimiento en el plasma (van den Berg *et al.* 1998), de la insulina (Schmitz *et al.* 2001), de la hormona luteinizante y de la testosterona (Pincus 1996). También se ha utilizado para caracterizar disfunciones ventriculares postoperatorias (Fleisher *et al.* 1993) y para cuantificar la profundidad anestésica (Zhang & Roy 2001). En trabajos preliminares hemos podido comprobar la existencia de una disminución en los valores de *ApEn* en los registros cerebrales pertenecientes a pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2005; Gómez *et al.* 2005b,d, 2006c,d; Hornero *et al.* 2008a).

6.3.3. Entropía muestral

Una de las características del algoritmo empleado para estimar la *ApEn* es que compara cada vector consigo mismo al contar el número de vectores separados una distancia menor que r . Esta práctica introduce un sesgo en la *ApEn* (Richman & Moorman 2000). Como consecuencia, la *ApEn* depende de la longitud de la serie temporal analizada más de lo que inicialmente se creía y sugiere que en una serie temporal hay una mayor similitud que la que en realidad existe (Richman & Moorman 2000). Para reducir este sesgo, se ha introducido la entropía muestral (*SampEn*, *Sample Entropy*) (Richman & Moorman 2000). La *SampEn* cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asociados a una mayor irregularidad. Esta medida presenta una serie de ventajas frente a la *ApEn* (Richman & Moorman 2000). La primera es que el algoritmo empleado en su cálculo es más sencillo, por lo que el coste computacional de la *SampEn* es menor que el de la *ApEn*. Además, las estimaciones de la *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las estimaciones de la *ApEn*. Por último, la consistencia de los resultados obtenidos con la *SampEn* es mayor que con la *ApEn*, aunque no pueda garantizarse para todo tipo de series temporales.

Antes de calcular la *SampEn* hay que fijar dos parámetros: la longitud m , que determina el tamaño de los vectores comparados, y una ventana de tolerancia r , que suele normalizarse empleando la SD de la serie original. Al igual que con la *ApEn*, los valores empleados en el cálculo de la *SampEn* han sido $m = 2$ y $r = 0.25$ veces la SD de la serie de datos original. $SampEn(m, r, N)$ es el negativo del logaritmo neperiano de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos (distancia entre ellas menor que r) sigan siéndolo al incrementar el número de puntos a $m + 1$. Para calcular la $SampEn(m, r, N)$ de una serie con N muestras, $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, hay que seguir el siguiente algoritmo (Richman & Moorman 2000):

1. Se crea un conjunto de vectores $X_m^1, \dots, X_m^{N-m+1}$ definidos como $X_m^i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1})$, $i = 1, \dots, N - m + 1$.
2. Se define la distancia entre X_m^i y X_m^j , $d[X_m^i, X_m^j]$, como el máximo del valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d[X_m^i, X_m^j] = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k} - x_{j+k}| \quad (22)$$

3. Para un X_m^i dado, se cuenta el número de j ($1 \leq j \leq N - m, j \neq i$), denotado como B_i , tal que $d[X_m^i, X_m^j] \leq r$. Entonces, para $1 \leq i \leq N - m$,

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} B_i \quad (23)$$

4. Se define $B^m(r)$ como:

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (24)$$

5. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos 1) a 3) para determinar $A_i^m(r)$:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} A_i \quad (25)$$

donde A_i es el número de X_{m+1}^j a una distancia menor que r de X_{m+1}^i , con j comprendido entre 1 y $N - m$ ($j \neq i$).

6. Se define $A^m(r)$ como:

$$A^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r) \quad (26)$$

$B^m(r)$ es la probabilidad de que dos secuencias coincidan para m puntos, mientras $A^m(r)$ es la probabilidad de que coincidan para $m + 1$ puntos.

7. La *SampEn* se define como:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (27)$$

8. Dado que en la práctica la longitud de las tramas a analizar es finita (N), la *SampEn* puede estimarse con la siguiente expresión:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (28)$$

A pesar de las ventajas de la *SampEn* respecto a la *ApEn*, la primera de ellas ha sido mucho menos utilizada para el análisis de señales biomédicas, seguramente debido

a que se trata de una medida más reciente. Esta medida de irregularidad se ha aplicado a señales de ritmo cardíaco (Kim *et al.* 2005; Lake *et al.* 2002) y a registros cerebrales en pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2006b; Gómez *et al.* 2007b, 2009a).

6.3.4. Entropía en múltiples escalas

Tanto la *ApEn* como la *SampEn* miden el grado de regularidad de una serie temporal. Sin embargo, no existe una relación directa entre la regularidad medida a través de las técnicas basadas en la entropía y la complejidad de la serie temporal. Un aumento de la entropía suele estar asociado con una mayor complejidad, pero no siempre es así (Costa *et al.* 2005). La *ApEn* y la *SampEn* se basan sólo en la información que proporciona una escala temporal, es decir, no tienen en cuenta posibles características de las señales que pudieran reflejarse al considerar escalas de tiempo mayores (Costa *et al.* 2005). Sin embargo, sería deseable contar con un método de análisis que tuviera en cuenta la información contenida en diversas escalas. Este método es la entropía en múltiples escalas (*MSE, Multiscale Entropy*), definida por Costa *et al.* (2002).

La *MSE* calcula la complejidad de una serie en función de la escala (Costa *et al.* 2002). Dada una secuencia temporal $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, para calcular la *MSE* hay que obtener versiones de grano grueso (*coarse-grained*) de la serie temporal, $Y^{(\tau)}$, cada una de las cuales se corresponde con un factor de escala τ . Posteriormente se calcula la *SampEn* de cada versión de grano grueso obtenida a partir de la serie original. Estas versiones se construyen de la siguiente forma (Costa *et al.* 2005):

1. Se divide la secuencia original en fragmentos no solapados de longitud τ .
2. Se halla el valor medio de los datos de la serie temporal contenidos en cada uno de los fragmentos anteriormente definidos. Dicho valor medio es una muestra de $Y^{(\tau)}$. En general, cada elemento de $Y^{(\tau)}$ se calcula mediante la ecuación:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i \quad 1 \leq j \leq \text{int}\left(\frac{N}{\tau}\right) \quad (29)$$

Para escala uno, la serie $Y^{(1)}$ es simplemente la serie original X . La longitud de cada serie temporal de grano grueso es igual a la parte entera de la longitud de la serie de partida, N , dividida por el factor de escala τ .

Dado que hay que estimar la *SampEn* de cada $Y^{(\tau)}$, la *MSE* dependerá de los valores de m y r . Por coherencia con lo realizado al estimar la *ApEn* y la *SampEn*, vamos a emplear los mismos valores de m y r que en estas familias de medidas. No obstante, en el método de *MSE* no se renormaliza r a la SD de cada $Y^{(\tau)}$ ya que, tras la normalización inicial, los subsiguientes cambios en el valor de la varianza de $Y^{(\tau)}$ están relacionados con la estructura temporal de la serie original y deberían de haber sido tenidos en cuenta en la medida de la entropía (Costa *et al.* 2005). La normalización inicial garantiza que los valores de *MSE* asignados a dos series temporales diferentes no son una consecuencia trivial de posibles diferencias entre sus varianzas, sino que se corresponden con cambios más profundos en la estructura de aquellas. Además de los parámetros m y r , tenemos que fijar el factor de escala máximo τ_{\max} que se considerará en el análisis. En este trabajo hemos escogido $\tau_{\max} = 8$ para no tener series temporales excesivamente cortas en las escalas más altas. Debido a que se van a analizar segmentos MEG de 848 muestras (5 segundos de registro), el número de muestras de $Y^{(8)}$ será igual a 106, que es un tamaño suficiente para estimar de manera fiable la *SampEn* (Richman & Moorman 2000).

La *MSE* ha sido utilizada para analizar señales cardiacas y secuencias de ADN (Costa *et al.* 2002, 2005). Además, ha sido aplicada a señales EEG/MEG en pacientes con EA (Escudero *et al.* 2006; Gómez *et al.* 2007b).

6.4. Medidas de predicción

6.4.1. Predicción no lineal

La predicción no lineal (*NF*, *Non-linear Forecasting*) es un método propuesto en 1990 para medir la predictibilidad de una serie temporal (Sugihara & May 1990). Es un método no paramétrico, que no requiere información sobre la forma en que fueron generadas las series temporales (Sugihara & May 1990). Aplicada a señales cerebrales (EEG y MEG), la *NF* parece cuantificar la pérdida de memoria de estados cerebrales

pasados (Aftanas *et al.* 1997). La NF es más eficaz para el análisis no lineal de señales biomédicas que los métodos clásicos derivados de la teoría del caos, como $D2$ y $L1$. En primer lugar, no requiere un número elevado de datos para obtener resultados fiables. Además, es un método adecuado para el análisis de señales ruidosas, debido al efecto de reducción del ruido obtenido mediante el proceso de suma y promediado de los vecinos más cercanos llevado a cabo en el proceso de predicción (Yunfan *et al.* 1998). Por otro lado, el algoritmo de NF requiere que las señales a analizar sean estacionarias.

El algoritmo utilizado para calcular la NF de una serie temporal es el siguiente (Sugihara & May 1990):

1. La serie temporal X , de longitud N , se divide en dos segmentos de la misma longitud. El primer conjunto de datos $(y_1, y_2, \dots, y_{N/2})$ se utiliza para construir un modelo de la dinámica del sistema (conjunto de base). El segundo $(z_1, z_2, \dots, z_{N/2})$ es el conjunto de predicción, que se comparará con las series predichas (Pezard *et al.* 1992).
2. Dada una dimensión de incrustación m y un retardo temporal τ , se construyen un conjunto de vectores embebidos para cada una de las señales utilizando el teorema de Takens (Takens 1981):

$$\begin{aligned} Y_t &= (y_t, y_{t+\tau}, y_{t+2\tau}, \dots, y_{t+(m-1)\tau}) \\ Z_t &= (z_t, z_{t+\tau}, z_{t+2\tau}, \dots, z_{t+(m-1)\tau}) \end{aligned} \quad (30)$$

3. Para cada elemento m -dimensional del conjunto de predicción, se calculan los $m + 1$ vecinos más cercanos dentro de los elementos m -dimensionales del conjunto de base. De esta forma se crea una nube de puntos que encierran en su interior al punto m -dimensional que se desea predecir.
4. Se calculan los coeficientes de predicción W_k ($k = 1, 2, \dots, m+1$) asociados a los vecinos más cercanos de cada punto que se desea predecir. Las dos opciones más extendidas para calcular estos coeficiente son las propuestas por:
 - a. Yunfan *et al.* (1998):

$$W_k = \exp(-\|Z_t, Y_k\|) \quad (31)$$

donde $\| \cdot \|$ es la distancia euclídea, Z_t representa el punto m -dimensional para el cual se desea predecir su valor futuro e Y_k representa a los vecinos más cercanos del punto anterior.

b. Aftanas et al. (1997):

$$W_k = \frac{\|Z_t, Y_k\|^{-2}}{\sum_{j=1}^{m+1} \|Z_t, Y_j\|^{-2}} \quad (32)$$

5. La predicción se obtiene mediante una proyección del dominio de la nube de vecinos más cercanos en el futuro, es decir, teniendo en cuenta su posición tras T pasos temporales. El valor predicho es la suma de todos ellos pesados por su coeficiente:

$$X_{t+T}^* = \sum_{k=1}^{m+1} W_k Y_{k+T} \quad (33)$$

siendo Y_{k+T} el valor del vecino k cuando han transcurrido T pasos temporales.

6. Por último, se calcula el coeficiente de correlación lineal de Pearson ρ entre los valores observados y los predichos (Aftanas *et al.* 1997). Este coeficiente proporciona una medida de la bondad de la predicción: un mayor valor de ρ indica que la serie temporal es más predecible. Por tanto, un valor de ρ alto indica que la predictibilidad de la señal es elevada, mientras que un valor bajo se corresponde con una señal menos predecible.

Este método no lineal ya ha sido utilizado para diferenciar las señales EEG de pacientes con desórdenes depresivos graves y de sujetos de control, mostrando una mayor predictibilidad los registros EEG pertenecientes a sujetos con depresión (Nandrino *et al.* 1994). Los resultados de otro estudio sugieren que las emociones negativas están asociadas con una mayor predictibilidad que las emociones neutras o positivas (Aftanas *et al.* 1997). Por último, mencionar que la *NF* también ha sido utilizada para el estudio de las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob (Stam *et al.* 1997) y de Alzheimer (Gómez *et al.* 2008a,b).

6.4.2. Auto información mutua

El análisis de la información mutua (*MI*, *Mutual Information*) representa un método general para detectar dependencias estadísticas lineales y no lineales en series temporales (Pompe *et al.* 1998). La *MI* entre dos conjuntos de datos es la cantidad de información que uno proporciona sobre el otro. Por lo tanto, la *MI* es una medida del acoplamiento dinámico o de la transmisión de información entre dos señales (Jeong *et al.* 2001b). Si, y sólo si, una señal es completamente independiente de otra, la *MI* entre ellas será cero. La *MI* es una función siempre positiva que alcanza el valor máximo cuando las dos series temporales son idénticas (Jeong *et al.* 2001b).

La *MI* entre dos señales diferentes se denomina información mutua cruzada (*CMI*, *Cross Mutual Information*). La *CMI* cuantifica la información transmitida entre las dos señales. Por otro lado, la *MI* entre dos medidas tomadas de una misma serie X , separadas por un intervalo temporal τ , se denomina auto información mutua (*AMI*, *Auto Mutual Information*). La *AMI* estima hasta qué punto es posible predecir la serie retardada X_τ , en promedio, a partir del conocimiento de X , es decir, proporciona una predicción media de las muestras futuras de una serie temporal a partir de las muestras previas. En resumen, mientras que la *CMI* puede considerarse como un análogo no lineal a la correlación cruzada entre dos series temporales, la *AMI* puede verse como una versión no lineal de la función de autocorrelación (Jeong *et al.* 2001b). En esta Tesis Doctoral no calcularemos la *CMI* entre pares de sensores, debido al elevado coste computacional asociado a esta operación, sino que nos centraremos en la *AMI*. La *AMI* entre X y X_τ viene dada por la siguiente expresión (Jeong *et al.* 2001b):

$$I_{XX_\tau} = \sum_{X, X_\tau} P_{XX_\tau}[X, X_\tau] \cdot \log_2 \left\{ \frac{P_{XX_\tau}[X, X_\tau]}{P_X[X] \cdot P_{X_\tau}[X_\tau]} \right\} \quad (34)$$

donde $P_X[X]$ es la densidad de probabilidad para la medida X , mientras que $P_{X, X_\tau}[X, X_\tau]$ es la densidad de probabilidad conjunta de X y X_τ .

La principal dificultad que plantea calcular la *AMI* de un conjunto de datos experimentales, como nuestras señales MEG, consiste en estimar adecuadamente las densidades de probabilidad a partir de los histogramas de los datos recogidos. Para un número dado de muestras de la serie temporal, el uso de pocas particiones en los histogramas permitiría estimar de forma más precisa la probabilidad en cada partición,

pero entonces la función de densidad de probabilidad estimada sería excesivamente plana y se sub-estimaría la *AMI*. Por el contrario, el uso de particiones más pequeñas produciría fluctuaciones debido a la estructura en escalas pequeñas de la función de densidad de probabilidad, lo que sobre-estimaría la *AMI* (Fraser & Swinney 1986). Por lo tanto, es necesario llegar a un compromiso en la elección del número de particiones.

El cálculo de la *AMI* en función de τ proporciona unas secuencias con información relevante acerca de la dinámica cerebral. Para reducir la información contenida en estas series a un valor numérico que caracterice la señal analizada se ha determinado la pendiente de la *AMI*. La pendiente con la que la *AMI* desciende conforme τ crece está correlacionada con la entropía (Palus 1996a; Pompe 1993), por lo que pudiera resultar una medida útil en la caracterización de registros MEG.

La *MI* y otros índices derivados de la teoría de información se han utilizado para estudiar la actividad cerebral en diferentes estados fisiológicos y patológicos. Por ejemplo, Chen *et al.* (2000) mostraron que la complejidad de casi todos los procesos de transmisión de información disminuye significativamente justo antes y después de los ataques epilépticos. En otro estudio se analizaron registros EEG de pacientes con esquizofrenia utilizando la *CMI* (Na *et al.* 2002). Huang *et al.* (2003) calcularon la *LZC* a partir de las señales de *MI* para predecir la respuesta de sujetos anestesiados. La *AMI* también ha sido ya utilizada para analizar señales EEG y MEG de pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2008a; Gómez *et al.* 2006b, 2007a, 2008c; Jeong *et al.* 2001b). Estos estudios sugieren que la actividad cerebral es más predecible y más regular en los enfermos que en los sujetos de control.

6.5. Métodos de análisis de correlaciones de largo alcance

6.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA*, *Detrended Fluctuation Analysis*) fue propuesto para detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN (Peng *et al.* 1994). Aplicado a cualquier otro tipo de serie temporal, permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema (Kantelhardt *et al.*

2001; Vjushin *et al.* 2001). El *DFA* permite eliminar las tendencias locales en una serie temporal, proporcionando información acerca de las variaciones a largo plazo y de las relaciones de escala existentes en ella (Heneghan & McDarby 2000). Además, es un método adecuado para el análisis de señales no estacionarias (Hwa & Ferree 2002).

Sea $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ una señal discreta, el algoritmo para realizar el *DFA* es el siguiente (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002):

1. Se integra el registro MEG, construyendo una nueva señal $Y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$. Cada elemento de la señal integrada Y se calcula mediante la ecuación:

$$y_i = \sum_{j=1}^i [x_j - \bar{X}] \quad (35)$$

donde \bar{X} representa la media de la señal de partida X .

2. Se divide esta nueva señal Y en B ventanas de igual longitud. Por tanto, cada ventana tendrá una longitud de $k = \text{int}(N/B)$ muestras (int es el operador parte entera).
3. Dentro de cada ventana, que llamaremos b ($b = 1, 2, \dots, B$), se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados de Y , que llamaremos \bar{Y}^b . Esta es la tendencia local para la ventana b .
4. Se define la varianza de la fluctuación de Y con respecto a \bar{Y}^b en la ventana b como:

$$F_b^2(k) = \frac{1}{k} \sum_{t=(b-1)k+1}^{bk} (y_t - \bar{y}_t^b)^2 \quad (36)$$

$F_b^2(k)$ constituye una medida de la fluctuación a la que se le ha eliminado la tendencia lineal local en la ventana b .

5. La raíz cuadrada del promedio de las $F_b^2(k)$ de todas las ventanas es la fluctuación de las tendencias locales en B ventanas:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B F_b^2(k)} \quad (37)$$

6. Finalmente, se estudia la dependencia de $F(k)$ respecto al tamaño de ventana k . En esta Tesis Doctoral estudiaremos esta dependencia representando $F(k)$ frente

a k en una doble escala logarítmica. Posteriormente, se calculará el valor de la pendiente mediante un ajuste por mínimos cuadrados. Estudios previos (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002) sugieren que la actividad cerebral presenta dos regiones de escalado, con pendientes distintas en cada una de ellas. En cuanto a los tamaños de ventana k a analizar, variaremos estos entre 3 y 84 muestras. De esta forma tendremos siempre, al menos, 10 segmentos en cada trama MEG a analizar (recordamos que el tamaño de estas será de 848 muestras) (Hu *et al.* 2001).

El *DFA* ha sido utilizado para detectar la presencia de correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN (Peng *et al.* 1994), en registros de ritmo cardiaco (Peng *et al.* 1995), en patrones climatológicos (Talkner & Weber 2000), en las descargas neuronales (Bhattacharya *et al.* 2005) y en el modo de andar humano (Hausdorff *et al.* 1997). Además, su aplicación a registros cerebrales está cada vez más extendida. El *DFA* ha servido para analizar señales cerebrales de sujetos sanos (Linkenkaer-Hansen *et al.* 2001), individuos que padecen apnea (Lee *et al.* 2004), enfermos epilépticos (Parish *et al.* 2004) y pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2008; Stam *et al.* 2005).

6.5.2. Análisis de media móvil sin tendencias

El análisis de media móvil sin tendencias (*DMA*, *Detrending Moving Average analysis*) es una mejora del método *DFA* explicado anteriormente (Alessio *et al.* 2002; Carbone *et al.* 2004). Para calcular el *DFA*, la serie temporal tiene que dividirse en ventanas no solapadas de igual longitud. Posteriormente, en cada ventana se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados de la serie temporal original y se calcula la variancia de la fluctuación, restando la tendencia lineal local en cada una de las ventanas. Sin embargo, el *DMA* no requiere que las series temporales sean divididas en ventanas no solapadas, sino que resta a la señal una función continua, llamada media móvil. Además, el método *DMA* es más preciso, ya que la media móvil es un filtro paso bajo mejor que el filtro polinómico utilizado para el *DFA* (Serletis & Rosenberg 2007).

Partiendo de una señal de longitud N , $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, el algoritmo para calcular las distintas variantes de *DMA* es el siguiente:

1. La serie temporal X es integrada, construyendo una nueva señal, que llamaremos

$Y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$. Cada elemento de esta nueva serie temporal viene dado por la siguiente ecuación:

$$y_i = \sum_{j=1}^i [x_j - \bar{X}] \quad (38)$$

donde \bar{X} representa la media de la señal de partida X .

2. A continuación, hay que detectar las tendencias en los datos utilizando una media móvil. En esta Tesis Doctoral se aplicarán las cuatro variantes de *DMA* propuestas por Xu *et al.* (2005), que se diferencian, fundamentalmente, en la forma de calcular esta media móvil:

- a. Análisis de media móvil hacia atrás (*BDMA, Backward Detrending Moving Average analysis*). Dada una ventana de tamaño n , la media móvil hacia atrás se define como:

$$\tilde{y}_i^n = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} y_{i-k} \quad (39)$$

donde y_i es la señal integrada definida en la ecuación (38). En este caso, el promedio de las muestras en cada ventana toma como referencia el último punto cubierto por esta. Por tanto, podemos decir que en el *BDMA* el operador \tilde{y}^n es causal, esto es, el valor promediado para cada punto i depende únicamente de las $n - 1$ muestras anteriores.

- b. Análisis de media móvil centrada (*CDMA, Centered Detrending Moving Average analysis*). Dada una ventana de tamaño n , la media móvil centrada se define como:

$$\tilde{y}_i^n = \frac{1}{n} \sum_{k=-\text{int}((n+1)/2)+1}^{\text{int}(n/2)} y_{i+k} \quad (40)$$

donde y_i es la señal integrada definida en la ecuación (38) e $\text{int}(\cdot)$ denota la parte entera. Como puede observarse, el operador \tilde{y}^n no es causal, debido a que en el *CDMA* el promediado se realiza utilizando muestras situadas a la derecha y a la izquierda de la muestra i , es decir muestras pasadas y futuras.

- c. Análisis de media móvil hacia atrás ponderada (*WBDMA, Weighted Backward Detrending Moving Average analysis*). La media móvil hacia

atrás ponderada está definida como sigue:

$$\tilde{y}_i^n = (1-\lambda) \cdot y_i + \lambda \cdot \tilde{y}_{i-1}^n \quad (41)$$

donde el parámetro λ toma el valor $n/(n+1)$ e $\tilde{y}_1^n \equiv y_1$. Puesto que $\lambda < 1$, la contribución de las muestras anteriores es cada vez más pequeña.

- d. Análisis de media móvil centrada ponderada (*WCDMA*, *Weighted Centered Detrending Moving Average analysis*). En este último caso, la media móvil centrada ponderada viene dada por la siguiente ecuación:

$$\tilde{y}_i^n = \frac{1}{2} \cdot [\tilde{y}_i^{n,L} + \tilde{y}_i^{n,R}] \quad (42)$$

donde $\tilde{y}_i^{n,L}$ viene dado por la ecuación (41) e $\tilde{y}_i^{n,R} = (1-\lambda) \cdot y_i + \lambda \cdot \tilde{y}_{i+1}^{n,R}$, siendo $i = N-1, N-2, \dots, 1$ e $\tilde{y}_N^{n,R} = y_N$. El término $\tilde{y}_i^{n,R}$ es la contribución ponderada de todas las muestras a la derecha de i (desde $i+1$ hasta N), y $\tilde{y}_i^{n,L}$ es la contribución ponderada de las muestras a la izquierda de i .

3. Una vez calculada la media móvil, se elimina la tendencia de la señal integrada:

$$C_i^n = y_i - \tilde{y}_i^n \quad (43)$$

4. Posteriormente, se calcula la fluctuación, $F(n)$, para un tamaño de ventana n . Esta fluctuación no es la misma para las medias móviles hacia atrás (*BDMA* y *WBDMA*) que para las medias móviles centradas (*CDMA* y *WCDMA*). Así, $F(n)$ para las medias móviles hacia atrás viene dada por:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N-n+1} \sum_{i=n}^N (C_i^n)^2} \quad (44)$$

Para las medias móviles centradas, $F(n)$ está expresada por la siguiente ecuación:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N-n+1} \sum_{i=\text{in}[(n+1)/2]}^{N-\text{in}(n/2)} (C_i^n)^2} \quad (45)$$

5. Finalmente, se estudia la dependencia de $F(n)$ respecto al tamaño de ventana n . Al igual que en el caso del *DFA*, estudiaremos esta dependencia representando $F(n)$ frente a n en una doble escala logarítmica y calculando las pendientes en las distintas regiones de escalado.

El *DMA* ya ha sido utilizado en diversos campos, como la cinética química, procesos biológicos y finanzas (Carbone & Stanley 2004; Kwon & Kish 2002; Talluri & Sarkis 2002; Yeh *et al.* 2003).

6.6. Medidas de conectividad

6.6.1. Verosimilitud de la sincronización

La verosimilitud de la sincronización (*SL*, *Synchronization Likelihood*) es una medida del grado de sincronización o conectividad entre dos o más series temporales, por ejemplo dos canales MEG (Stam & van Dijk 2002). Es sensible tanto a interdependencias lineales como no lineales y puede calcularse con una elevada resolución temporal. Por ello, es una medida adecuada para analizar señales no estacionarias (Stam & van Dijk 2002). Asimismo, su comportamiento para datos con un nivel de ruido considerable es robusto. La *SL* sólo refleja los cambios en el acoplamiento entre los sistemas y no está afectada por las propiedades intrínsecas de los mismos. Sin embargo, ha de mencionarse que no es capaz de detectar relaciones asimétricas entre los sistemas (Stam & van Dijk 2002).

Dadas dos señales de longitud N , $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ e $Y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$, el algoritmo para calcular la *SL* entre ellas es el siguiente (Stam & van Dijk 2002; Stam *et al.* 2006):

1. Dada una dimensión de incrustación m y un retardo temporal τ , se construyen un conjunto de vectores embebidos para cada una de las señales utilizando el teorema de Takens (Takens 1981):

$$\begin{aligned} X_i &= (x_i, x_{i+\tau}, x_{i+2\tau}, \dots, x_{i+(m-1)\tau}) \\ Y_i &= (y_i, y_{i+\tau}, y_{i+2\tau}, \dots, y_{i+(m-1)\tau}) \end{aligned} \quad (46)$$

2. La elección de τ y m está basada en el contenido frecuencial de las señales (Montez *et al.* 2006). τ se elige lo suficientemente pequeño para sobre-muestrear las frecuencias más altas presentes en la serie temporal, mientras que la ventana de encaje $\tau \times m$ se elige lo suficientemente grande para capturar el periodo de las frecuencias más bajas. Por tanto, dada una señal muestreada a una frecuencia f_s y filtrada paso banda entre f_{LF} y f_{HF} (todas estas frecuencias expresadas en Hz), τ y

m (expresadas en muestras) son elegidas tal que (Stam *et al.* 2006):

$$\begin{aligned}\tau &= f_s / (f_{HF} \times 4) \\ m &= f_s / (f_{LF} \times \tau)\end{aligned}\tag{47}$$

3. SL se define como la probabilidad condicionada de que la distancia entre Y_i e Y_j sea menor que una distancia de corte r_y , dado que la distancia entre X_i y X_j es menor que una distancia de corte r_x . Si la sincronización es máxima, esta probabilidad será igual a 1. Para sistemas independientes, tomará un valor pequeño (P_{ref}) pero mayor que cero. El valor de P_{ref} puede fijarse arbitrariamente siempre que cumpla que $P_{ref} \ll 1$, ya que este valor no depende de las propiedades de las señales, ni está influenciado por los parámetros τ y m (Stam & van Dijk 2002). En esta Tesis Doctoral, se utilizará un valor de $P_{ref} = 0.01$ (Stam *et al.* 2006).
4. En la práctica, las distancias de corte se calculan de tal forma que la probabilidad de que vectores aleatorios estén cerca sea P_{ref} , tanto para X como para Y . Para fijar los valores r_x y r_y , se utiliza la integral de correlación Cr :

$$Cr = \frac{2}{M \cdot (M - w)} \sum_{i=1}^M \sum_{j=i+w}^{M-w} \theta(r \|X_i - X_j\|)\tag{48}$$

donde M es el número de vectores reconstruidos, w es la corrección de Theiler para autocorrelación (Theiler 1986), $\| \cdot \|$ indica la distancia euclídea y θ es la función de Heaviside: $\theta(a) = 0$ si $a \leq 0$ y $\theta(a) = 1$ si $a > 0$. Ahora, r_x y r_y se eligen tal que $Cr_x = P_{ref}$ y $Cr_y = P_{ref}$.

5. Por último, la SL entre dos señales X y Y puede definirse como sigue:

$$SL_{X,Y} = \frac{2}{M \cdot (M - w) \cdot P_{ref}} \sum_{i=1}^M \sum_{j=i+w}^{M-w} \theta(r_x \|X_i - X_j\|) \theta(r_y \|Y_i - Y_j\|)\tag{49}$$

El resultado final de calcular la SL para todas las combinaciones de canales MEG es una matriz $A \times A$ con $A = 148$ (número de canales), donde cada elemento de la matriz $A_{i,j}$ se corresponde con el valor de la SL para los canales i y j . Debido a que la SL es una medida simétrica del grado de sincronización entre dos series temporales ($SL_{X,Y} = SL_{Y,X}$), la matriz A también será simétrica: $A_{i,j} = A_{j,i}$.

Este método ya ha sido utilizado para estudiar la sincronización generalizada de señales EEG/MEG procedentes de pacientes con EA (Babiloni *et al.* 2004; Pijnenburg *et al.* 2004; Stam *et al.* 2003, 2006), de neonatos con crisis epilépticas (Altenburg *et al.* 2003) y de sujetos sanos durante el sueño (Ferri *et al.* 2005). Estudios previos realizados con registros MEG pertenecientes a pacientes con EA sugieren que la conectividad depende de la banda de frecuencia analizada (Stam *et al.* 2006).

6.6.2. Índice de retardo de fase

Al igual que la *SL*, el índice de retardo de fase (*PLI*, *Phase Lag Index*) cuantifica la sincronización entre dos series temporales (Stam *et al.* 2007). Sin embargo, esta medida evita los problemas derivados de la presencia de fuentes comunes, como son la conducción de volumen y la utilización de electrodos de referencia (Daffertshofer & Stam 2007; Stam *et al.* 2007). Además, al igual que la *SL*, no requiere que las señales a analizar sean estacionarias. El *PLI*, que puede tomar valores entre 0 y 1, mide las dependencias estadísticas entre dos series temporales, reflejando el grado de acoplamiento entre ellas (Douw *et al.* 2008). Un $PLI = 0$ indica, o bien que no hay acoplamiento entre las señales, o bien que existe acoplamiento con una diferencia de fase de $0 \bmod \pi$ (\bmod es el operador matemático módulo aritmético). Por otro lado, un valor próximo a 1 revela un elevado acoplamiento entre las series temporales, con una diferencia de fase distinta a $0 \bmod \pi$ (Stam *et al.* 2007). Aplicado a señales EEG y MEG, este método permite detectar sincronismo en la actividad cerebral (Stam *et al.* 2007).

El *PLI* mide la asimetría de la distribución de diferencias de fase entre dos señales, reflejando la consistencia con la que una señal está adelantada o retrasada en fase respecto a otra. Esta asimetría indica que la probabilidad de que la diferencia de fase entre dos series temporales $\Delta\varphi$ esté en el intervalo $(-\pi, 0)$ es distinta a la probabilidad de que esté en el intervalo $(0, \pi)$. El *PLI* funciona tan bien como la *SL* en la detección de cambios en la sincronización entre series temporales pero, como hemos dicho, está menos afectada por la influencia de fuentes comunes (Stam *et al.* 2009). El *PLI* se basa en descartar las diferencias de fase centradas en torno a $0 \bmod \pi$. Para ello, se define un índice de asimetría para la distribución de diferencias de fase cuando la distribución está centrada en torno a una diferencia de fase nula. Si no hay acoplamiento

de fase entre las dos series temporales, entonces se prevé que la distribución es plana. Cualquier desviación de esta distribución plana indica que existe sincronización de fase (Stam *et al.* 2007).

Además, el *PLI* presenta importantes ventajas sobre las medidas clásicas utilizadas para medir la sincronización entre señales, como la coherencia, ya que no requiere ninguna suposición previa sobre la estacionariedad y linealidad de las series temporales. El *PLI* es aplicable a registros no estacionarios y con componentes no lineales, como nuestras señales MEG (Stam *et al.* 2009).

Dadas dos señales $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ e $Y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$, el algoritmo para calcular el *PLI* entre ellas es el siguiente (Stam *et al.* 2007, 2009):

1. Se construyen las señales analíticas Z_X e Z_Y correspondientes a las series temporales X e Y haciendo uso de la transformada de Hilbert:

$$\begin{aligned} Z_X(t) &= X(t) - \frac{1}{\pi} \cdot PV \int_{-\infty}^{\infty} \frac{X(\tau)}{t - \tau} d\tau \\ Z_Y(t) &= Y(t) - \frac{1}{\pi} \cdot PV \int_{-\infty}^{\infty} \frac{Y(\tau)}{t - \tau} d\tau \end{aligned} \quad (50)$$

donde i es la unidad imaginaria y *PV* se refiere al valor principal de Cauchy.

2. Una vez obtenidas las señales analíticas, pueden obtenerse sus envolventes, $A_X(t)$ y $A_Y(t)$, y sus fases, $\varphi_X(t)$ y $\varphi_Y(t)$, utilizando las expresiones correspondientes:

$$\begin{aligned} A_X(t) &= \sqrt{\{\Re[Z_X(t)]\}^2 + \{\Im[Z_X(t)]\}^2} \\ \varphi_X(t) &= \arctan \frac{\Im[Z_X(t)]}{\Re[Z_X(t)]} \end{aligned} \quad (51)$$

3. Un índice de la asimetría de la distribución de diferencias de fase puede obtenerse a partir de la serie temporal de diferencias de fase $\Delta\varphi(t) = \varphi_X(t) - \varphi_Y(t)$, utilizando la siguiente ecuación:

$$PLI = \left| \langle \text{sign}[\sin \Delta\varphi(t)] \rangle \right| \quad (52)$$

donde $\langle \cdot \rangle$ denota el promedio de todos los instantes temporales. Si la diferencia de fase está en el intervalo $0 < \Delta\varphi < \pi$, la función seno proporcionará un valor positivo y distinto de cero. Por el contrario, si la diferencia de fase está

en el intervalo $-\pi < \Delta\varphi < 0$, el $\sin(\Delta\varphi)$ dará un valor negativo no nulo. De esta forma, se cuentan todos los valores positivos y negativos y se promedian. Finalmente, el valor absoluto nos da el valor del *PLI*. Es importante destacar que el *PLI* no proporciona información sobre cuál de las señales es la que está adelantada en fase respecto a la otra. Sin embargo, si fuera necesario, puede obtenerse esta información de forma sencilla, sin más que eliminar el valor absoluto en la ecuación (52).

A pesar de tratarse de una medida muy reciente, el *PLI* ya ha sido utilizado para estudiar la sincronización en pacientes con tumores cerebrales (Douw *et al.* 2008) y con la EA (de Haan *et al.* 2008; Stam *et al.* 2009). Estos dos últimos estudios sugieren que los pacientes con EA muestran una disminución de la conectividad funcional en las bandas alfa y beta (de Haan *et al.* 2008; Stam *et al.* 2009).

6.7. Análisis estadístico

6.7.1. Test de la *t* de Welch

El primer paso en nuestro análisis estadístico consiste en realizar un test de hipótesis o prueba de significación, con el objetivo de detectar la existencia de posibles diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes con EA y sujetos de control). Para cada método de análisis no lineal utilizaremos los resultados promediados entre todos los canales MEG y también agrupando estos en las 5 regiones que se muestran en la Fig. 3: anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha.

En primer lugar, habrá que conocer cuál es el test de significación más apropiado para nuestros datos: test de la *t* de Student, test de la *t* de Welch, algún tipo de test no paramétrico, etc. Para responder a esta pregunta es necesario analizar la distribución de los datos de ambas poblaciones. Para ello, se utilizaron los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para explorar la normalidad y la homocedasticidad de los datos, respectivamente. Tras la aplicación de estos dos tests, se comprobó que los resultados de los distintos métodos de análisis no lineal eran normales, pero no siempre cumplían la hipótesis de homogeneidad de varianzas. Por tanto, el test más adecuado para detectar las posibles diferencias entre pacientes con EA y sujetos de control es el

test de la t de Welch (Welch 1947). Este test es una adaptación del conocido test de la t de Student cuando las variables de estudio no cumplen la condición de homocedasticidad. Además, en caso de que se dé igualdad de varianzas, los tests de Student y de Welch proporcionarán el mismo valor de significación. El estadístico que habrá que calcular es:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}} \quad (53)$$

donde \bar{x}_1 y \bar{x}_2 son los valores medios para el grupo de pacientes con EA y de control, s_1 y s_2 son las varianzas de los grupos, y N_1 y N_2 indican el tamaño de la muestra (en nuestro caso $N_1 = 36$ y $N_2 = 26$). Posteriormente, calcularemos el p -valor con el objetivo de determinar hasta qué grado es posible rechazar la hipótesis nula de partida.

Puesto que para cada método de análisis no lineal se realizarán 6 pruebas de significación (una para los valores promediados entre todos los canales MEG y otras 5 para cada una de las zonas mostradas en la Fig. 3) es necesario realizar algún tipo de corrección para evitar el problema de las comparaciones múltiples. En esta Tesis Doctoral se utilizará el método más restrictivo, aunque también uno de los más utilizados, denominado corrección de Bonferroni. Si se realizan K comparaciones, para mantener la probabilidad global (en nuestro caso: p -valor < 0.05) de rechazar incorrectamente la hipótesis nula, el nivel de corte a utilizar en cada comparación debe ser $0.05/K$. Es decir, habrá que multiplicar el p -valor resultante del test de la t de Welch por un factor K (en nuestro caso 6). El p -valor resultante de esta multiplicación será el que incluyamos en las tablas de resultados mostradas en el próximo capítulo.

6.7.2. Curvas ROC

Una curva característica operativa del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) es una representación gráfica de la relación entre sensibilidad y especificidad. Permite resumir de forma visual el comportamiento de un test diagnóstico (Zweig & Campbell 1993). En nuestro caso, nos permitirá evaluar la capacidad de cada uno de los métodos no lineales para discriminar entre pacientes con EA y sujetos de control. La sensibilidad representa la proporción de pacientes con EA correctamente clasificados (porcentaje de verdaderos positivos), mientras que la especificidad hace

referencia al porcentaje de sujetos de control adecuadamente identificados (fracción de verdaderos negativos):

$$\text{Sensibilidad} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (54)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (55)$$

donde los falsos negativos (FN , *False Negative*) son los pacientes con EA clasificados como sujetos de control y los falsos positivos (FP , *False Positive*) son los controles clasificados como enfermos. Los verdaderos positivos (TP , *True Positive*) y los verdaderos negativos (TN , *True Negative*) son los pacientes con EA y los sujetos de control correctamente clasificados. La precisión cuantifica el número total de sujetos (pacientes con EA y sujetos de control) correctamente clasificados:

$$\text{Precisión} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (56)$$

El área bajo la curva ROC (AROC, *Area under the ROC curve*) se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba. Cuanto mayor sea el área, mejor será el test diagnóstico. La exactitud máxima correspondería a un valor de AROC = 1, valor alcanzado cuando las distribuciones de resultados de ambos grupos no se solapan, lo que permite discriminarlos sin cometer ningún error. Por el contrario, un valor de 0.5 indica que no es posible diferenciar los resultados de los dos grupos considerados. Típicamente, tomará un valor comprendido entre estos dos casos extremos. El AROC indica la probabilidad de que un paciente con EA, seleccionado de manera aleatoria, tenga un valor del método no lineal empleado mayor (o menor, según el caso) que un sujeto de control extraído también de manera aleatoria (Zweig & Campbell 1993).

Para calcular los valores de sensibilidad, especificidad y precisión se utilizaron curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera (*ROC curve with Leave-One-Out Cross-Validation*). Este procedimiento consiste en calcular la curva ROC utilizando los resultados de todos los sujetos menos uno. Posteriormente, este sujeto se clasifica en base al umbral óptimo, calculado a partir de los resultados del resto de sujetos. Este procedimiento se repite para todos los sujetos. La validación cruzada dejando uno fuera proporciona una estimación imparcial de la tasa de error real de la clasificación (Simon *et al.* 2003).

6.7.3. Diagramas de cajas y bigotes

En 1977, John Tukey publicó un tipo de gráficos estadísticos que proporciona un resumen visual de muchos aspectos importantes de la distribución de un conjunto de datos (Tukey 1977). Este gráfico recibe el nombre de diagrama de caja y bigotes (*boxplot* o *box and whisker plot*), ya que consiste en una caja de cuyos lados superior e inferior se derivan dos segmentos: uno hacia arriba y uno hacia abajo (bigotes). Proporciona un resumen de la información de los datos utilizando cinco medidas estadísticas: el valor mínimo, el primer cuartil (percentil 25), la mediana, el tercer cuartil (percentil 75) y el valor máximo (Minnaard *et al.* 2005). Los *boxplots* están basados en la estadística robusta, llamada así por su robustez ante la presencia de valores espurios (*outliers*) (Massart *et al.* 2005).

Los percentiles 25 y 75 se corresponden con la parte inferior y superior de la caja, respectivamente. La distancia entre estas dos líneas recibe el nombre de rango intercuartil (IQR, *interquartile range*). Es una forma robusta de mostrar la dispersión de los datos, ya que el 50% de las muestras estará contenido en este rango (Massart *et al.* 2005). La mediana se representa como una línea horizontal dentro de la caja. También se suelen incluir unas muescas que indican el intervalo de confianza de la mediana. En este sentido, si las muescas de las poblaciones representadas no se solapan se determina que existen diferencias significativas entre ellas. Los bigotes son dos líneas que surgen de los extremos de la caja y que se extienden hasta las observaciones extremas de la distribución, exteriores a la caja. Los bigotes tienen un límite de prolongación, generalmente hasta un máximo de 1.5 veces el IQR. Finalmente, los valores espurios que se separan del cuerpo principal de datos se indican individualmente (en nuestros diagramas utilizando el símbolo '+').

Los diagramas de cajas y bigotes también nos proporcionan información visual sobre la dispersión y la simetría de los datos. Cuanto más larga sea la caja y los bigotes, más dispersa será la distribución de datos. Por otro lado, una mediana situada en el centro de la caja o cerca de él constituye un indicio de simetría en los datos. Sin embargo, si la mediana está considerablemente más cerca del primer o del tercer cuartil, se puede afirmar que los datos son positivamente o negativamente asimétricos, respectivamente (Minnaard *et al.* 2005).

6.7.4. Regresión logística

Finalmente, el análisis estadístico anterior se ha complementado con un estudio sobre la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos no lineales. La técnica comúnmente utilizada para este propósito es el análisis discriminante lineal (LDA, *Linear Discriminant Analysis*). El principal inconveniente del LDA es que asume que la distribución de los datos es normal y homocedástica (Jobson 1991). Como hemos comentado anteriormente, nuestros resultados eran normales, pero no siempre cumplían la condición de igualdad de varianzas. En este caso, es más adecuado utilizar la regresión logística (LR, *Logistic Regression*) como una herramienta de análisis discriminante (Jobson 1991).

La LR trata de explicar la relación entre una variable de respuesta (variable dependiente de tipo dicotómica) y una o varias variables explicativas (variables independientes). En nuestro caso concreto, se trata de determinar si un determinado registro MEG pertenece a un enfermo o a un sujeto de control. Las variables independientes son las características extraídas de la señal, es decir, los resultados obtenidos con los distintos métodos de análisis no lineal. Podemos considerar el modelo de LR como una fórmula para calcular la probabilidad de pertenecer a uno de esos grupos. Así, dada una variable dependiente dicotómica Y , que puede tomar los valores 1/0 (control/enfermo), y una serie de variables independientes $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$, el modelo de regresión logística surge cuando se aplica la función de distribución logística para modelar la relación entre la probabilidad de que $Y=1$, condicionada a un determinado valor de \mathbf{x} . Si se denota por $\pi(\mathbf{x}) = E[Y|\mathbf{x}]$ a la esperanza de Y dado \mathbf{x} , la forma del modelo de regresión logística es la siguiente (Hosmer & Lemeshow 1989; Sánchez 2000):

$$\pi(\mathbf{x}) = \frac{e^{\beta\mathbf{x}}}{1 + e^{\beta\mathbf{x}}} \quad (57)$$

donde $\boldsymbol{\beta} = [\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n]$ representa a los parámetros del modelo. Posteriormente, se aplica sobre esta ecuación la transformación logit, definida como (Hosmer & Lemeshow 1989):

$$g(\mathbf{x}) = \text{logit}[\pi(\mathbf{x})] = \ln \left[\frac{\pi(\mathbf{x})}{1 - \pi(\mathbf{x})} \right] = \boldsymbol{\beta}\mathbf{x} \quad (58)$$

Para el ajuste del modelo y la estimación de los parámetros β , se emplea el procedimiento de estimación por máxima verosimilitud, que maximiza la probabilidad de que con ellos se obtengan los valores observados (Hosmer & Lemeshow 1989; Sánchez 2000). Una vez ajustado el modelo, la estimación de la probabilidad $\pi(\mathbf{x})$ se obtiene aplicando la ecuación (57).

La LR permite determinar la existencia o ausencia de relación entre una o más de las variables independientes y la variable dependiente, así como estimar la probabilidad de que se produzca el suceso definido por la variable dependiente en función de los valores que adopten las variables independientes (Sánchez 2000). Es decir, la LR permite determinar las características extraídas más significativas y realizar tareas de clasificación.

Para la selección de características se ha empleado una LR paso a paso. En el caso que nos ocupa, el método de LR tiene como objetivo reducir la complejidad del modelo completo con multitud de características. Para ello, es necesario realizar una selección de variables hasta llegar a un modelo parsimonioso. Un modelo parsimonioso es aquel que, con el menor número posible de variables independientes, presente la mejor bondad de ajuste a los datos y, por consiguiente, un mayor poder explicativo de la variable dependiente (Hosmer & Lemeshow 1989; Sánchez 2000). Desde el punto de vista del análisis de datos, un modelo sencillo tiende a ser más estable y con una mejor capacidad de generalización. Cuantas más variables se incluyan en el modelo, mayores serán los errores típicos y mayor será la dependencia del modelo con los datos observados (Hosmer & Lemeshow 1989).

En este trabajo, se ha empleado un método de selección de características mediante LR paso a paso hacia delante. En él, las variables que entran y salen del modelo se seleccionan de modo secuencial. La LR paso a paso se basa en un algoritmo estadístico en el que se comprueba si las variables independientes son significativas y se decide su inclusión o eliminación del modelo, que se va creando a cada paso en función de una regla de decisión fija. La importancia de una variable independiente se define en términos de la significación del coeficiente asociado a ella, calculada como el p -valor correspondiente a la prueba de la razón de verosimilitud o pruebas equivalentes. Para evaluar la significación que una variable introduce a la LR, se comparan dos modelos de LR, uno con la variable y otro sin ella. Si las diferencias entre ambos modelos son

significativas es que la variable aporta información relevante. De este modo, en cada paso del proceso, la variable más significativa desde el punto de vista estadístico será aquella que tenga asociado el menor p -valor (Hosmer & Lemeshow 1989).

El método de LR paso a paso comienza con el modelo que sólo contiene el término constante β_0 . En cada paso del algoritmo se realiza una selección hacia delante en la que se incluye la variable más significativa de acuerdo con los p -valores calculados para las variables que aún están fuera del modelo. A continuación, se realiza una eliminación hacia atrás en la que se quitan del modelo las variables que han dejado de ser significativas de acuerdo con los p -valores calculados para las variables ya incluidas en el modelo. El procedimiento completo se detalla a continuación (Hosmer & Lemeshow 1989):

- Paso 0. Se parte de un modelo que contiene únicamente el término constante. En este paso, existen n variables que pueden entrar en el modelo. Para ver cual de ellas es más significativa, se ajustan n modelos de LR univariantes y se comparan empleando algún test estadístico. Generalmente se emplea el estadístico de puntuación de Rao como base para realizar la comparación. Para cada variable independiente, x_j , se calcula el estadístico de puntuación $S_j^{(0)}$ y su p -valor asociado $p_j^{(0)}$. La variable más significativa, x_{e_1} , será aquella con el menor p -valor asociado:

$$p_{e_1}^{(0)} = \min(p_j^{(0)}) \quad (59)$$

No obstante, el hecho de que sea la variable independiente más importante no garantiza que esté relacionada con la variable dependiente de forma significativa. Para valorar esta condición es necesario definir un nivel de significación mínimo (γ_E) para la inclusión de variables en el modelo. La variable se considera suficientemente significativa si $p_{e_1}^{(0)} < \gamma_E$. En este trabajo se ha elegido $\gamma_E = 0.05$. De este modo, el algoritmo seguirá hacia el paso 1 si $p_{e_1}^{(0)} < \gamma_E$. En caso contrario, se terminará.

- Paso 1. El modelo del que se parte en este paso contiene el término constante y la variable x_{e_1} . Para determinar si alguna de las $(n-1)$ variables restantes son

significativas una vez que x_{e_1} se ha incluido en el modelo, se ajustan $(n-1)$ modelos de LR que contienen x_{e_1} y x_j , con $j=1,2,\dots,n$ y $j \neq e_1$. Se calcula el estadístico de puntuación $S_j^{(1)}$ y el p -valor asociado $p_j^{(1)}$ a cada uno de estos modelos. La variable más importante en este paso será x_{e_2} , donde:

$$p_{e_2}^{(1)} = \min(p_j^{(1)}) \quad (60)$$

Si $p_{e_2}^{(1)} < \gamma_E$ la variable se considera suficientemente significativa para ser incluida en el modelo y el algoritmo evoluciona al siguiente paso. En caso contrario, se termina.

- Paso 2. Se parte de un modelo que contiene el término constante y las variables x_{e_1} y x_{e_2} . Es posible que, una vez que se ha incluido x_{e_2} en el modelo, la variable x_{e_1} deje de tener importancia para la predicción de la variable de respuesta. Por ello, en este paso se incluye un procedimiento para la eliminación de variables hacia atrás. Lo que se hace es ajustar modelos en los que se elimina una de las variables incluidas en los pasos anteriores y verificar la importancia de la continuidad de la variable eliminada. Aunque existen diferentes métodos para realizar el proceso de eliminación, en este trabajo se ha empleado la razón de verosimilitud, por su sencillez y robustez. Se denota por $L_{e_1 e_2}^{(2)}$ al logaritmo de la verosimilitud del modelo completo con las variables x_{e_1} y x_{e_2} y por $L_{-e_j}^{(2)}$ al logaritmo de la verosimilitud del modelo en el que se ha eliminado x_{e_j} , con $j=1, 2$. La razón de verosimilitud entre ambos será:

$$G_{-e_j}^{(2)} = 2(L_{e_1 e_2}^{(2)} - L_{-e_j}^{(2)}) \quad (61)$$

El p -valor asociado a $G_{-e_j}^{(2)}$, se denota por $p_{-e_j}^{(2)}$, con $j=1, 2$. La variable candidata a ser eliminada del modelo, x_{e_j} , será la que cumpla:

$$p_{-r_2}^{(2)} = \max(p_{-e_j}^{(2)}), \quad j=1, 2 \quad (62)$$

La decisión final sobre su eliminación se realizará comparando $p_{-r_2}^{(2)}$ con un segundo nivel de significación, γ_S , para la salida de variables del modelo. En

este trabajo se he empleado $\gamma_S = 0.10$. Si $p_{-r_2}^{(2)} > \gamma_S$, entonces x_{r_2} se elimina del modelo. En caso contrario, permanece en el modelo.

Tras el procedimiento de eliminación de variables, es necesario seleccionar una nueva variable para entrar en el modelo. Esto se realiza de igual modo que en los pasos anteriores. Se ajustan $(n-2)$ modelos de LR que contengan x_{e_1} , x_{e_2} y x_j , con $j = 1, 2, \dots, n$ y $j \neq e_1, e_2$. Se calcula el estadístico de puntuación $S_j^{(2)}$ y el p -valor asociado $p_j^{(2)}$ a cada uno de estos modelos. Se denota por x_{e_3} a la variable correspondiente al modelo con menor p -valor. Si $p_{e_3}^{(2)} < \gamma_E$ la variable se incluirá en el modelo y el algoritmo evoluciona al siguiente paso. En caso contrario, se termina.

- Pasos intermedios. Estos pasos son idénticos al paso 2, con un procedimiento de eliminación hacia atrás seguido de un procedimiento de inclusión de variables hacia delante. Este proceso se repite del mismo modo hasta llegar al último paso.
- Paso final. Se llega a este paso bien cuando las n variables disponibles han entrado en el modelo o bien cuando ninguna de las variables que aún no se han incluido en el modelo cumple las condiciones de entrada y ninguna de las variables incluidas en el modelo cumple las condiciones de salida. En este momento, el modelo final contiene únicamente las variables que están relacionadas de forma significativa con la variable dependiente de acuerdo con los criterios definidos por γ_E y γ_S .

La LR se ha utilizado también para clasificar los registros MEG pertenecientes a los sujetos de control y a los pacientes con EA. Así, una vez seleccionadas las características más adecuadas se utilizó un procedimiento de validación cruzada dejando uno fuera. Este procedimiento consiste en fijar los parámetros del modelo $\beta = [\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n]$ utilizando los resultados de todos los sujetos menos uno. El sujeto que queda fuera del modelo se clasifica posteriormente comparando su probabilidad π con un umbral fijo. Se clasificará como control si $\pi > 0.5$ y como paciente si $\pi \leq 0.5$. Este procedimiento se repite para todos los sujetos, obteniéndose los correspondientes valores de sensibilidad, especificidad y precisión, del mismo modo que se hizo con las curvas ROC.

Resultados

7.1. INTRODUCCIÓN	114
7.2. MEDIDAS DE COMPLEJIDAD	114
7.2.1. <i>Complejidad de Lempel-Ziv</i>	114
7.2.2. <i>Dimensión fractal de Higuchi</i>	120
7.2.3. <i>Dimensión fractal de Maragos-Sun</i>	122
7.3. ENTROPÍAS	126
7.3.1. <i>Entropía espectral de Shannon</i>	126
7.3.2. <i>Entropía aproximada</i>	128
7.3.3. <i>Entropía muestral</i>	131
7.3.4. <i>Entropía en múltiples escalas</i>	134
7.4. MEDIDAS DE PREDICCIÓN	139
7.4.1. <i>Predicción no lineal</i>	139
7.4.2. <i>Auto información mutua</i>	146
7.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LARGO ALCANCE.....	149
7.5.1. <i>Análisis de fluctuaciones sin tendencias</i>	149
7.5.2. <i>Análisis de media móvil sin tendencias</i>	154
7.6. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	173
7.6.1. <i>Verosimilitud de la sincronización</i>	173
7.6.2. <i>Índice de retardo de fase</i>	175
7.7. REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	178

7.1. Introducción

Una vez explicada la metodología a utilizar en esta Tesis Doctoral, en el presente capítulo se resumen los resultados más significativos de nuestra investigación. En primer lugar, se incluirán los resultados obtenidos con cada método de análisis no lineal de forma independiente. Para cada método, se mostrará un gráfico donde se presentan los valores medios en todo el cuero cabelludo en el grupo de pacientes con EA y en el grupo de control. Se representarán también las curvas ROC y los diagramas de cajas y bigotes obtenidos con cada uno de los métodos de análisis no lineal. Debido a la imposibilidad de mostrar un *boxplot* y una curva ROC para cada uno de los 148 canales de los que dispone el equipo MEG, estos se han agrupado en las cinco regiones (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha) que muestra la Fig. 3. Además, se incluyen los diagramas resultantes de analizar los valores promediados sobre los 148 canales. A modo de resumen numérico, se indicarán los valores medios y de SD en cada una de las regiones anteriormente mencionadas, así como los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC obtenidos utilizando curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera. En estas tablas también se incluyen los p -valores obtenidos utilizando el test de la t de Welch con corrección de Bonferroni.

Estos resultados se complementarán con un estudio sobre la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos estudiados, mediante la utilización de un modelo de LR.

7.2. Medidas de complejidad

7.2.1. Complejidad de Lempel-Ziv

El primer paso para calcular la *LZC* es transformar el registro MEG a analizar en una secuencia P con un número finito de símbolos. Posteriormente, se calcula el número de subsecuencias distintas presentes en esta secuencia P . Finalmente, el valor anterior se normaliza, obteniendo así una medida de la complejidad independiente de la longitud de la secuencia. En esta Tesis Doctoral hemos calculado la *LZC* sobre segmentos de 3392 muestras, ya que un estudio previo ha mostrado que es una longitud apropiada para la correcta aplicación de este método sobre registros MEG (Gómez *et al.* 2006a).

Como comentamos en el apartado 6.2.1, se han utilizado dos métodos distintos de conversión, transformando el registro original en secuencias de dos y tres símbolos. El primer método consiste en transformar la señal MEG en una secuencia binaria. Para ello, se calcula la mediana de la serie temporal y se asigna el símbolo 0 a los valores de la señal menores que este umbral, mientras que las muestras mayores o iguales que la mediana se caracterizan con el símbolo 1.

Los valores de *LZC* para la conversión de dos símbolos en cada una de las regiones analizadas se indican en la Tabla 4. En esta tabla quedan reflejados los valores medios así como la SD de los datos. La Fig. 7 muestra los valores obtenidos en cada grupo para cada uno de los 148 canales MEG. Podemos observar que los valores de *LZC* son inferiores en el grupo de EA para todos los canales. Estos resultados sugieren que la actividad MEG espontánea es menos compleja en los pacientes con EA. Además,

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.5829 ± 0.0713	0.6514 ± 0.0828	0.0080
Anterior	0.5614 ± 0.0908	0.6486 ± 0.1039	0.0072
Central	0.6372 ± 0.0670	0.6957 ± 0.0638	0.0057
Posterior	0.5794 ± 0.0690	0.6406 ± 0.0773	0.0137
Lateral Izq.	0.5622 ± 0.0754	0.6351 ± 0.0963	0.0144
Lateral Dcha.	0.5717 ± 0.0785	0.6422 ± 0.0903	0.0143

Tabla 4. Valores medios de *LZC* (conversión de dos símbolos) para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

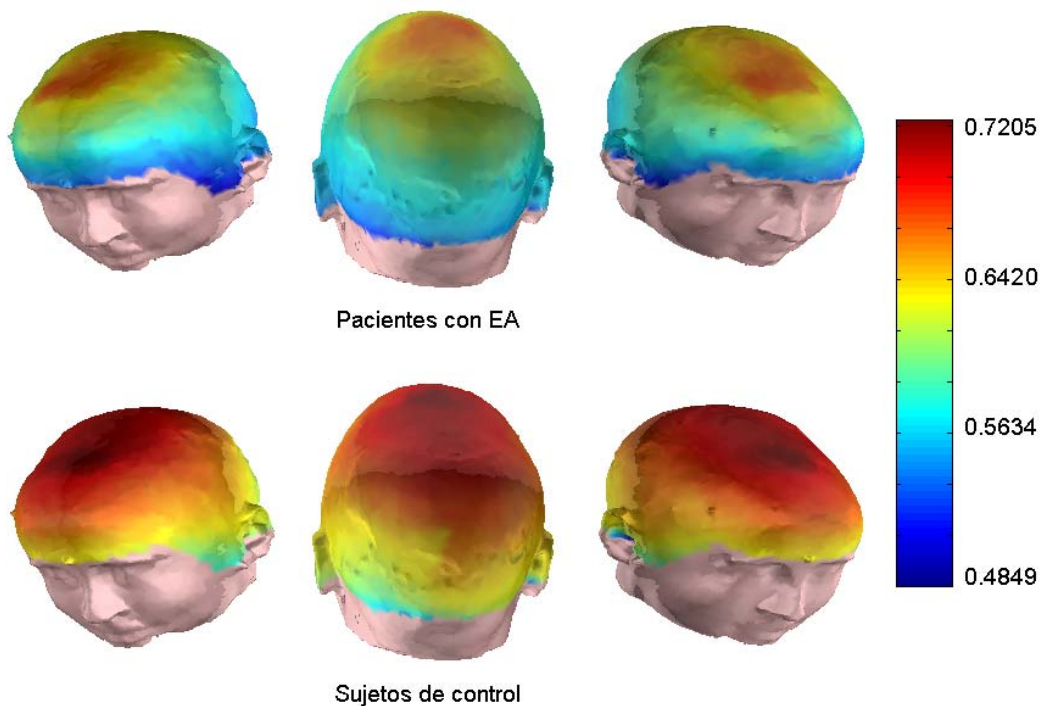


Fig. 7. Valores medios de *LZC* (conversión de dos símbolos) obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

con el test de la t de Welch (corrección de Bonferroni), hemos comprobado que las diferencias de complejidad entre ambos grupos eran estadísticamente significativas en todas las regiones (p -valores < 0.05).

La Fig. 8 muestra los diagramas de cajas y bigotes que resumen gráficamente la distribución de valores de LZC en las distintas regiones. La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones puede determinarse gráficamente observando si las muescas de las cajas no se superponen. Esta condición se cumple, en este caso, en las 6 regiones analizadas. Conviene notar la presencia de espurios, representados con el símbolo '+', dentro de ambos grupos. Se trata de sujetos con valores de LZC muy bajos, quedando fuera del rango delimitado por los bigotes.

Para finalizar con la LZC con conversión binaria, en la Fig. 9 se representan las diferentes curvas ROC, mientras que la Tabla 5 resume los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC. Para calcular estos valores se utilizó un procedimiento de validación cruzada dejando uno fuera. Para ello, se calcula la curva ROC utilizando los resultados de todos los sujetos menos uno y, posteriormente, este sujeto se clasifica en base al umbral calculado a partir de los resultados del resto de sujetos. Utilizando esta técnica, los mayores valores de precisión se obtuvieron en las regiones anterior y lateral izquierda (79.03%). En cuanto al valor máximo de AROC, este se consiguió también en la zona lateral izquierda (0.7874).

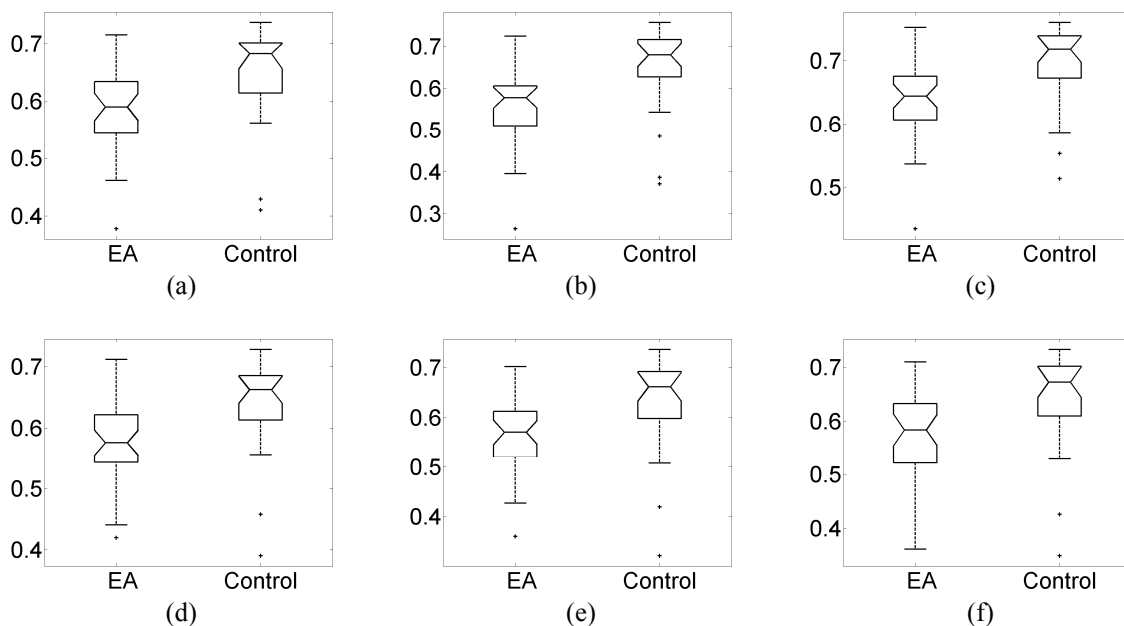


Fig. 8. Diagramas de cajas y bigotes para la LZC (conversión de dos símbolos) en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

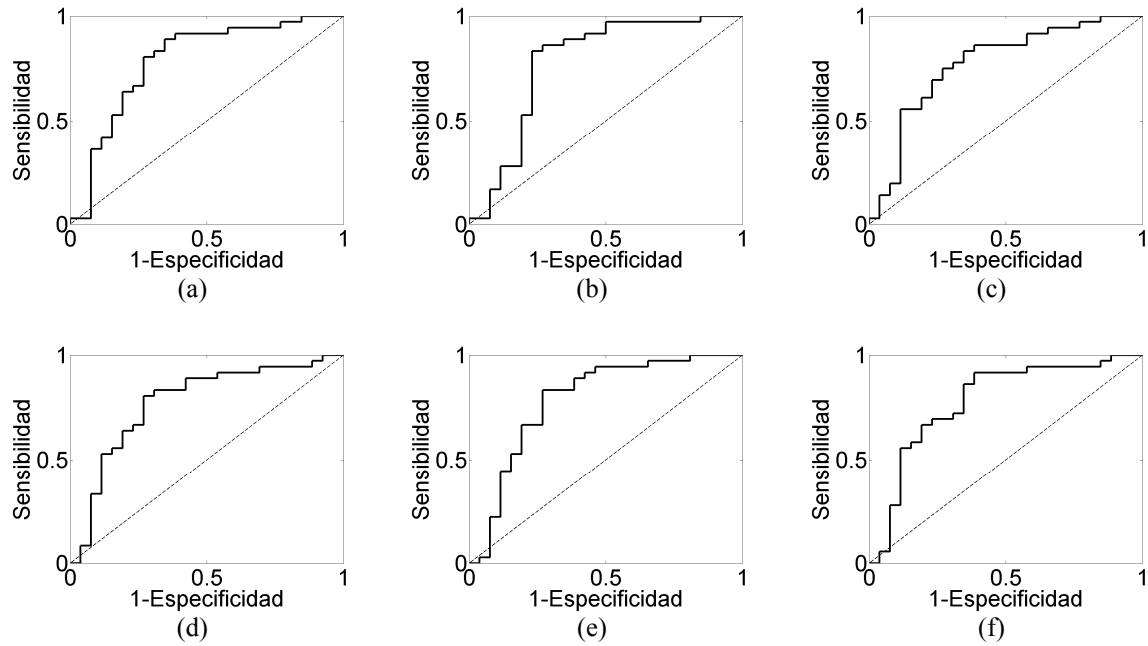


Fig. 9. Curvas ROC de la LZC (conversión de dos símbolos) obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8056	0.6154	0.7258	0.7863
Anterior	0.8333	0.7308	0.7903	0.7778
Central	0.7500	0.6154	0.6935	0.7714
Posterior	0.7778	0.6923	0.7419	0.7746
Lateral Izq.	0.8333	0.7308	0.7903	0.7874
Lateral Dcha.	0.8611	0.6154	0.7581	0.7799

Tabla 5. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la LZC (conversión de dos símbolos) en las 6 regiones analizadas.

El segundo método de conversión consiste en transformar la señal MEG original en una secuencia P de tres símbolos. Para ello, se calculan la mediana (x_m), el máximo (x_{\max}) y el mínimo (x_{\min}) de cada segmento MEG. A partir de estos puntos se fijan dos umbrales: $T_{d1} = x_m - |x_{\min}|/16$ y $T_{d2} = x_m + |x_{\max}|/16$ (Zhang *et al.* 2001). Posteriormente, a la secuencia P se le asigna un valor 0 si la muestra de la serie temporal original es inferior o igual a T_{d1} , 1 si está entre T_{d1} y T_{d2} , y un valor de 2 para muestras superiores o iguales a T_{d2} . En la Tabla 6 se resumen los valores medios de LZC con una conversión de tres símbolos, mientras que la Fig. 10 muestra esta información de forma visual. Al igual que ocurría con la conversión binaria, la LZC de los registros MEG pertenecientes a pacientes con EA es menor que la de los sujetos de control en todos los canales MEG. Conviene destacar que los resultados son muy similares utilizando ambos tipos de

conversiones, lo que permite afirmar que la utilización de sólo dos símbolos es suficiente para resumir la mayor parte de la información de las señales (Radhakrishnan & Gangadhar 1998; Wu & Xu 1991; Xu *et al.* 1997). Asimismo, utilizando el test de la *t* de Welch hemos podido comprobar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en todas las zonas analizadas.

Los diagramas de cajas y bigotes se representan en la Fig. 11, en la que puede observarse con claridad la separación entre los resultados de ambas poblaciones. En la Fig. 12 se muestran las curvas ROC correspondientes a la LZC con conversión de tres símbolos. En las regiones anterior y lateral derecha se consiguieron los máximos valores de precisión (79.03%), mientras que los valores más elevados de AROC se alcanzaron en la zona lateral izquierda y tras analizar el promedio sobre todos los canales (0.7949), como refleja la Tabla 7.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.5637 ± 0.0607	0.6238 ± 0.0675	0.0043
Anterior	0.5514 ± 0.0771	0.6250 ± 0.0843	0.0057
Central	0.6078 ± 0.0543	0.6593 ± 0.0500	0.0018
Posterior	0.5598 ± 0.0609	0.6155 ± 0.0628	0.0058
Lateral Izq.	0.5466 ± 0.0651	0.6099 ± 0.0796	0.0101
Lateral Dcha.	0.5534 ± 0.0663	0.6151 ± 0.0755	0.0096

Tabla 6. Valores medios de LZC (conversión de tres símbolos) para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

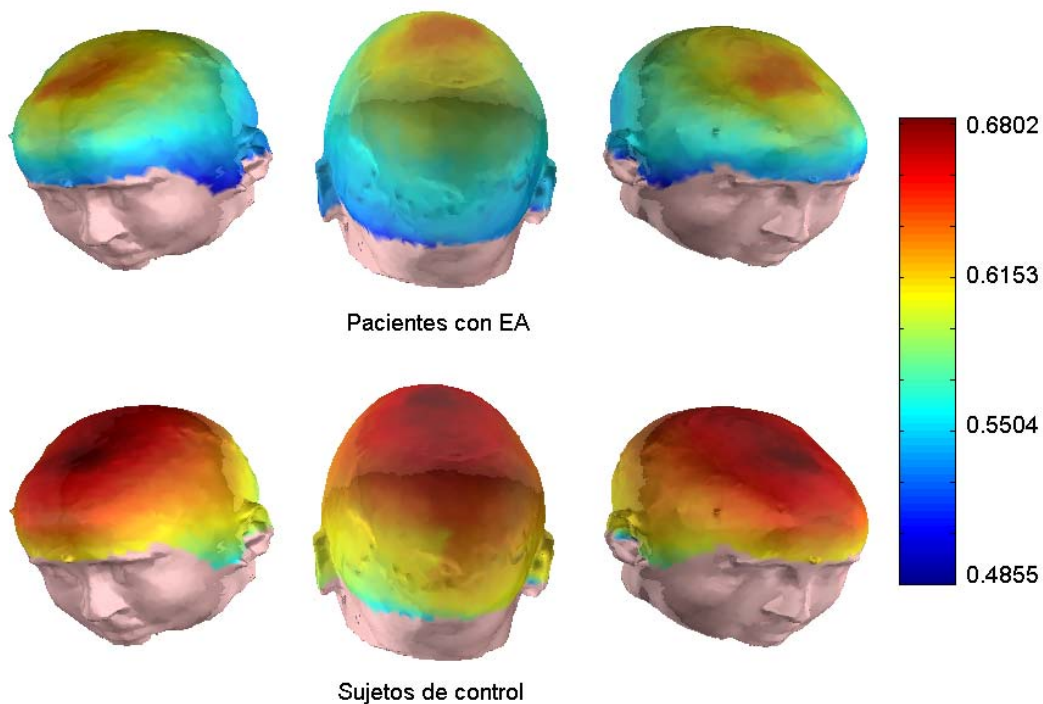


Fig. 10. Valores medios de LZC (conversión de tres símbolos) obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

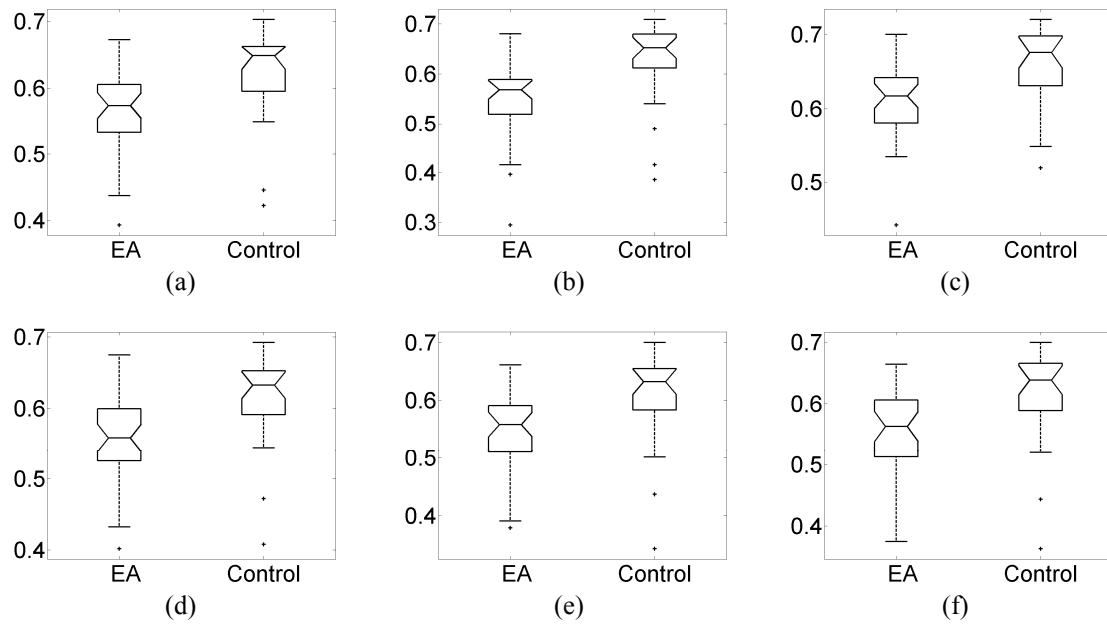


Fig. 11. Diagramas de cajas y bigotes para la LZC (conversión de tres símbolos) en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

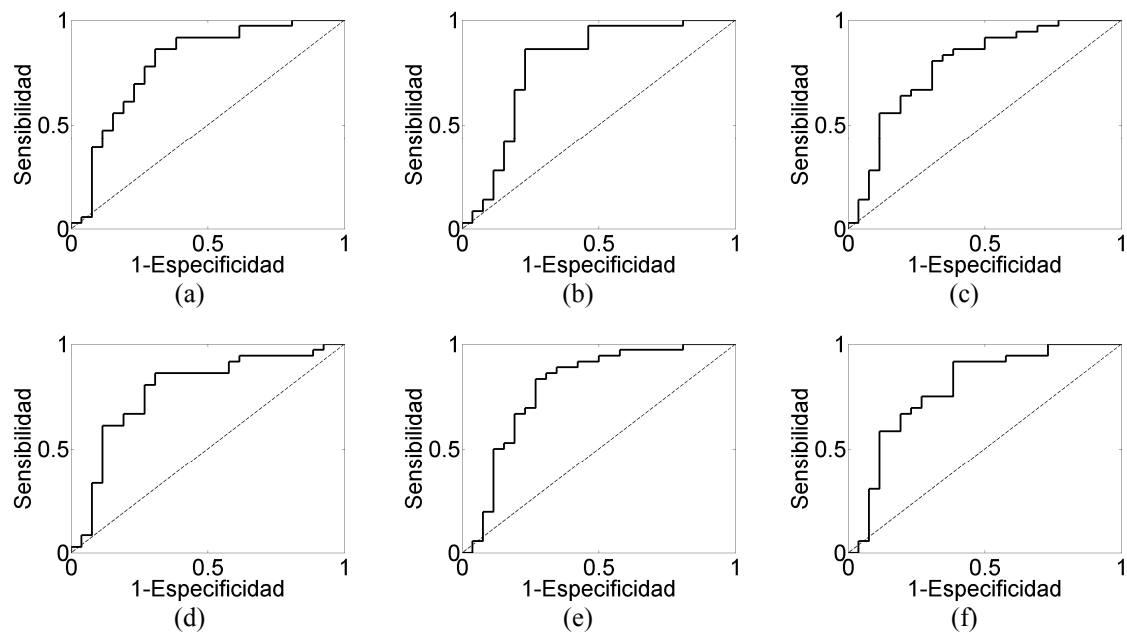


Fig. 12. Curvas ROC de la LZC (conversión de tres símbolos) obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8611	0.6154	0.7581	0.7949
Anterior	0.8333	0.7308	0.7903	0.7895
Central	0.7778	0.6154	0.7097	0.7821
Posterior	0.8056	0.6923	0.7581	0.7821
Lateral Izq.	0.8056	0.6538	0.7419	0.7949
Lateral Dcha.	0.9167	0.6154	0.7903	0.7885

Tabla 7. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la LZC (conversión de tres símbolos) en las 6 regiones analizadas.

7.2.2. Dimensión fractal de Higuchi

El algoritmo de Higuchi para calcular la FD de una serie temporal requiere que las señales a analizar sean estacionarias. Sin embargo, la HFD permite analizar intervalos cortos de señal, donde es probable que la condición de estacionariedad se cumpla (Accardo *et al.* 1997). Por ello, en esta Tesis Doctoral se han analizado con la HFD segmentos MEG de 5s de longitud. Tal como hemos explicado en la sección 5.4, las tramas no estacionarias se descartaron. Finalmente, 287844 tramas cumplían la condición de estacionariedad, un 57.41% de todas las épocas de 5s no contaminadas por ruido.

Para calcular la HFD es necesario fijar el parámetro k_{\max} , tal como se vio en la sección 6.2.2. El método utilizado es el propuesto por Doyle *et al.* (2004). En dicho trabajo, se sugiere elegir un valor de k_{\max} que haga que la FD permanezca estable para aumentos de este parámetro. Tras aplicar este método sobre todas las tramas MEG estacionarias, se obtuvo un $k_{\max} = 56$. Por tanto, este es el valor utilizado para estimar la FD de los registros MEG.

En la Fig. 13 pueden observarse gráficamente los valores medios de HFD obtenidos en toda la superficie del cuero cabelludo. Tal como vimos en el apartado anterior, los valores de complejidad son mayores en el grupo de control que en el grupo

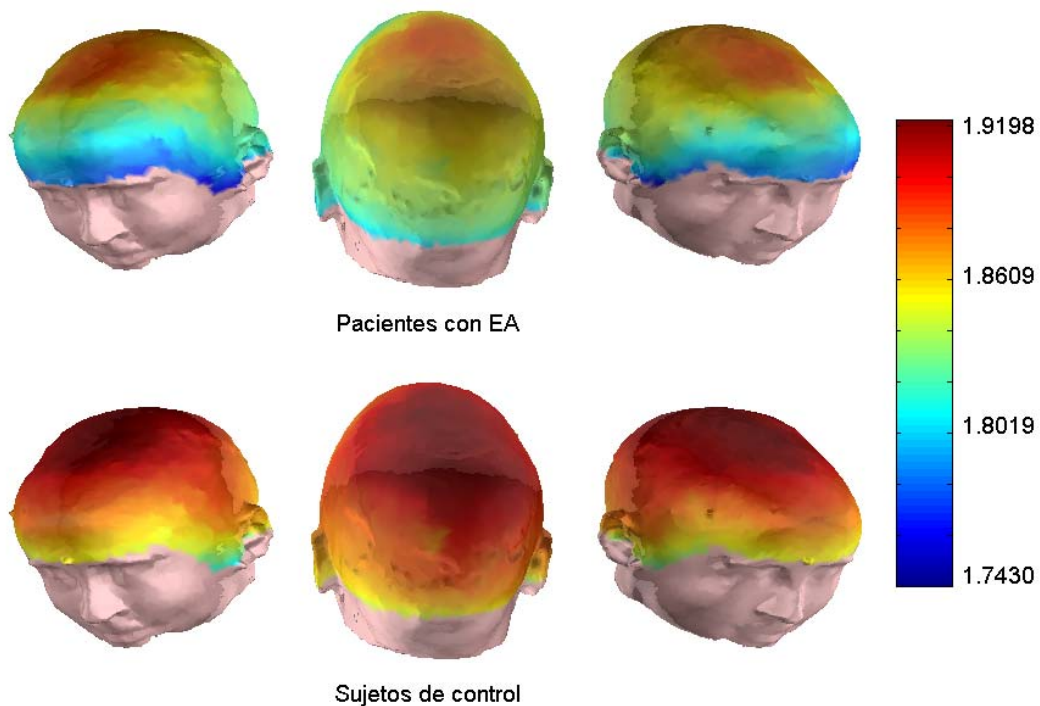


Fig. 13. Valores medios de HFD obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

de EA. También hay que destacar que los canales más bajos, es decir, los situados en la zona central de la cabeza, tienen asociados valores de complejidad más elevados, tanto en el grupo de EA como en el de control. La Tabla 8 refleja los valores medios (media \pm SD) de *HFD* en las 6 regiones de interés. El test de Welch mostró diferencias significativas entre pacientes con EA y sujetos de control en todas las zonas analizadas, excepto en la región lateral izquierda (NS indica que las diferencias entre ambas poblaciones no son estadísticamente significativas).

La Fig. 14 muestra los *boxplots*, que resumen gráficamente la distribución de valores de *HFD*. Estas figuras siguen mostrando la gran similitud existente entre los valores de complejidad obtenidos con el algoritmo de Higuchi y con el propuesto por Lempel y Ziv, ya que de nuevo aparecen valores espurios, pero sólo por debajo de las cajas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	1.8312 \pm 0.0594	1.8788 \pm 0.0564	0.0133
Anterior	1.7966 \pm 0.0813	1.8628 \pm 0.0665	0.0051
Central	1.8626 \pm 0.0561	1.9054 \pm 0.0387	0.0045
Posterior	1.8400 \pm 0.0565	1.8813 \pm 0.0512	0.0242
Lateral Izq.	1.8177 \pm 0.0636	1.8677 \pm 0.0763	NS
Lateral Dcha.	1.8265 \pm 0.0631	1.8730 \pm 0.0628	0.0349

Tabla 8. Valores medios de *HFD* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

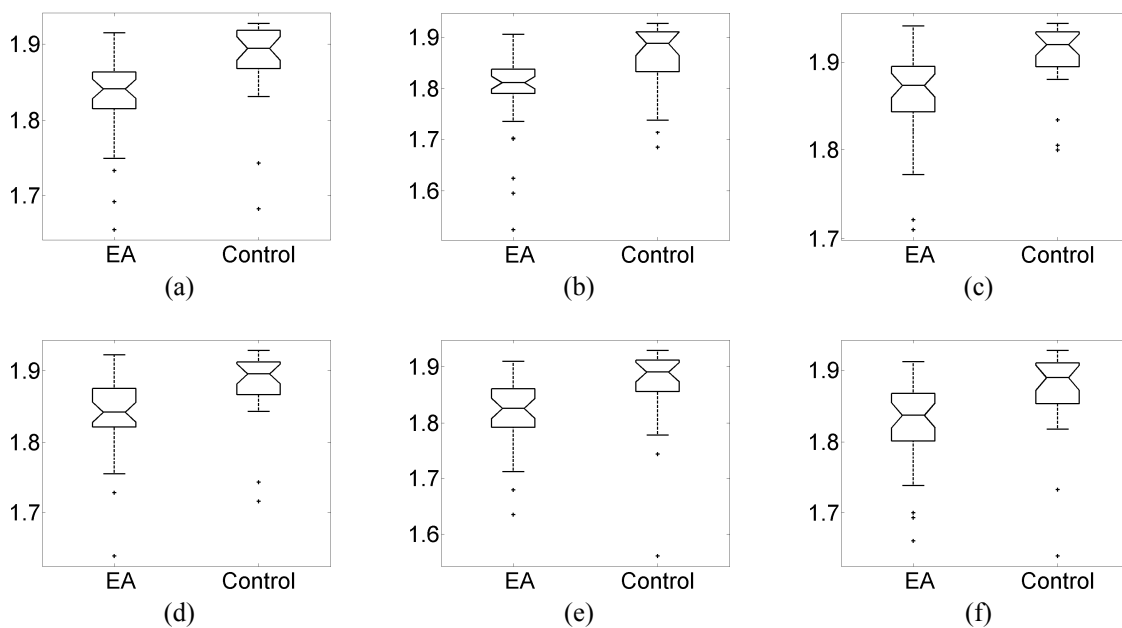


Fig. 14. Diagramas de cajas y bigotes para la *HFD* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Por último, en la Fig. 15 se representan las curvas ROC obtenidas con la *HFD*, mientras que en la Tabla 9 figuran los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC obtenidos utilizando este método gráfico. En la región anterior se alcanzó el valor más elevado de precisión de todas las zonas: 77.42% (sensibilidad del 86.11%; especificidad del 65.38%).

7.2.3. Dimensión fractal de Maragos-Sun

La *MSFD* es otro método propuesto para medir la complejidad de una serie temporal utilizando el concepto de *FD*. Al igual que la *HFD*, no requiere que las señales a analizar sean de gran longitud. De hecho, Accardo *et al.* (1997) sugieren que los resultados son fiables para registros de longitud mayor a 300 muestras. Este algoritmo es aplicable a una señal arbitraria, al contrario que la *HFD* (Maragos & Sun 1993). No

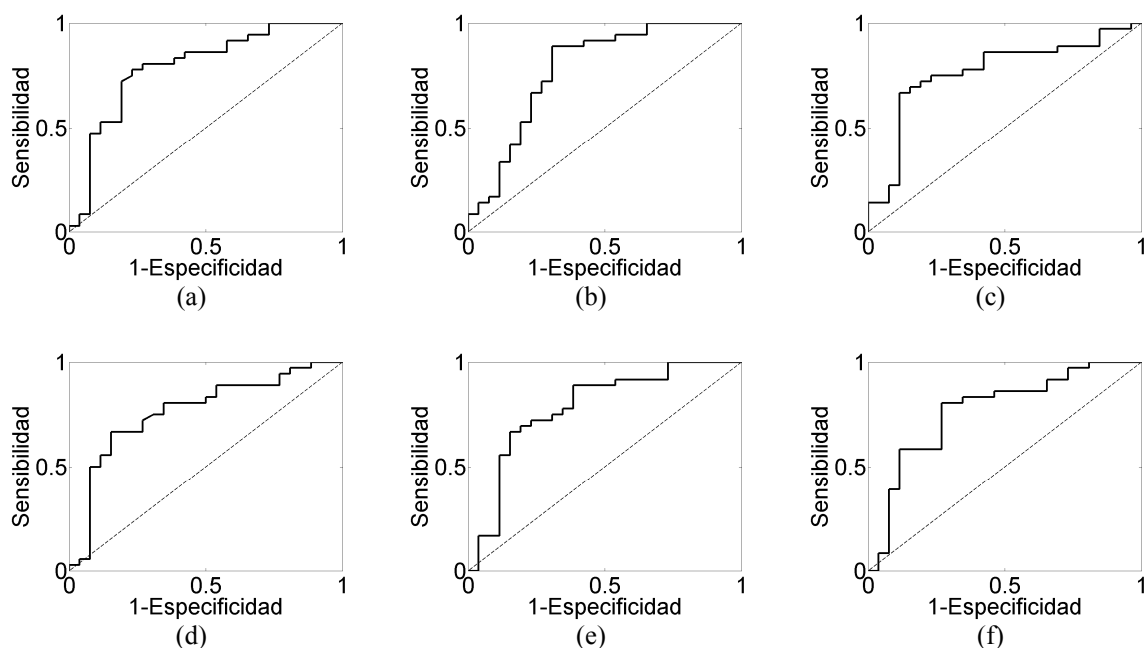


Fig. 15. Curvas ROC de la *HFD* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7222	0.7308	0.7258	0.7911
Anterior	0.8611	0.6538	0.7742	0.7810
Central	0.6667	0.7692	0.7097	0.7650
Posterior	0.6389	0.6538	0.6452	0.7655
Lateral Izq.	0.8889	0.5769	0.7581	0.7831
Lateral Dcha.	0.7778	0.7308	0.7581	0.7692

Tabla 9. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *HFD* en las 6 regiones analizadas.

obstante, la *MSFD* se aplicará sólo a los registros estacionarios de 5s, para así poder comparar los resultados con los obtenidos en la sección anterior.

Para estimar la *MSFD* es necesario fijar el valor del parámetro d_{\max} . Este va a depender de la *FD* real de la señal, de su longitud y de la clase de *FD*. Para calcular su valor, que dependerá de cada registro MEG, se utilizó la regla heurística propuesta por Maragos y Sun (1993). Este valor es la pieza clave a la hora de realizar las operaciones de erosión y dilatación sobre la serie temporal a analizar. A modo de ejemplo, la Fig. 16 refleja el resultado de estas operaciones sobre un segmento MEG de 5s de duración para distintos valores del parámetro d .

En la Fig. 17 se representan los valores de *MSFD*, lo que permite comprobar gráficamente las diferencias existentes en los valores medios de ambos grupos, mientras que la Tabla 10 resume los valores medios para las distintas regiones. A pesar de no encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (recordamos que NS indica

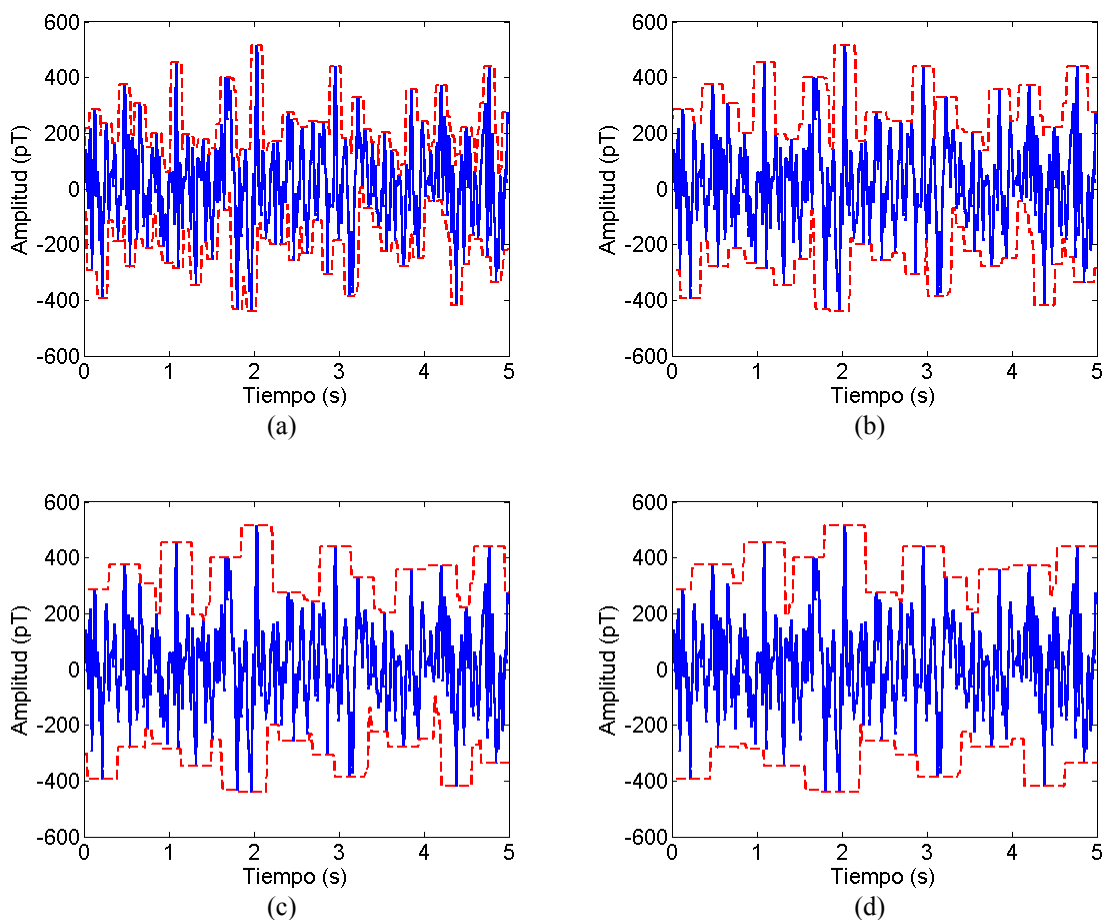


Fig. 16. Resultado de aplicar las operaciones de dilatación y erosión sobre un registro MEG (en azul) para distintos valores del parámetro d : (a) $d = 10$, (b) $d = 20$, (c) $d = 30$ y (d) $d = 40$.

que las diferencias entre ambas poblaciones no son estadísticamente significativas), estos resultados confirman que la zona central de la cabeza refleja una mayor complejidad, tal como se apuntó tras utilizar la *LZC* y la *HFD*.

La Fig. 18 representa los *boxplots*, donde puede observarse que las poblaciones no están claramente diferenciadas, pues existe cierto solapamiento en las muescas de las cajas. En la Fig. 19 se muestran las curvas ROC correspondientes a la *MSFD*, mientras que los valores obtenidos con estas quedan reflejados en la Tabla 11. Los valores de *MSFD* en las zonas anterior y posterior permitieron clasificar correctamente a los sujetos con una precisión del 69.35%. El mayor valor de AROC se obtuvo en la región lateral derecha: 0.6656.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	1.6314 ± 0.0796	1.6657 ± 0.0670	NS
Anterior	1.5996 ± 0.1013	1.6332 ± 0.0867	NS
Central	1.6800 ± 0.0703	1.7117 ± 0.0485	NS
Posterior	1.6237 ± 0.0808	1.6491 ± 0.0701	NS
Lateral Izq.	1.6149 ± 0.0859	1.6562 ± 0.0810	NS
Lateral Dcha.	1.6301 ± 0.0835	1.6689 ± 0.0693	NS

Tabla 10. Valores medios de *MSFD* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

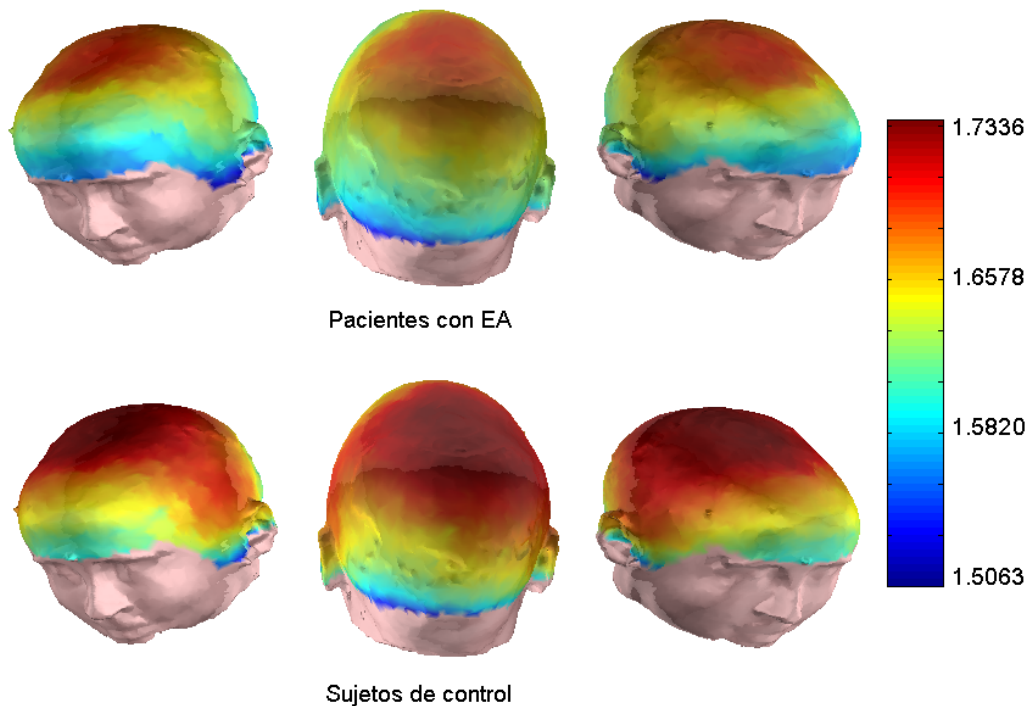


Fig. 17. Valores medios de *MSFD* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

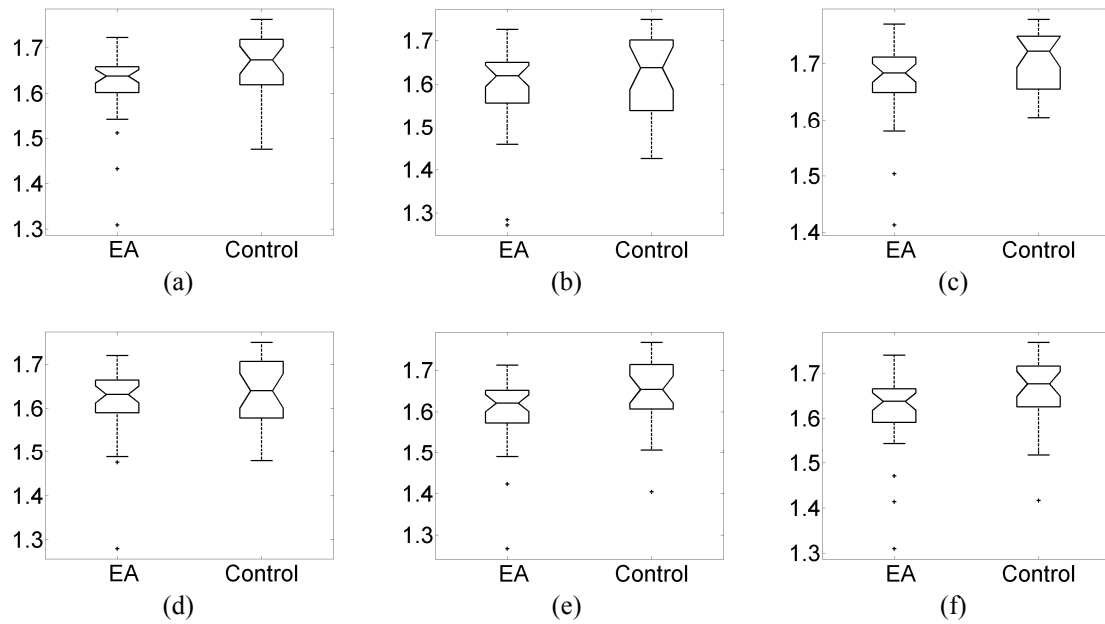


Fig. 18. Diagramas de cajas y bigotes para la *MSFD* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

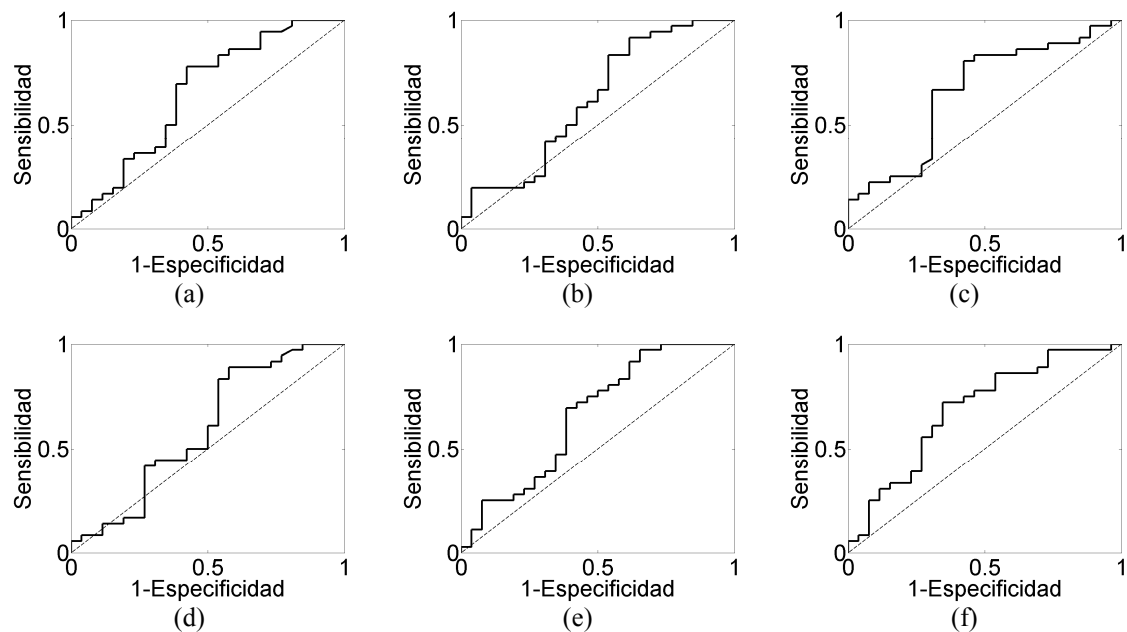


Fig. 19. Curvas ROC de la *MSFD* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8056	0.3077	0.5968	0.6400
Anterior	0.9167	0.3846	0.6935	0.5978
Central	0.7500	0.5385	0.6613	0.6485
Posterior	0.8889	0.4231	0.6935	0.5903
Lateral Izq.	0.9167	0.3462	0.6774	0.6571
Lateral Dcha.	0.8056	0.4231	0.6452	0.6656

Tabla 11. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *MSFD* en las 6 regiones analizadas.

7.3. Entropías

7.3.1. Entropía espectral de Shannon

Para calcular la *SSE*, en primer lugar se calcula la densidad espectral de potencia $S_X(f)$ de la señal MEG filtrada entre 0.5 y 40 Hz a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. Tras normalizar la $S_X(f)$ con respecto a toda la potencia en el intervalo de frecuencias considerado, la *SSE* se obtiene como la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad $P_X(f)$ en la banda de frecuencias comprendida entre 0.5 y 40 Hz. Este algoritmo es muy sencillo y no es necesario fijar ningún parámetro para su cálculo. La *SSE* se ha aplicado a segmentos MEG de 5s de longitud.

En la Tabla 12 se detallan los valores medios de *SSE* de los sujetos de control y los pacientes con la EA para cada zona. Podemos observar que la *SSE* de los sujetos de control es mayor que la de los enfermos en todas las regiones analizadas. Esta misma información puede verse gráficamente en la Fig. 20, en la que se muestran los valores medios en cada grupo en toda la superficie del cuero cabelludo. A la hora de comparar señales, un valor menor de *SSE* indica que la señal es más regular (Sleigh *et al.* 2004). Por tanto, nuestros resultados sugieren que la actividad MEG es más regular en los enfermos que en los sujetos de control. Además, para verificar si las diferencias entre ambas poblaciones eran significativas, hemos aplicado el test de la *t* de Welch con corrección de Bonferroni. Se han obtenido *p*-valores inferiores a 0.05 en todas las regiones, excepto en la posterior. Estos resultados indican que las diferencias de regularidad reflejadas por la *SSE* entre los pacientes con EA y los sujetos de control son estadísticamente relevantes.

La Fig. 21 representa los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a los

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	4.7304 ± 0.3288	5.0019 ± 0.3396	0.0162
Anterior	4.5863 ± 0.4039	4.9759 ± 0.4327	0.0043
Central	4.8968 ± 0.3438	5.1517 ± 0.2621	0.0095
Posterior	4.7496 ± 0.3271	4.9627 ± 0.3053	NS
Lateral Izq.	4.6692 ± 0.3455	4.9433 ± 0.4119	0.0486
Lateral Dcha.	4.7027 ± 0.3386	4.9847 ± 0.3793	0.0238

Tabla 12. Valores medios de *SSE* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

resultados obtenidos con la *SSE*. De nuevo, se puede comprobar gráficamente la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ya que las muescas de las cajas no se superponen. Además, al igual que ocurría con los métodos de complejidad, sólo aparecen valores espurios por debajo de las cajas.

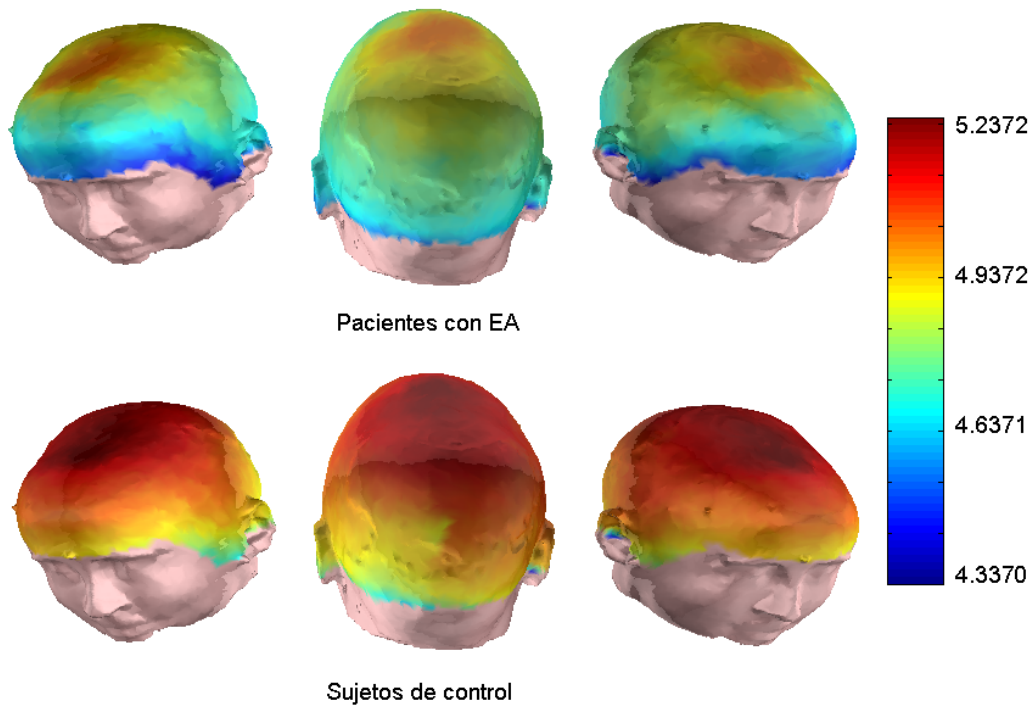


Fig. 20. Valores medios de *SSE* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

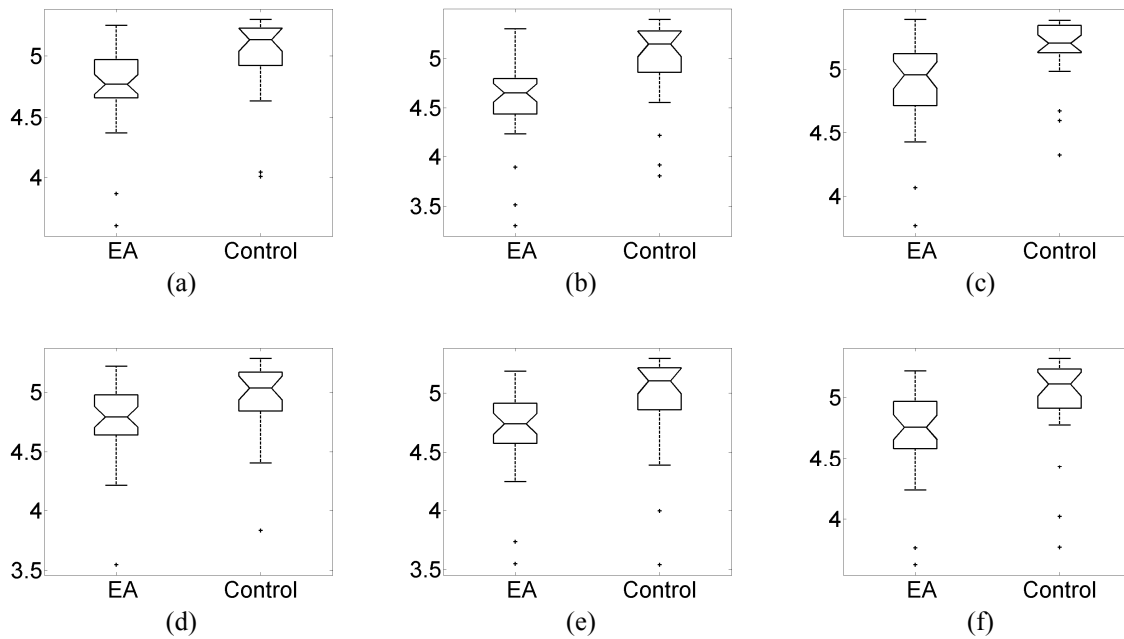


Fig. 21. Diagramas de cajas y bigotes para la *SSE* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera obtenidas con la *SSE* se muestran en la Fig. 22. Los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC quedan reflejados en Tabla 13. En la región lateral derecha se consiguieron los valores de precisión y AROC más elevados: 80.65% y 0.7981, respectivamente. Es de destacar que la *SSE* mostró un mejor comportamiento en la clasificación entre pacientes y controles que el resto de entropías, como veremos a continuación.

7.3.2. Entropía aproximada

Para calcular la *ApEn* de una serie temporal es necesario fijar una longitud m y una ventana de tolerancia r . Aunque la elección de estos parámetros es fundamental en el cálculo de la *ApEn*, no existe ninguna regla que permita optimizar estos valores. Pincus (2001) sugiere valores de $m = 1$, $m = 2$ y r comprendido entre 0.1 y 0.25 veces la

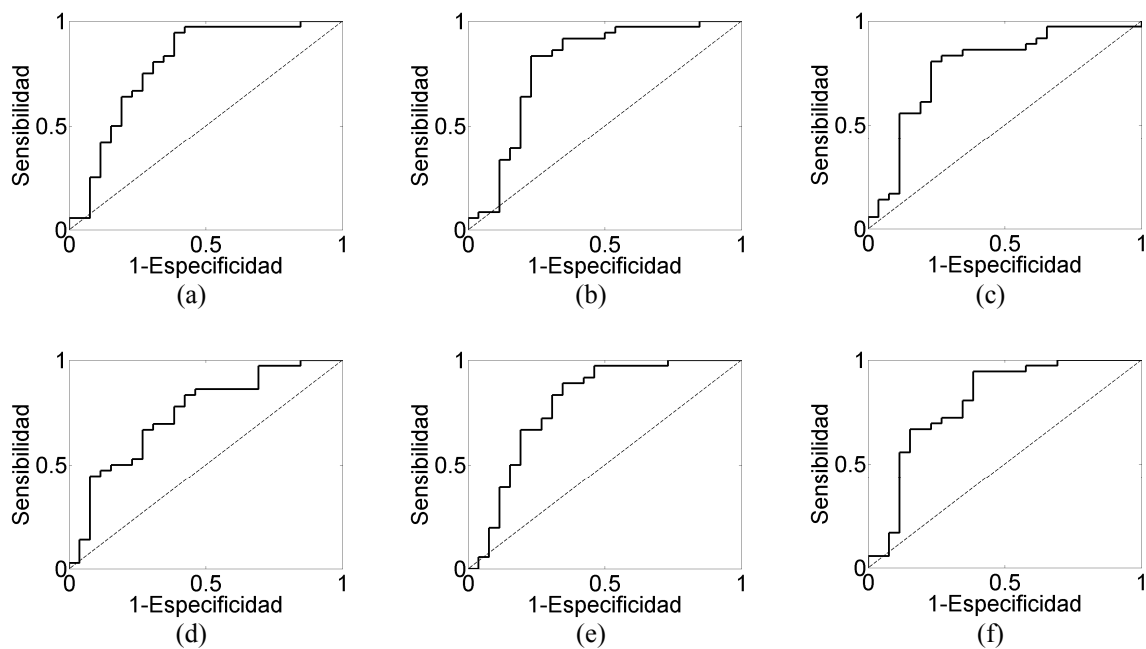


Fig. 22. Curvas ROC de la *SSE* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.9167	0.5769	0.7742	0.7927
Anterior	0.8056	0.6538	0.7419	0.7885
Central	0.7778	0.7308	0.7581	0.7799
Posterior	0.7778	0.5385	0.6774	0.7436
Lateral Izq.	0.8333	0.5385	0.7097	0.7895
Lateral Dcha.	0.9444	0.6154	0.8065	0.7981

Tabla 13. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *SSE* en las 6 regiones analizadas.

SD de la señal original, siempre que la longitud de las series temporales sea mayor que 60 muestras. Puesto que los segmentos MEG analizados en esta Tesis Doctoral con la *ApEn* tienen una longitud de 848 muestras, el uso de los valores sugeridos por Pincus (2001) está justificado. Para este trabajo se han utilizado valores de $m = 2$ y $r = 0.25$ veces la SD de la señal original, ya que cumple los criterios propuestos por Pincus y han mostrado un buen comportamiento en estudios previos de la actividad electromagnética en la EA (Abásolo *et al.* 2005).

En la Tabla 14 y en la Fig. 23 podemos observar que la *ApEn* de los registros MEG pertenecientes a los pacientes es menor que en los sujetos de control. Sin embargo, al aplicar el test de la *t* de Welch no se ha obtenido ningún *p*-valor inferior a 0.05. Estos resultados sugieren que la *ApEn* no es un método adecuado para discriminar entre pacientes con EA y sujetos de control.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.8448 ± 0.1214	0.9022 ± 0.1096	NS
Anterior	0.8256 ± 0.1526	0.8966 ± 0.1413	NS
Central	0.9363 ± 0.1133	0.9809 ± 0.0853	NS
Posterior	0.8281 ± 0.1245	0.8713 ± 0.1090	NS
Lateral Izq.	0.8071 ± 0.1260	0.8764 ± 0.1244	NS
Lateral Dcha.	0.8306 ± 0.1258	0.8946 ± 0.1154	NS

Tabla 14. Valores medios de *ApEn* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

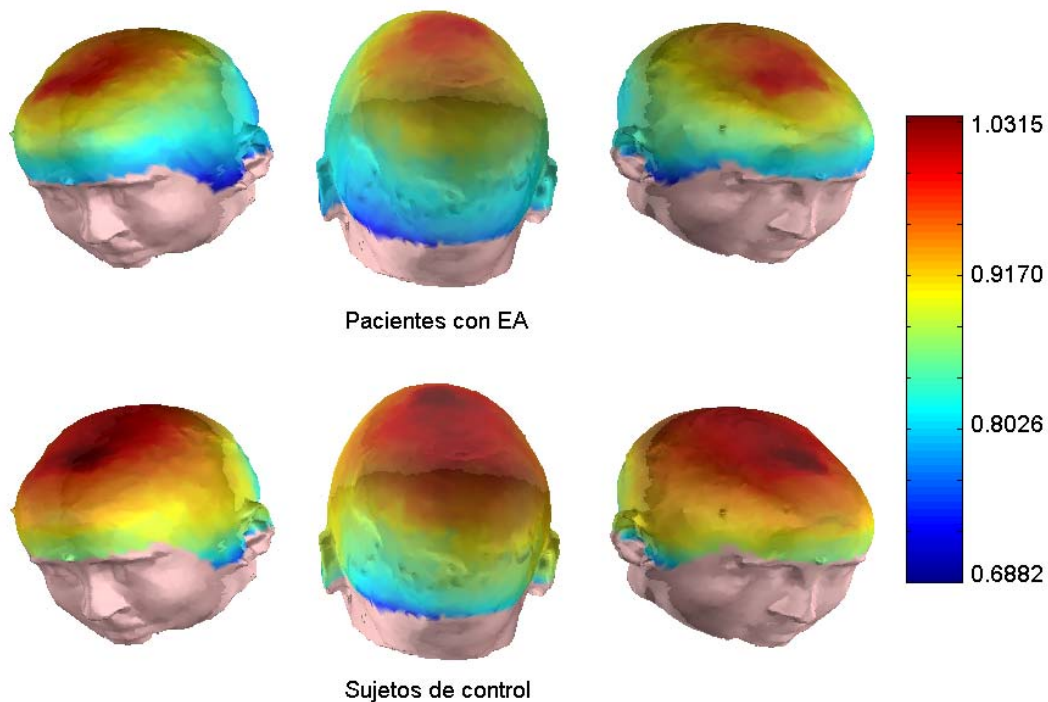


Fig. 23. Valores medios de *ApEn* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

La Fig. 24 representa los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a los resultados obtenidos con la *ApEn*. Podemos comprobar gráficamente que no existen diferencias relevantes entre ambos grupos, ya que las muescas de las cajas del grupo de EA se superponen con las muescas de las cajas del grupo de control. La Fig. 25 muestra las curvas ROC obtenidas con este método de análisis no lineal. Como se puede observar, las curvas están cerca de la recta discontinua. Este hecho indica que el AROC

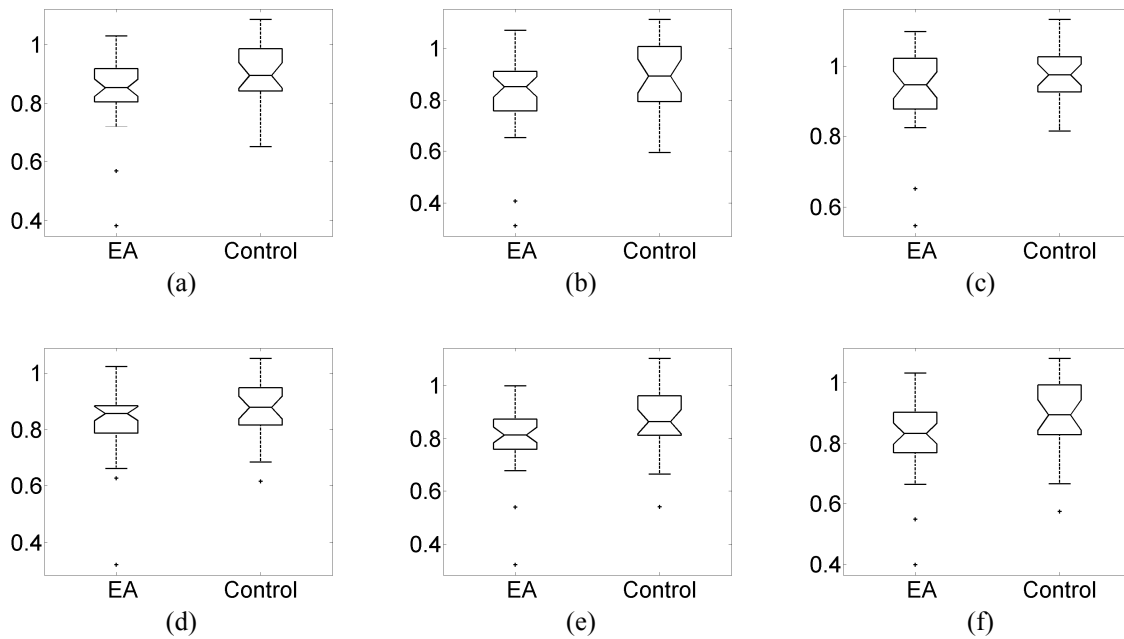


Fig. 24. Diagramas de cajas y bigotes para la *ApEn* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

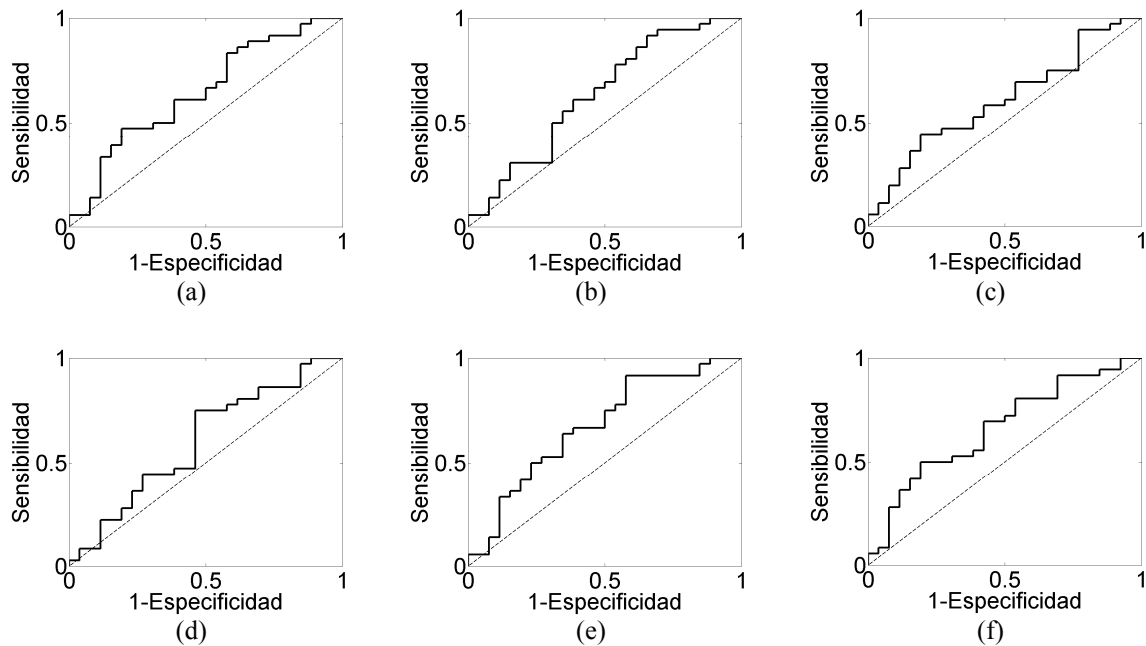


Fig. 25. Curvas ROC de la *ApEn* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

es muy bajo (próximo a 0.5), por lo que el análisis de registros MEG utilizando la *ApEn* no pueden considerarse un buen test diagnóstico. La Tabla 15 muestra que los valores de precisión y AROC obtenidos con la *ApEn* son mucho más bajos que los obtenidos previamente haciendo uso de la *SSE*.

7.3.3. Entropía muestral

La *SampEn* es otro método para medir la regularidad de una serie temporal. De hecho, se trata de una mejora de la *ApEn*. El algoritmo empleado en el cálculo de *SampEn* excluye la comparación de un vector consigo mismo, lo que elimina el sesgo presente en la *ApEn* debido a este motivo (Richman & Moorman 2000). Como consecuencia, la *ApEn* depende de la longitud de la serie temporal analizada más de lo que inicialmente se creía (Richman & Moorman 2000). Además, el algoritmo que permite estimar la *SampEn* tiene un coste computacional menor que el empleado en el cálculo de la *ApEn*.

Al igual que ocurría con la *ApEn*, antes de calcular la *SampEn* hay que fijar la longitud m , que determina el tamaño de los vectores a comparar, y la ventana de tolerancia r . En esta Tesis Doctoral calculamos la *SampEn* con los mismos valores utilizados en la estimación de la *ApEn*: $m = 2$ y $r = 0.25$ veces la SD de la señal original. Como es lógico, ambos métodos se aplicaron sobre el mismo conjunto de tramas MEG de 5s de longitud.

La Tabla 16 resume los valores medios (media \pm SD) obtenidos en ambos grupos utilizando la *SampEn*. Al igual que ocurría con la *ApEn*, podemos observar que la *SampEn* en los pacientes es menor que en los sujetos de control. Estos resultados sugieren que la actividad MEG espontánea es más regular en los pacientes a los que se

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8333	0.3462	0.6290	0.6453
Anterior	0.8611	0.3077	0.6290	0.6325
Central	0.9444	0.2308	0.6452	0.6058
Posterior	0.7500	0.5385	0.6613	0.6004
Lateral Izq.	0.8889	0.3846	0.6774	0.6720
Lateral Dcha.	0.6944	0.3077	0.5323	0.6613

Tabla 15. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *ApEn* en las 6 regiones analizadas.

había diagnosticado la EA que en los sujetos de control. El test de la t de Welch con corrección de Bonferroni mostró diferencias significativas entre ambos grupos en la zona central, algo que no ocurría con la *ApEn*. Por tanto, la *SampEn* parece un método más adecuado que la *ApEn* para ayudar en el diagnóstico de la EA. La Fig. 26 muestra de forma gráfica esta disminución de irregularidad asociada a la EA.

Los *boxplots* correspondientes a los resultados obtenidos con la *SampEn* se recogen en la Fig. 27, mientras que las curvas ROC se muestran en la Fig. 28. Por último, en la Tabla 17 se indican los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC alcanzados. Se puede observar como los valores de precisión y AROC son mayores que los obtenidos con la *ApEn*. La mayor precisión se consiguió en la región anterior, mientras que el valor más alto de AROC se obtuvo en la zona lateral derecha.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	1.0512 \pm 0.2060	1.1905 \pm 0.2001	NS
Anterior	0.9744 \pm 0.2454	1.1368 \pm 0.2540	NS
Central	1.1924 \pm 0.2087	1.3303 \pm 0.1619	0.0288
Posterior	1.0394 \pm 0.2051	1.1467 \pm 0.1956	NS
Lateral Izq.	0.9959 \pm 0.2113	1.1517 \pm 0.2281	NS
Lateral Dcha.	1.0362 \pm 0.2148	1.1809 \pm 0.2089	NS

Tabla 16. Valores medios de *SampEn* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

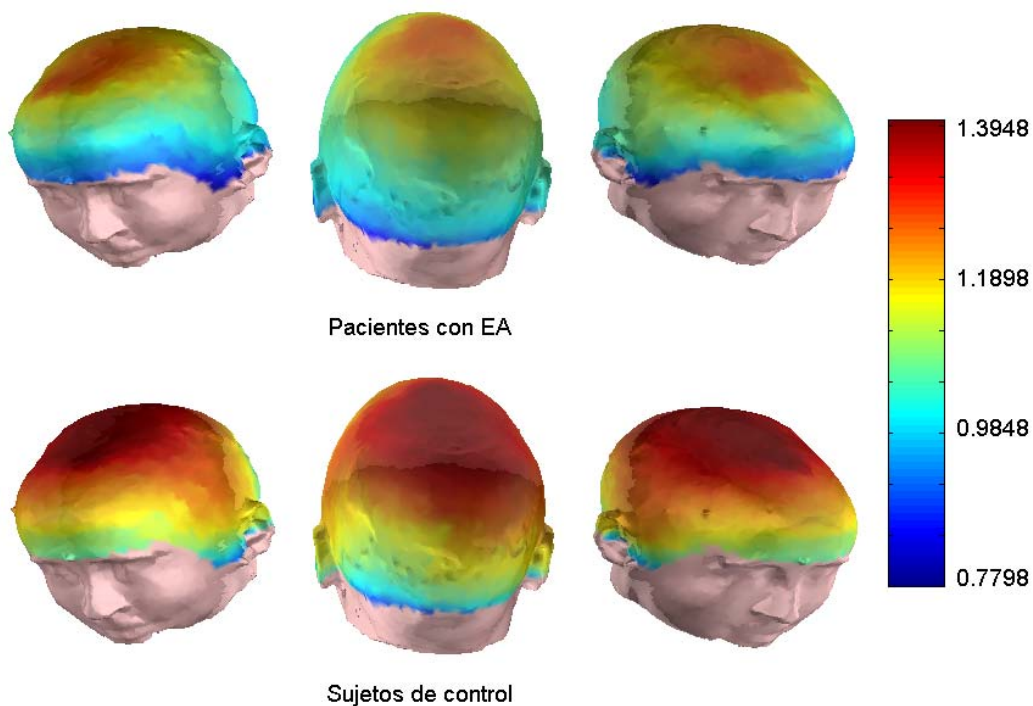


Fig. 26. Valores medios de *SampEn* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

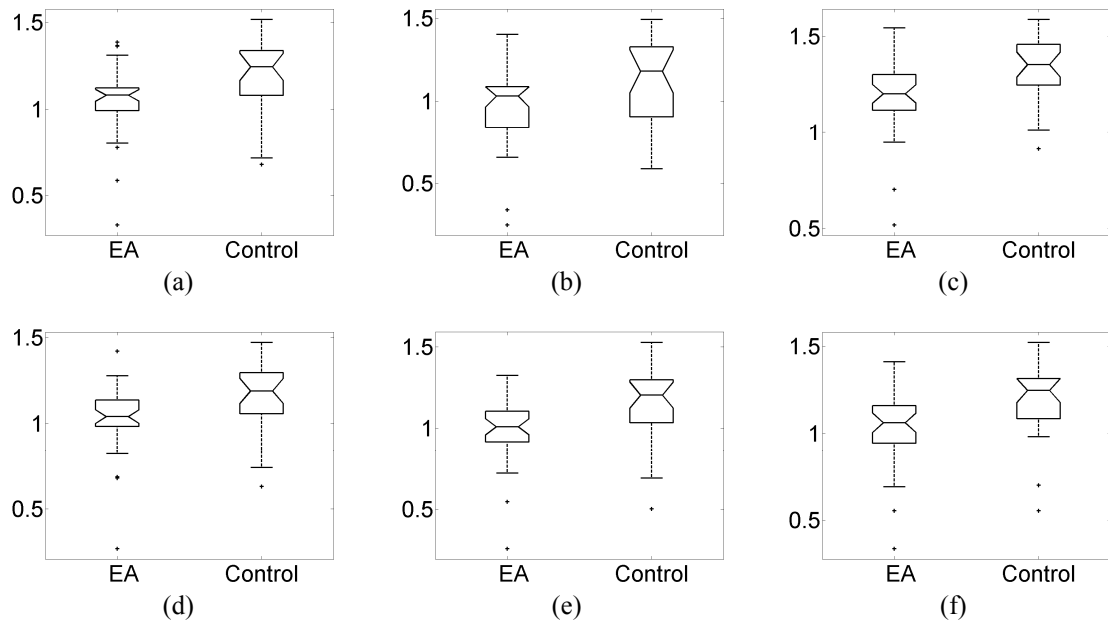


Fig. 27. Diagramas de cajas y bigotes para la *SampEn* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

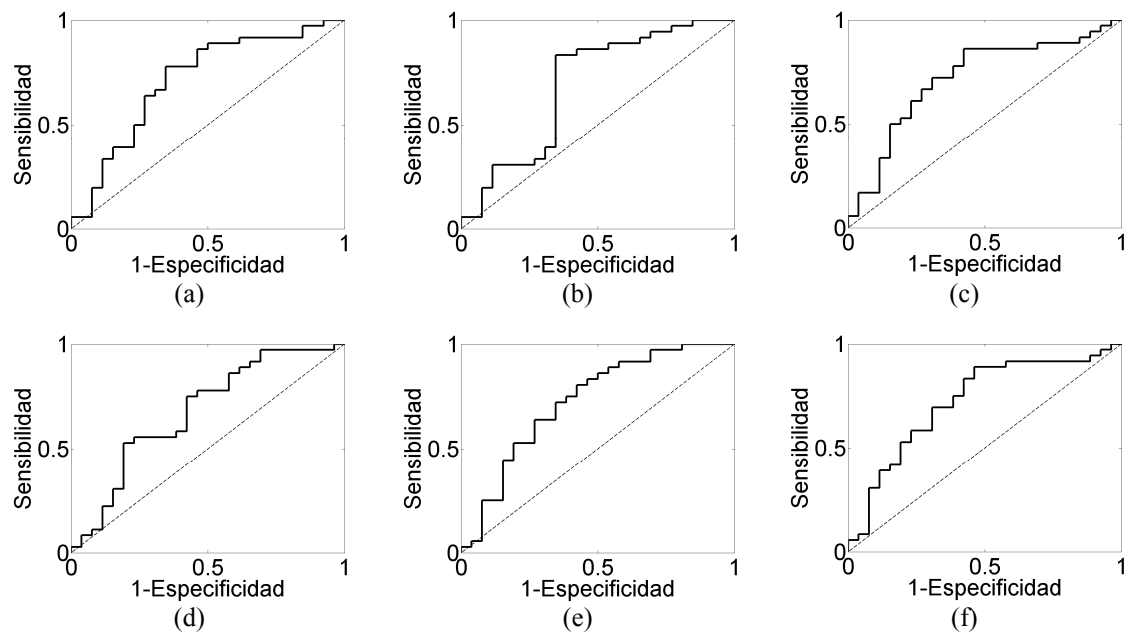


Fig. 28. Curvas ROC de la *SampEn* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7778	0.5000	0.6613	0.7126
Anterior	0.8056	0.6154	0.7258	0.6891
Central	0.8333	0.5385	0.7097	0.7179
Posterior	0.7500	0.3077	0.5645	0.6784
Lateral Izq.	0.7222	0.4231	0.5968	0.7265
Lateral Dcha.	0.8333	0.5000	0.6935	0.7244

Tabla 17. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *SampEn* en las 6 regiones analizadas.

7.3.4. Entropía en múltiples escalas

Tanto la *ApEn* como la *SampEn* son medidas del grado de regularidad de una señal. Sin embargo, no existe una relación directa entre la regularidad y la complejidad de una serie temporal. Un aumento de la entropía suele estar asociado con una mayor complejidad, pero no siempre es así (Costa *et al.* 2005). La *ApEn* y la *SampEn* sólo evalúan características de las señales en una escala de tiempo (Costa *et al.* 2005). Sin embargo, la *MSE* tiene en cuenta la información contenida en diversas escalas.

Para calcular la *MSE* es necesario obtener versiones de grano grueso de la serie temporal original, cada una de las cuales se corresponde con un factor de escala τ . Posteriormente, se calcula la *SampEn* de cada versión de grano grueso. Para calcular la *MSE* habrá que fijar, evidentemente, los valores de los parámetros m y r . Emplearemos los mismos valores que hemos utilizado para calcular la *ApEn* y la *SampEn*, aunque sin normalizar r al valor de SD de la serie, como ya se comentó en la sección 6.3.4. Además de m y r , para calcular la *MSE* es necesario fijar la escala máxima τ_{\max} . Se ha utilizado un valor de $\tau_{\max} = 8$ para que la versión de grano grueso correspondiente a esta última escala tenga más de 100 muestras, ya que es el tamaño mínimo recomendado para estimar de manera fiable la *SampEn* (Richman & Moorman 2000). Por tanto, la *MSE* de un segmento MEG no será un único valor, como ocurría con todos los métodos vistos anteriormente, sino un vector de 8 componentes, una por cada valor de *SampEn* calculado. La Fig. 29 muestra los perfiles medios de *MSE* para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA. Como se puede observar, la *SampEn* media es mayor en el grupo de control para las escalas 1 a 5, mientras que para las escalas 6, 7 y

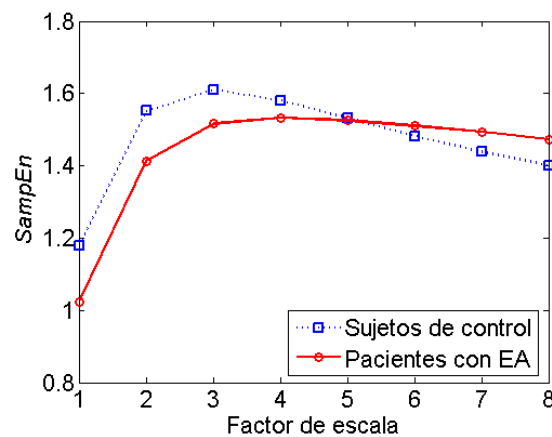


Fig. 29. *MSE* promedio para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

8 sucede lo contrario. Costa *et al.* (2005) sugieren que si los valores de entropía de una serie temporal son mayores que los de otra en la mayoría de escalas temporales, la primera es más compleja que la última. Por tanto, nuestros resultados con la *MSE* muestran que los registros MEG son menos complejos en el grupo de EA que en el de control, conclusión a la que ya se había llegado previamente utilizando la *LZC*, la *HFD* y la *MSFD*.

Con el objetivo de reducir la cantidad de información presente en estas curvas, se ha seguido la recomendación de Costa *et al.* (2005) de calcular las pendientes de las curvas para pequeñas y grandes escalas. Así, para cada sujeto se ha calculado la pendiente de las curvas de *MSE* para las escalas 1 a 4 y también para las escalas 4 a 8. De esta forma, reducimos la información presente en cada curva a dos únicos valores. Las pendientes medias obtenidas para escalas pequeñas se presentan en la Tabla 18, mientras que la Tabla 19 muestra los resultados obtenidos para escalas grandes. Es importante destacar que, tras aplicar el test de Welch (corrección de Bonferroni), se obtuvieron diferencias significativas (p -valores < 0.05) en todas las regiones analizadas, tanto para escalas pequeñas como grandes. Estos resultados sugieren que estas curvas contienen información muy útil para discriminar a los pacientes con EA de los sujetos de control. Las Figuras 30 y 31 ilustran las diferencias que existen en los valores medios

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.1657 \pm 0.0439	0.1249 \pm 0.0438	0.0040
Anterior	0.1462 \pm 0.0365	0.1140 \pm 0.0485	0.0398
Central	0.1303 \pm 0.0476	0.0898 \pm 0.0450	0.0071
Posterior	0.1792 \pm 0.0467	0.1395 \pm 0.0401	0.0040
Lateral Izq.	0.1811 \pm 0.043	0.1373 \pm 0.0471	0.0028
Lateral Dcha.	0.1766 \pm 0.0491	0.1335 \pm 0.0469	0.0056

Tabla 18. Valores medios de las pendientes en escalas pequeñas (factor de escala entre 1 y 4) de la *MSE* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	-0.0168 \pm 0.0329	-0.0460 \pm 0.0318	0.0052
Anterior	-0.0021 \pm 0.0325	-0.0312 \pm 0.0345	0.0086
Central	-0.0324 \pm 0.0339	-0.0612 \pm 0.0286	0.0038
Posterior	-0.0176 \pm 0.0351	-0.0444 \pm 0.0347	0.0248
Lateral Izq.	-0.0110 \pm 0.0337	-0.0416 \pm 0.0344	0.0059
Lateral Dcha.	-0.0159 \pm 0.0346	-0.0466 \pm 0.0326	0.0045

Tabla 19. Valores medios de las pendientes en escalas grandes (factor de escala entre 4 y 8) de la *MSE* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

de uno y otro grupo para todos los canales MEG, tanto para las pendientes en escalas pequeñas como grandes.

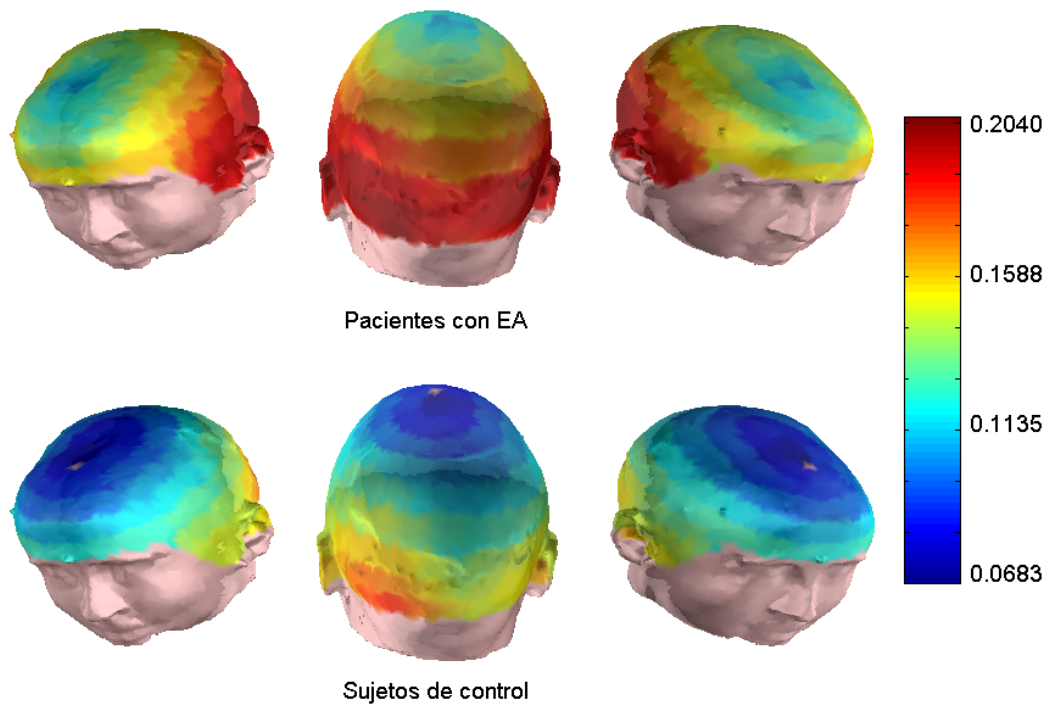


Fig. 30. Valores medios de las pendientes en escalas pequeñas (factor de escala entre 1 y 4) de la *MSE* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

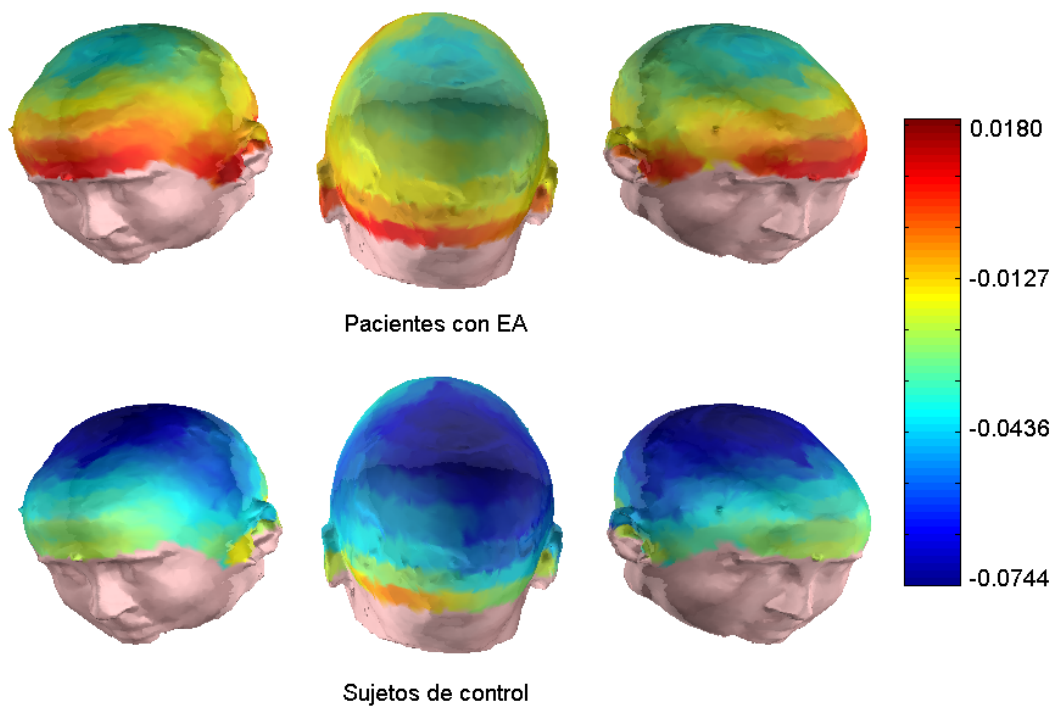


Fig. 31. Valores medios de las pendientes en escalas grandes (factor de escala entre 4 y 8) de la *MSE* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

Las Figuras 32 y 33 representan los *boxplots* correspondientes a las pendientes en escalas pequeñas (factor de escala entre 1 y 4) y grandes (factor de escala entre 4 y 8), respectivamente. Como se observa en estas figuras, las poblaciones están claramente diferenciadas, pues no existe solapamiento en las muescas de las cajas.

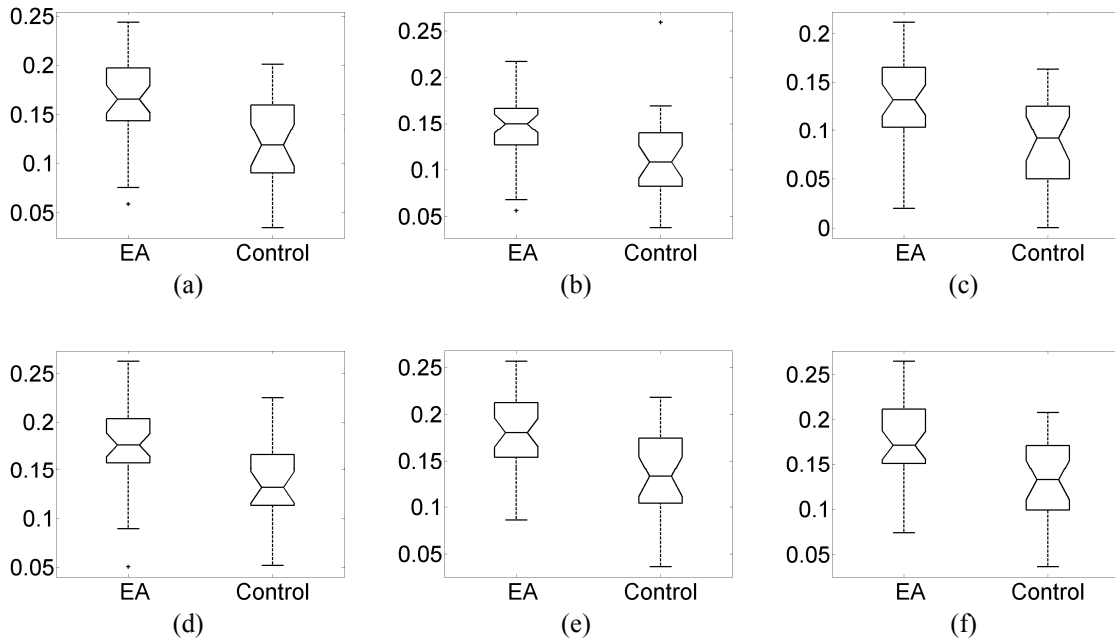


Fig. 32. Diagramas de cajas y bigotes para las pendientes en escalas pequeñas (factor de escala entre 1 y 4) de la *MSE* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

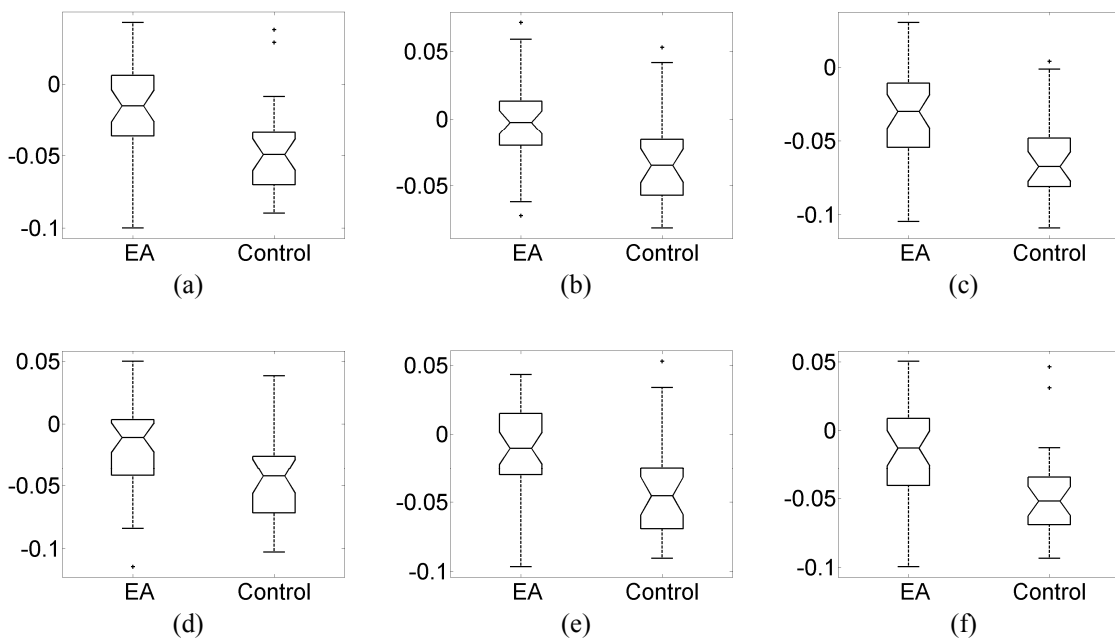


Fig. 33. Diagramas de cajas y bigotes para las pendientes en escalas grandes (factor de escala entre 4 y 8) de la *MSE* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Para finalizar el estudio de la *MSE*, presentamos los resultados obtenidos con las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera que se muestran en las Figuras 34 y 35. Según puede observarse en las Tablas 20 y 21, la pendiente de la *MSE* para escalas pequeñas en la zona central y la pendiente para escalas grandes en la zona

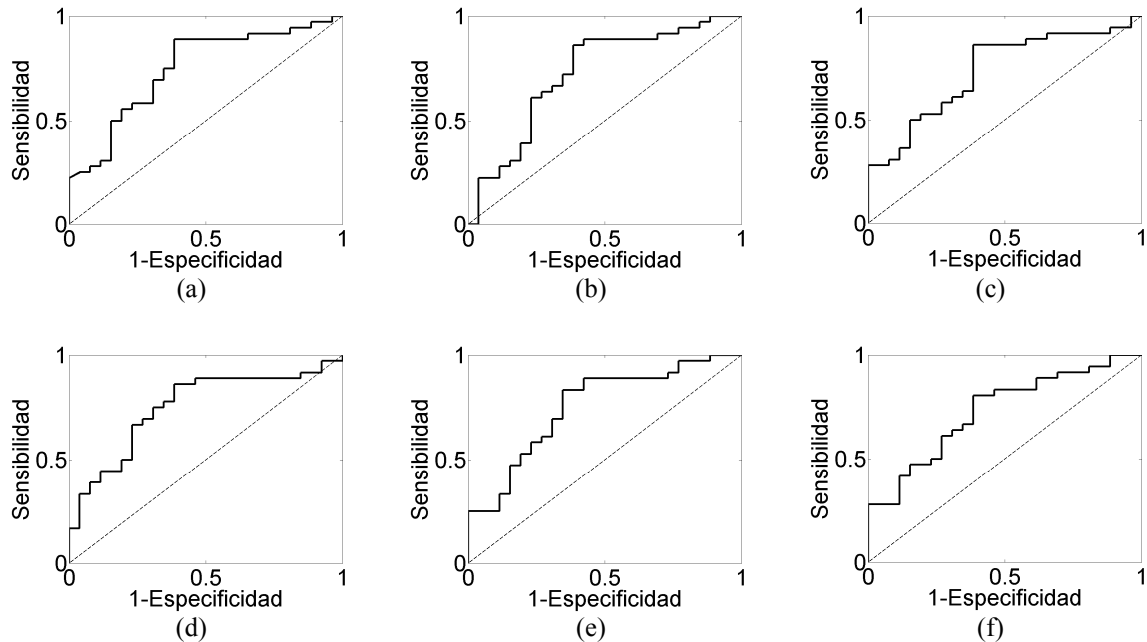


Fig. 34. Curvas ROC de las pendientes en escalas pequeñas (factor de escala entre 1 y 4) de la *MSE* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

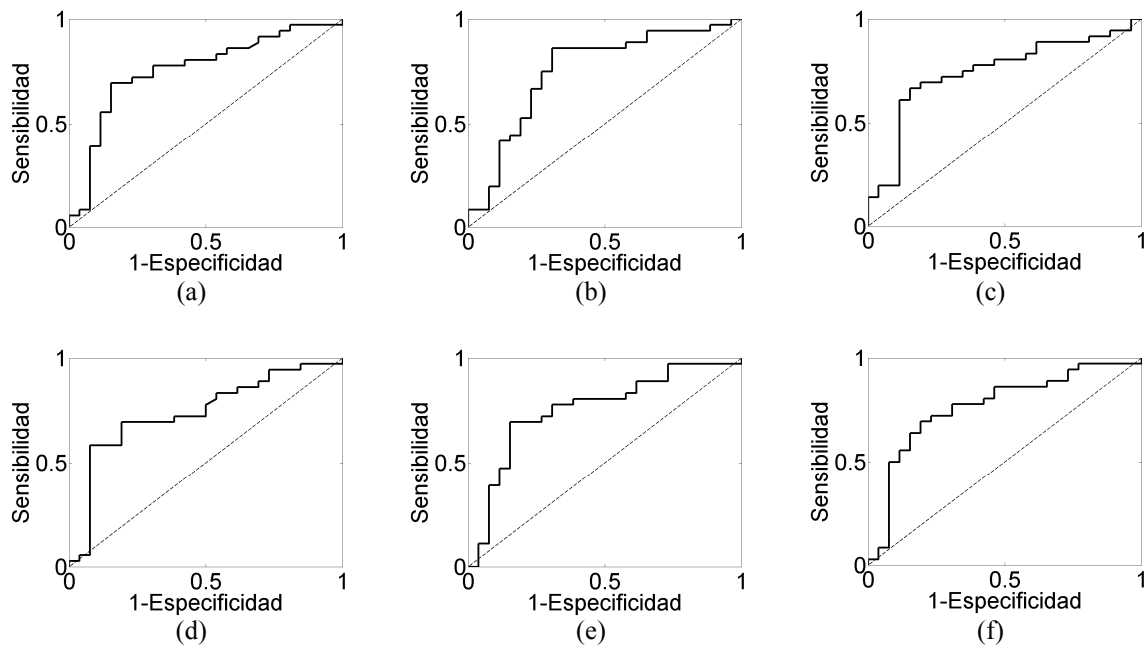


Fig. 35. Curvas ROC de las pendientes en escalas grandes (factor de escala entre 4 y 8) de la *MSE* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8611	0.5769	0.7419	0.7484
Anterior	0.8333	0.5769	0.7258	0.7244
Central	0.8611	0.6154	0.7581	0.7340
Posterior	0.8333	0.5769	0.7258	0.7521
Lateral Izq.	0.8056	0.5769	0.7097	0.7532
Lateral Dcha.	0.7778	0.5769	0.6935	0.7297

Tabla 20. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente en escalas pequeñas de la *MSE* en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.6944	0.7692	0.7258	0.7591
Anterior	0.8333	0.6538	0.7581	0.7532
Central	0.6667	0.8077	0.7258	0.7447
Posterior	0.6944	0.7692	0.7258	0.7409
Lateral Izq.	0.6667	0.8077	0.7258	0.7564
Lateral Dcha.	0.6944	0.6923	0.6935	0.7671

Tabla 21. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente en escalas grandes de la *MSE* en las 6 regiones analizadas

anterior han proporcionado los mejores resultados de precisión: 75.81%. El AROC más elevado se alcanzó en la región lateral derecha, tras analizar la pendiente de las curvas de la *MSE* para escalas grandes, tal como figura en la Tabla 21.

7.4. Medidas de predicción

7.4.1. Predicción no lineal

Para calcular la *NF* es necesario dividir la trama MEG a analizar en dos segmentos de la misma longitud, llamados conjunto de base y conjunto de predicción (Pezard *et al.* 1992). Posteriormente, se calculan los valores predichos utilizando los llamados coeficientes de predicción. En esta Tesis Doctoral se han utilizado las ecuaciones propuestas por Yunfan *et al.* (1998) y Aftanas *et al.* (1997) para calcular dichos coeficientes. El coeficiente de correlación de Pearson entre los valores observados y los predichos proporciona una medida de la bondad de la predicción (Aftanas *et al.* 1997). Cuanto mayor sea este coeficiente, más predecible es el registro MEG analizado. El coeficiente de correlación se calculó desde 1 hasta 10 muestras, es decir, desde 5.9ms hasta 59ms. A continuación, se dibujaron las curvas de predicción (coeficiente de correlación en función del tiempo de predicción). De esta forma, para

cada segmento MEG analizado obtendremos un vector de 10 componentes, correspondientes a los distintos coeficientes de predicción. Evidentemente, cuanto más tiempo pasa, más difícil es predecir una serie temporal. Por ello, estas curvas de predicción serán siempre decrecientes. Por último, se estimaron las pendientes de las rectas que mejor se ajustaban a estas curvas en el sentido de mínimos cuadrados.

La *NF* requiere que las señales a analizar sean estacionarias, al igual que ocurría con los algoritmos vistos anteriormente para estimar la *FD* de una serie temporal. Por tanto, sólo las tramas MEG de 5s que cumplieran la condición de estacionariedad han sido analizadas con la *NF*, utilizando tanto el algoritmo de Yunfan como el de Aftanas. Como ya hemos comentado, la única diferencia entre estos algoritmos es la forma en la que se calculan los coeficientes de predicción, por lo que, en principio, los resultados deberían ser muy similares.

Algoritmo de *NF* de Yunfan

La Fig. 36 muestra dos curvas de predicción, una obtenida para el grupo de EA y otra para el grupo de control, utilizando el algoritmo de Yunfan. Como puede observarse, para los tiempos de predicción más elevados (aproximadamente a partir de 40ms) la curva de los pacientes supera a la curva de los controles. Al igual que hicimos con la *MSE*, para resumir la información de esta curva en un único valor, se calcularon las pendientes de las curvas, utilizando estas para comparar a los enfermos con los controles. Como se puede observar tanto en la Tabla 22 como en la Fig. 37, las pendientes de las curvas de predicción asociadas a los pacientes con EA son mayores

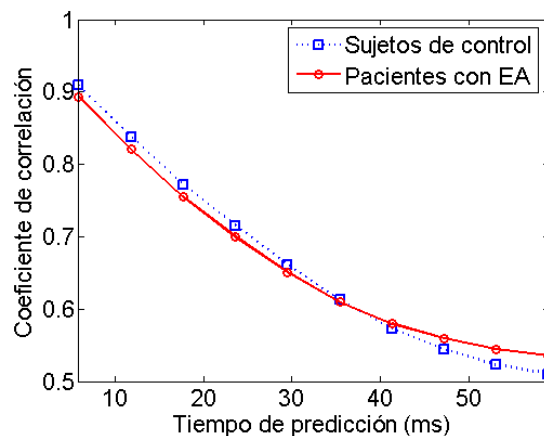


Fig. 36. Curvas de predicción medias obtenidas para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA utilizando el algoritmo de *NF* de Yunfan.

(valores absolutos más bajos) que en el grupo de control. Estos resultados indican que los coeficientes de correlación entre los valores observados y los predichos para tiempos de predicción elevados son mayores en el grupo de EA. Por tanto, los registros MEG de los pacientes con EA son más predecibles que las señales pertenecientes a los sujetos de control. Además, se encontraron diferencias significativas en todas las regiones analizadas utilizando el test de la t de Welch con corrección de Bonferroni (p -valores < 0.05).

La Fig. 38 representa los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a las pendientes de las curvas de predicción utilizando el algoritmo de NF de Yunfan. Conviene mencionar que la variabilidad en los resultados de los enfermos es ostensiblemente mayor que la de los controles, circunstancia que no resultaba tan

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	-0.0408 ± 0.0050	-0.0455 ± 0.0049	0.0033
Anterior	-0.0415 ± 0.0056	-0.0462 ± 0.0061	0.0181
Central	-0.0452 ± 0.0044	-0.0490 ± 0.0034	0.0022
Posterior	-0.0396 ± 0.0051	-0.0442 ± 0.0047	0.0034
Lateral Izq.	-0.0391 ± 0.0053	-0.0442 ± 0.0058	0.0061
Lateral Dcha.	-0.0398 ± 0.0058	-0.0448 ± 0.0056	0.0067

Tabla 22. Valores medios de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de NF de Yunfan) para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

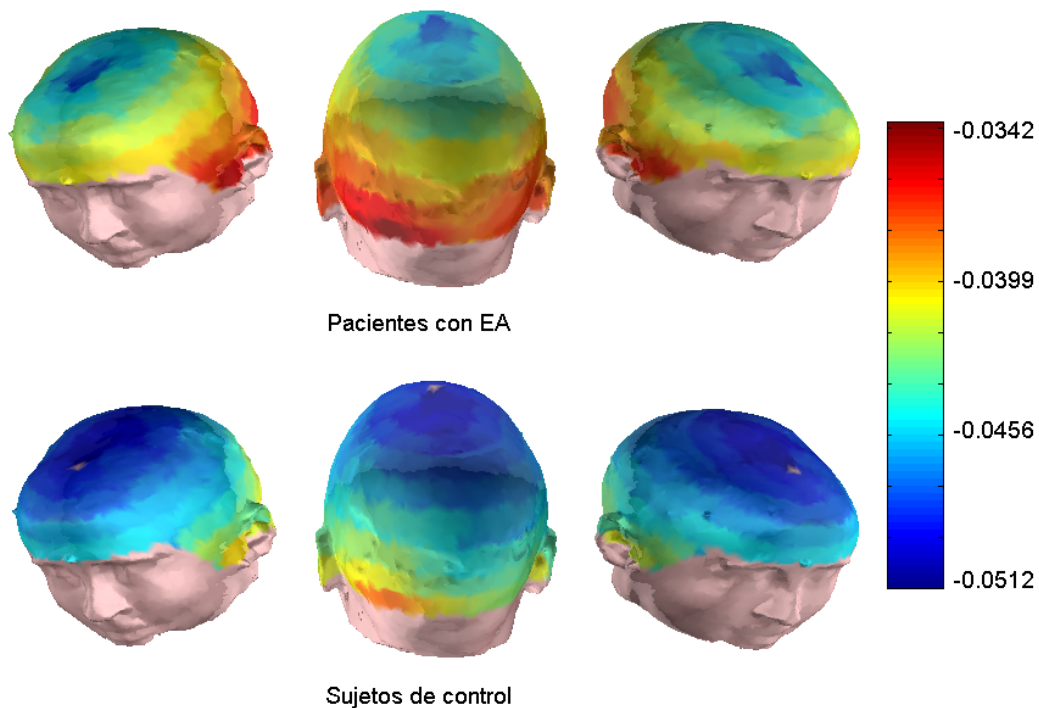


Fig. 37. Valores medios de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de NF de Yunfan) obtenidas en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

llamativa para los métodos de análisis no lineal anteriormente utilizados.

Las curvas ROC obtenidas en cada una de las regiones se muestran en la Fig. 39. Como ya se ha mencionado, una guía útil para clasificar la calidad del método diagnóstico está relacionada con el AROC. Utilizando el algoritmo de Yunfan, se ha obtenido un AROC mayor que 0.75 en todas las regiones analizadas, como refleja la

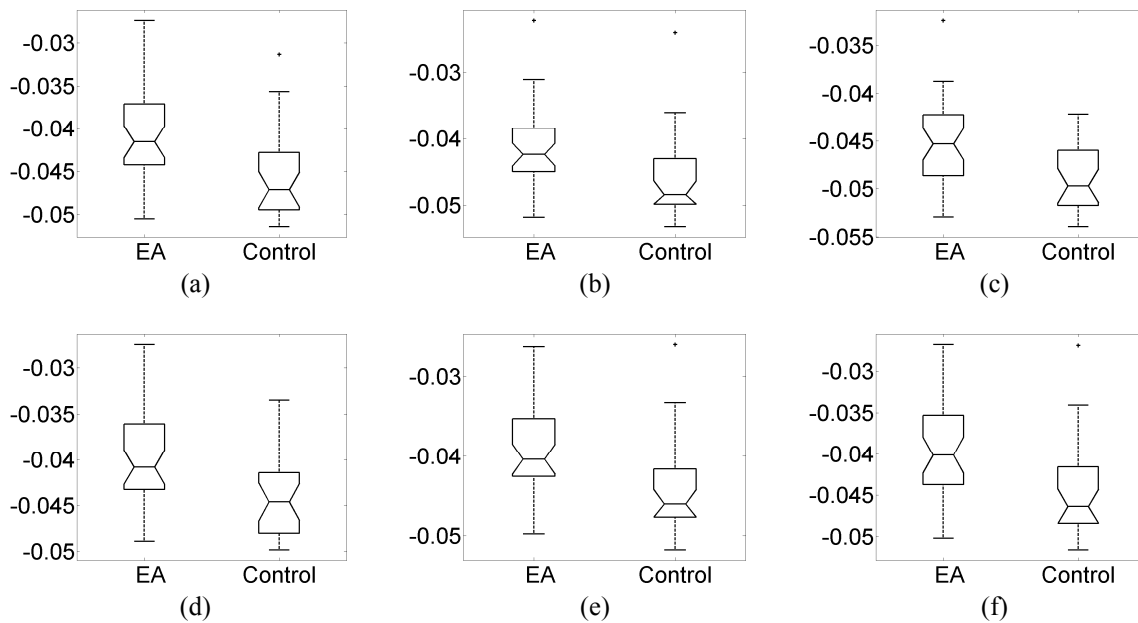


Fig. 38. Diagramas de cajas y bigotes para las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Yunfan) en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

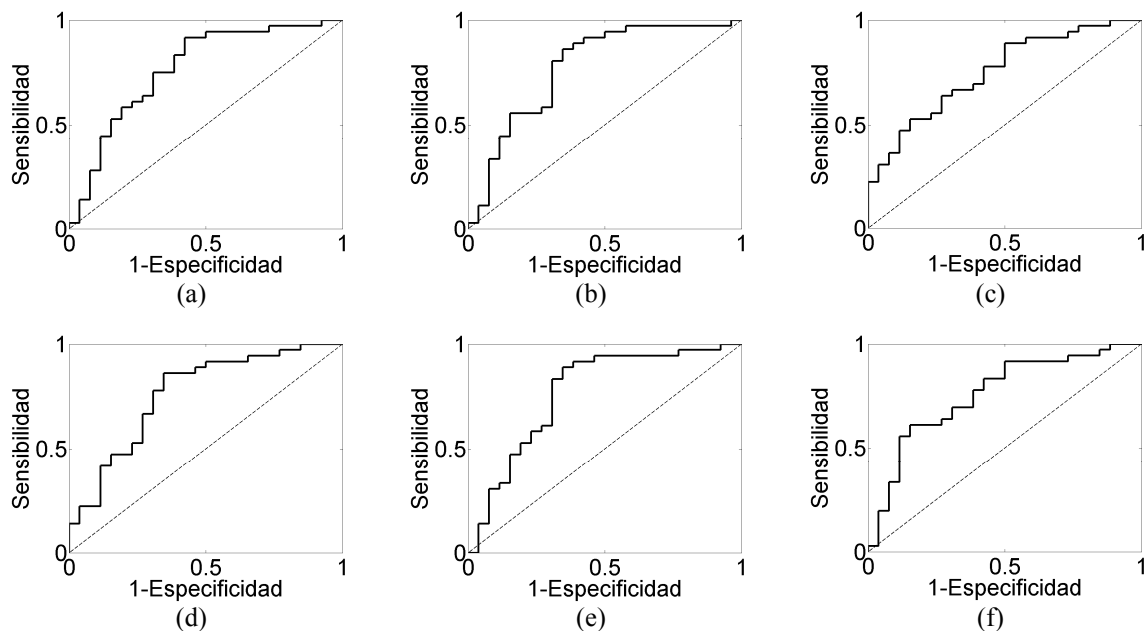


Fig. 39. Curvas ROC de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Yunfan) obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Tabla 23. Además, se obtuvo una precisión bastante elevada cuando se analizaron las pendientes promediadas sobre todos los canales MEG: 77.42% (sensibilidad del 91.67%; especificidad del 57.69%).

Algoritmo de *NF* de Aftanas

Como hemos comentado anteriormente, los algoritmos de *NF* de Yunfan y Aftanas son muy similares. Ambos se basan en el método propuesto por Sugihara y May (1990). Se diferencian únicamente en la forma en la que se calculan los coeficientes de predicción. La Fig. 40 muestra las curvas de predicción medias obtenidas con el algoritmo de Aftanas. Como puede observarse, son prácticamente idénticas a las de la Fig. 36 (algoritmo de Yunfan).

En la Tabla 24 se recogen las pendientes medias de las curvas de predicción obtenidas con el algoritmo de Aftanas. La única diferencia entre los valores medios

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.9167	0.5769	0.7742	0.7671
Anterior	0.8056	0.5769	0.7097	0.7756
Central	0.8611	0.5000	0.7097	0.7500
Posterior	0.8611	0.6538	0.7742	0.7628
Lateral Izq.	0.8333	0.6154	0.7419	0.7682
Lateral Dcha.	0.8333	0.4615	0.6774	0.7585

Tabla 23. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Yunfan) en las 6 regiones analizadas.

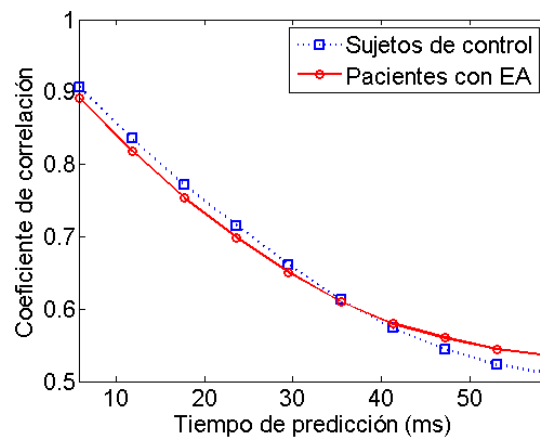


Fig. 40. Curvas de predicción medias obtenidas para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA utilizando el algoritmo de *NF* de Aftanas.

correspondientes al algoritmo de Yunfan y los mostrados en esta tabla es un ligero aumento en estos últimos. Esto indica que el algoritmo de Aftanas permite predecir los registros MEG con mayor precisión, tanto en el grupo de control como en el de Alzheimer. Además, los p -valores son también ligeramente inferiores con el método de Aftanas. Estos resultados sugieren que este algoritmo es más adecuado para discriminar entre pacientes con EA y controles. Por último, las Figuras 42 y 43, y la Tabla 25 muestran los *boxplots* en las distintas regiones, las curvas ROC y los resultados obtenidos con estas, respectivamente. De nuevo, mencionar la gran similitud en los resultados conseguidos utilizando los dos algoritmos de *NF* presentados.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	-0.0404 ± 0.0050	-0.0452 ± 0.0049	0.0027
Anterior	-0.0409 ± 0.0057	-0.0458 ± 0.0061	0.0135
Central	-0.0447 ± 0.0046	-0.0486 ± 0.0035	0.0019
Posterior	-0.0391 ± 0.0052	-0.0438 ± 0.0047	0.0029
Lateral Izq.	-0.0388 ± 0.0054	-0.0440 ± 0.0058	0.0049
Lateral Dcha.	-0.0395 ± 0.0058	-0.0446 ± 0.0056	0.0058

Tabla 24. Valores medios de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Aftanas) para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

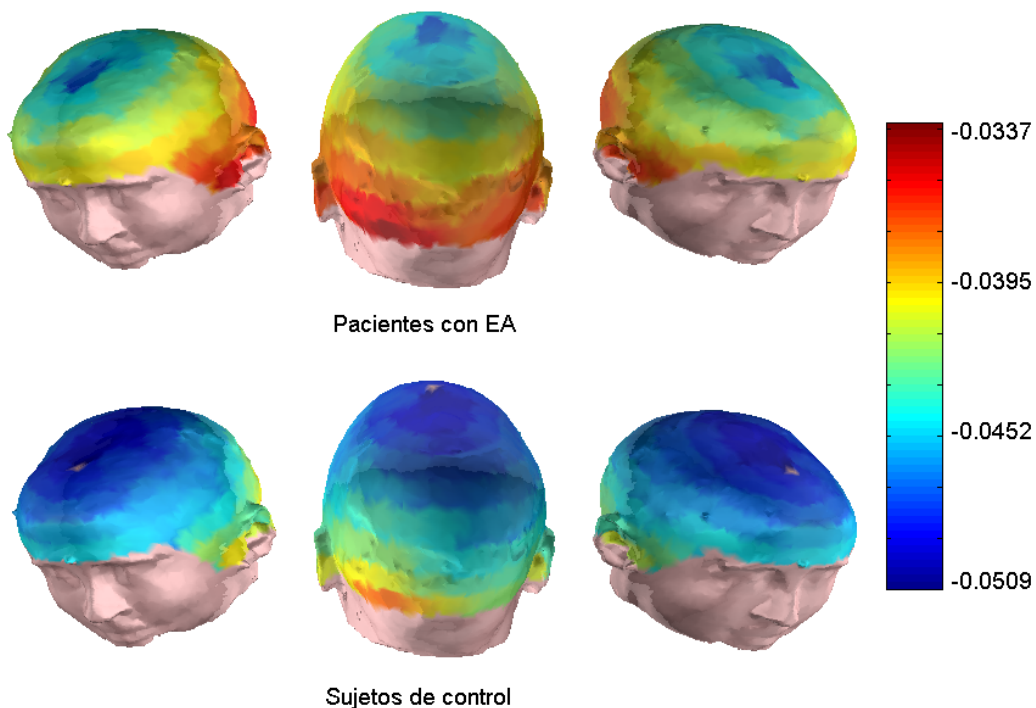


Fig. 41. Valores medios de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Aftanas) obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

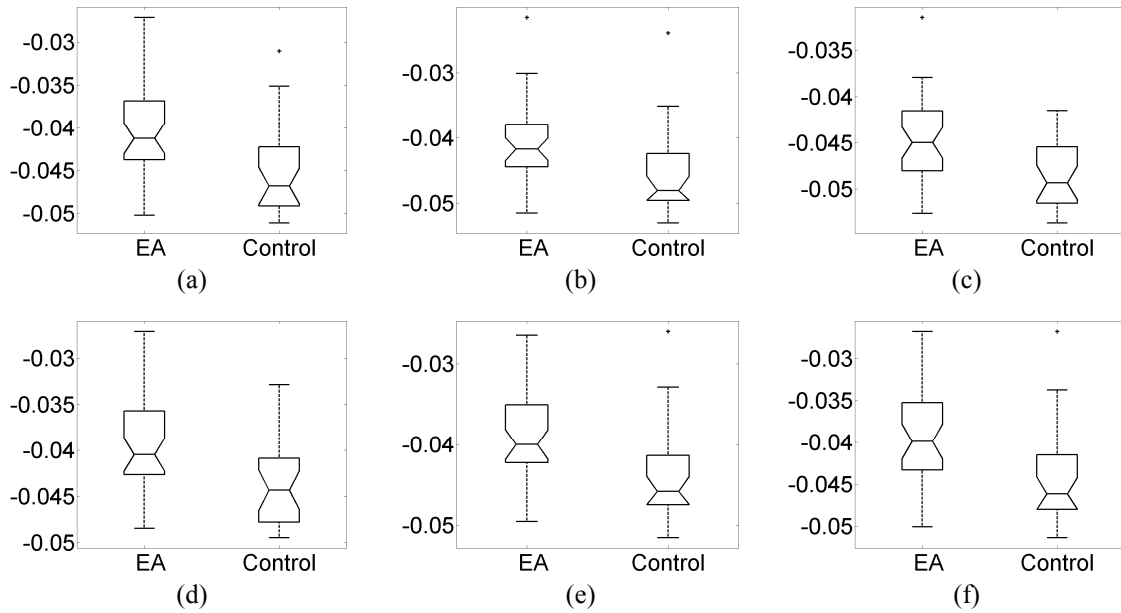


Fig. 42. Diagramas de cajas y bigotes para las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Aftanas) en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

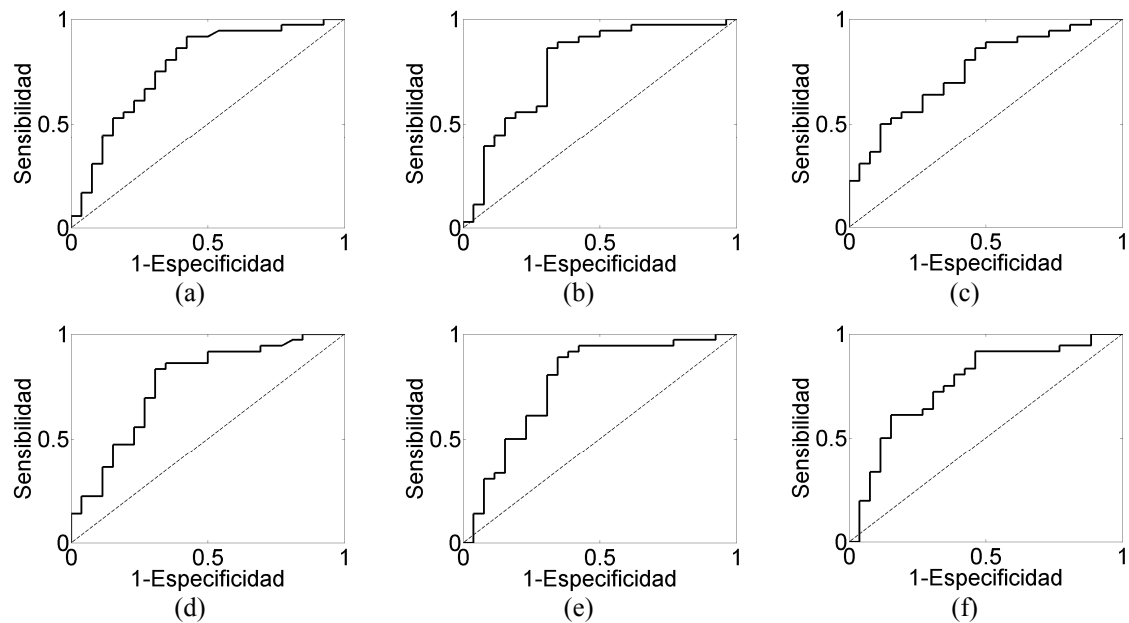


Fig. 43. Curvas ROC de las pendientes de las curvas de predicción (algoritmo de *NF* de Aftanas) obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8611	0.5769	0.7419	0.7719
Anterior	0.8611	0.6538	0.7742	0.7788
Central	0.8056	0.5000	0.6774	0.7543
Posterior	0.8333	0.6538	0.7581	0.7623
Lateral Izq.	0.8611	0.5769	0.7419	0.7692
Lateral Dcha.	0.8889	0.5000	0.7258	0.7607

Tabla 25. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente de las curvas de predicción (algoritmo de Aftanas) en las 6 regiones analizadas.

7.4.2. Auto información mutua

Podemos definir la *AMI* como la *MI* entre dos medidas tomadas de una misma serie X separadas por un intervalo temporal τ . La *AMI* estima hasta qué punto es posible predecir la serie retardada X_τ , a partir del conocimiento de X . Por tanto, proporciona un valor de predicción media de las muestras futuras de una señal a partir de las anteriores.

La principal dificultad que plantea calcular la *AMI* a partir de señales reales consiste en estimar adecuadamente las densidades de probabilidad a partir de los histogramas de los datos. Cuando se emplean pocas particiones en los histogramas es posible estimar de manera más precisa la probabilidad en cada una, pero se sub-estima la *AMI*. Por el contrario, el uso de particiones más pequeñas produce fluctuaciones debido a la estructura en escalas pequeñas de la función de densidad de probabilidad conjunta, lo que sobre-estima la *AMI* (Fraser & Swinney 1986). Se han empleado 64 particiones, ya que esta elección ofreció estimaciones estables de la misma en estudios previos (Gómez *et al.* 2007a; Jeong *et al.* 2001b). Además, se ha calculado la *AMI* variando τ entre 0 y 0.5s. Este rango es suficientemente amplio como para reflejar las posibles diferencias en la *AMI* entre sujetos de control y pacientes con la EA (Gómez *et al.* 2007a; Jeong *et al.* 2001b). El cálculo de la *AMI* en función de τ proporciona unas secuencias con información relevante acerca de la dinámica cerebral. En la Fig. 44 se representan los perfiles medios de la *AMI*. Como puede observarse, la curva correspondiente a los sujetos de control decrece más rápidamente que la de los enfermos. Para poder comparar los resultados de un grupo y otro, es necesario reducir la información contenida en estas series a un valor numérico. Para ello, se ha calculado la pendiente o tasa de descenso de la *AMI* entre $\tau = 0$ y el primer mínimo local. Estudios

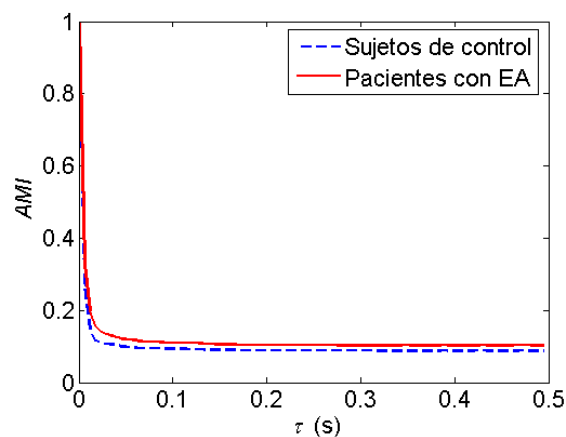


Fig. 44. Perfiles medios de la *AMI* para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

previos sugieren que la pendiente con la que la *AMI* desciende conforme τ crece está correlacionada con la entropía (Palus 1996a; Pompe 1993).

La Tabla 26 resume los valores de la tasa de descenso de la *AMI* (media \pm SD) utilizando 64 particiones para construir los histogramas. Dicha tabla y la Fig. 45 muestran que los perfiles de la *AMI* decrecen más rápidamente en el grupo de control que en grupo de EA. Aplicando la prueba de la *t* de Welch se ha podido comprobar que las diferencias entre los valores medios de la tasa de descenso de ambas poblaciones son estadísticamente relevantes en todas las regiones analizadas (*p*-valores < 0.05). Dada la relación existen entre la tasa de descenso de la *AMI* y la entropía, nuestros resultados sugieren que los registros MEG pertenecientes a pacientes con EA están asociados con valores inferiores de entropía.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	-0.1188 \pm 0.0542	-0.1760 \pm 0.0681	0.0054
Anterior	-0.0977 \pm 0.0571	-0.1578 \pm 0.0735	0.0067
Central	-0.1562 \pm 0.0770	-0.2234 \pm 0.0774	0.0080
Posterior	-0.1142 \pm 0.0487	-0.1617 \pm 0.0664	0.0205
Lateral Izq.	-0.1046 \pm 0.0490	-0.1622 \pm 0.0712	0.0057
Lateral Dcha.	-0.1161 \pm 0.0566	-0.1727 \pm 0.0673	0.0063

Tabla 26. Valores medios de la tasa de descenso de la *AMI* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

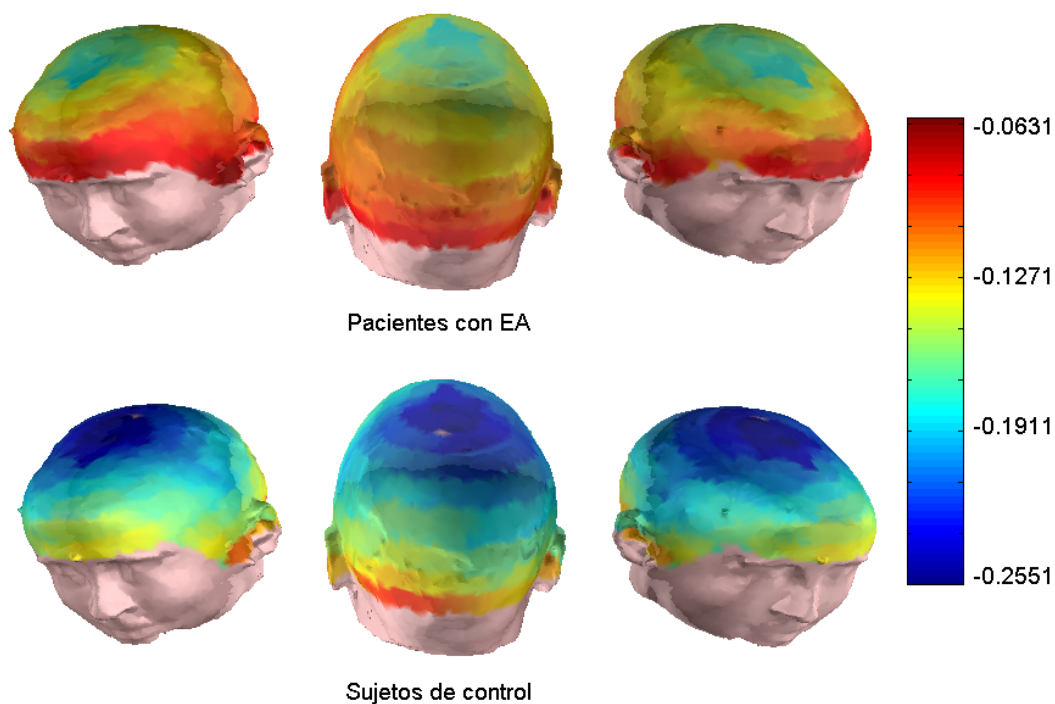


Fig. 45. Valores medios de la tasa de descenso de la *AMI* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

Los *boxplots* y las curvas ROC correspondientes a los resultados de la *AMI* se muestran en las Figuras 46 y 47, respectivamente. A pesar de haber encontrado diferencias significativas en todas las regiones de interés, los valores de precisión y de AROC obtenidos utilizando las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera no son demasiado elevados, como puede verse en la Tabla 27. En la zona anterior se alcanzó la mayor precisión del 75.81%, mientras que el AROC más elevado (0.75) se obtuvo cuando se promediaron los resultados obtenidos en todos los canales MEG.

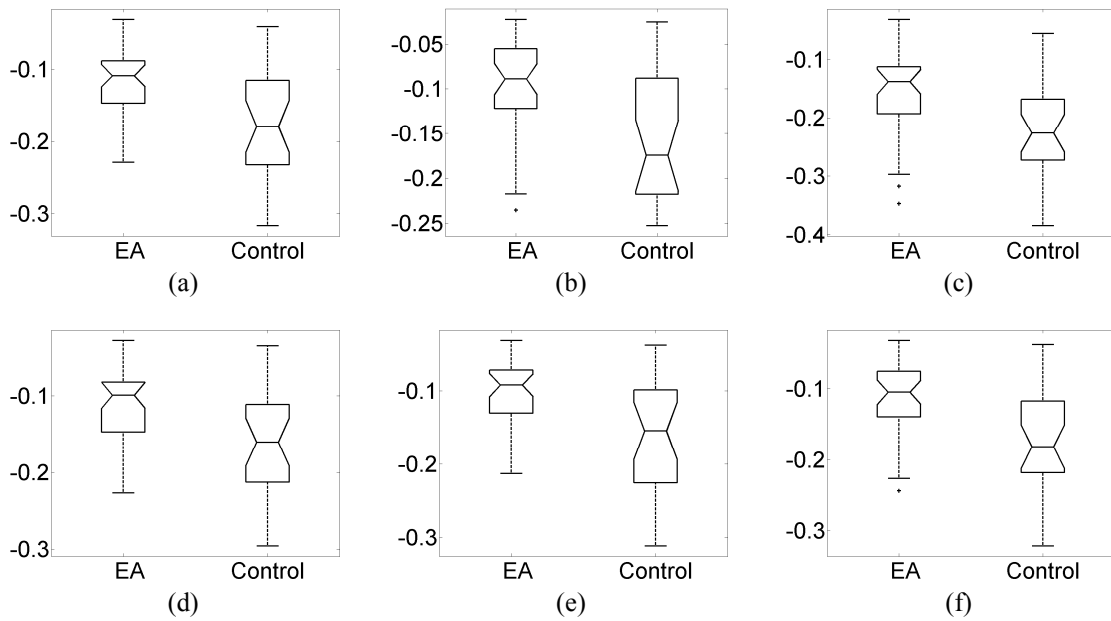


Fig. 46. Diagramas de cajas y bigotes para la tasa de descenso de la *AMI* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

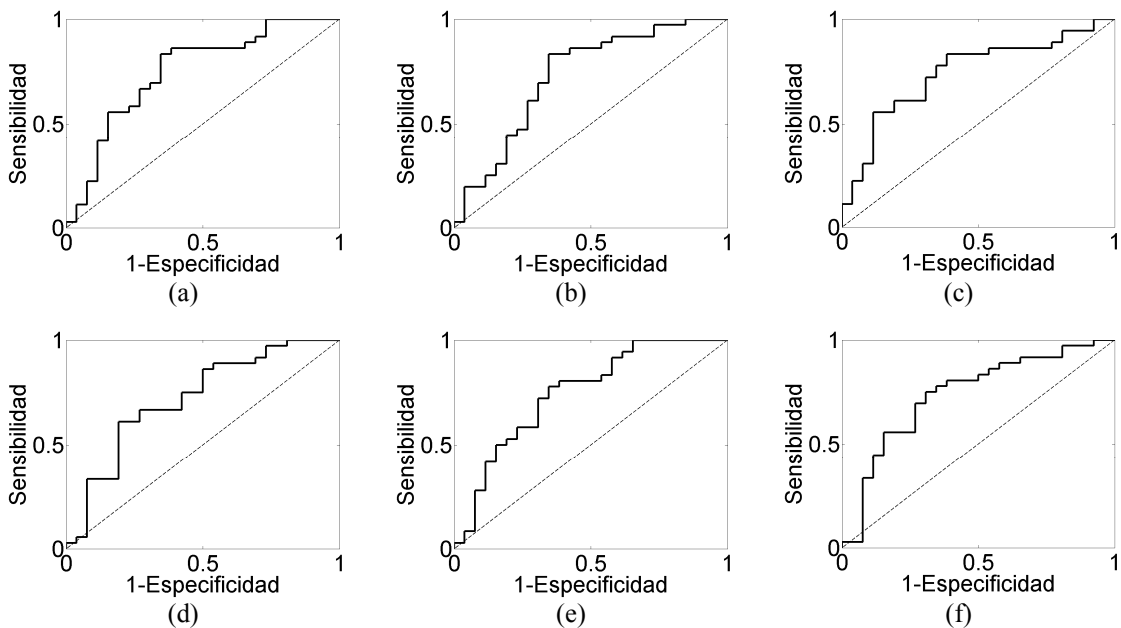


Fig. 47. Curvas ROC de la tasa de descenso de la *AMI* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.8056	0.6154	0.7258	0.7500
Anterior	0.8333	0.6538	0.7581	0.7276
Central	0.7778	0.6154	0.7097	0.7425
Posterior	0.6111	0.4615	0.5484	0.7212
Lateral Izq.	0.7222	0.3462	0.5645	0.7468
Lateral Dcha.	0.6944	0.6154	0.6613	0.7382

Tabla 27. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con las pendientes de la *AMI* en las 6 regiones analizadas.

7.5. Métodos de análisis de correlaciones de largo alcance

7.5.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencias

El *DFA* permite detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en una serie temporal. Permite eliminar las tendencias locales en una señal, proporcionando información acerca de las variaciones a largo plazo y de las relaciones de escala existentes en ella (Heneghan & McDarby 2000). El *DFA* se ha aplicado sobre segmentos MEG de 848 muestras (5s). Para realizar el *DFA* es necesario dividir dichos segmentos en ventanas con un determinado número de muestras. Se han empleado ventanas de un tamaño comprendido entre $k = 3$ y $k = 84$. El límite superior se ha elegido para así poder tener siempre, al menos, 10 fragmentos para realizar el *DFA* (Hu *et al.* 2001).

El estudio de la dependencia de $F(k)$, que representa la fluctuación media de la serie temporal en la que se han eliminado las tendencias lineales, respecto al tamaño de ventana k es la esencia del *DFA*. Si existe una relación $F(k) \propto k^\alpha$, el exponente α es un indicador de la naturaleza de las fluctuaciones presentes en la señal. Estudios previos indican que el *DFA* correspondiente a registros cerebrales presenta dos regiones de escalado claramente diferenciadas, con una pendiente distinta en cada una de ellas (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002). La Fig. 48 muestra los valores medios de $F(k)$ frente a k en una doble escala logarítmica para los grupos de control y de Alzheimer. En esta figura se puede observar la presencia de dos regiones de escalado, con diferentes pendientes, que llamaremos α_1 y α_2 . Para calcular los valores de α_1 , se calcularon las pendientes de las rectas que mejor se ajustaban a estas curvas en el sentido de mínimos cuadrados para valores de k comprendidos entre 3 y 7. Las pendientes en la segunda región de escalado se calcularon para $14 < k < 73$. Rangos

similares a estos resultaron adecuados para caracterizar las pendientes de las dos regiones en un estudio previo (Abásolo *et al.* 2008b).

En las Tablas 28 y 29 se resumen los valores de α_1 y α_2 para los sujetos de control y para los pacientes con EA. Podemos observar que los valores medios de α_1 son muy similares en los dos grupos. Aplicando la prueba de Welch hemos podido comprobar que no existen diferencias significativas entre ambas poblaciones. Por el contrario, el exponente α_2 es significativamente menor en el grupo de control que en el de pacientes con EA en todas las regiones (p -valores < 0.05 ; test de la t de Welch con corrección de Bonferroni).

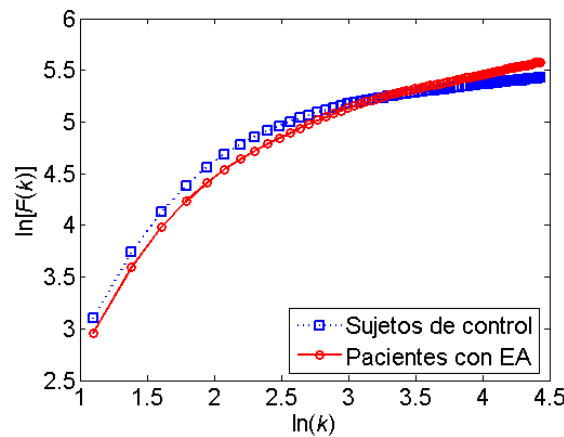


Fig. 48. Representación logarítmica de los valores medios de $F(k)$ frente a k (DFA) para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	1.6988 \pm 0.0617	1.7067 \pm 0.0611	NS
Anterior	1.6704 \pm 0.0637	1.6885 \pm 0.0695	NS
Central	1.6570 \pm 0.0643	1.6738 \pm 0.0666	NS
Posterior	1.7166 \pm 0.0651	1.7197 \pm 0.0629	NS
Lateral Izq.	1.7197 \pm 0.0681	1.7215 \pm 0.0627	NS
Lateral Dcha.	1.7101 \pm 0.0692	1.7159 \pm 0.0595	NS

Tabla 28. Valores medios de la pendiente α_1 del DFA para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.2332 \pm 0.0904	0.1553 \pm 0.0688	0.0018
Anterior	0.2617 \pm 0.1100	0.1728 \pm 0.0807	0.0031
Central	0.1937 \pm 0.0877	0.1248 \pm 0.0497	0.0014
Posterior	0.2258 \pm 0.0855	0.1553 \pm 0.0700	0.0044
Lateral Izq.	0.2516 \pm 0.0936	0.1685 \pm 0.0802	0.0025
Lateral Dcha.	0.2414 \pm 0.0987	0.1596 \pm 0.0810	0.0042

Tabla 29. Valores medios de la pendiente α_2 del DFA para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Las Figuras 49 y 50 muestran los valores de estos exponentes en toda la superficie del cuero cabelludo. De nuevo se puede constatar gráficamente que los valores de α_1 son muy similares en los controles y en los pacientes, mientras que α_2 toma valores mucho más bajos en el grupo de control.

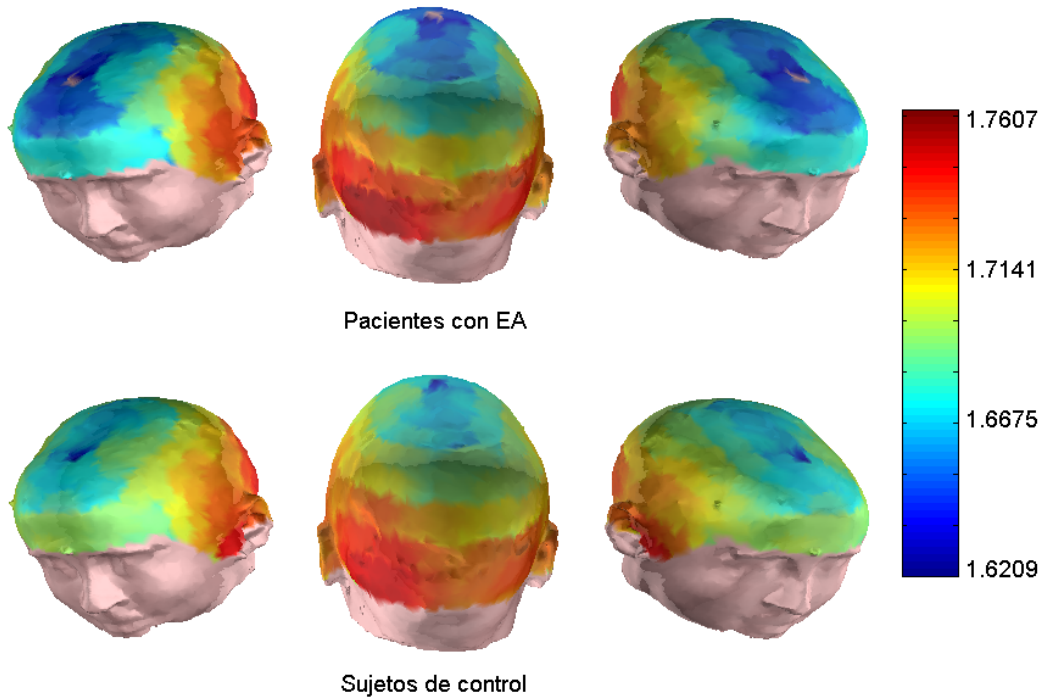


Fig. 49. Valores medios de la pendiente α_1 del *DFA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

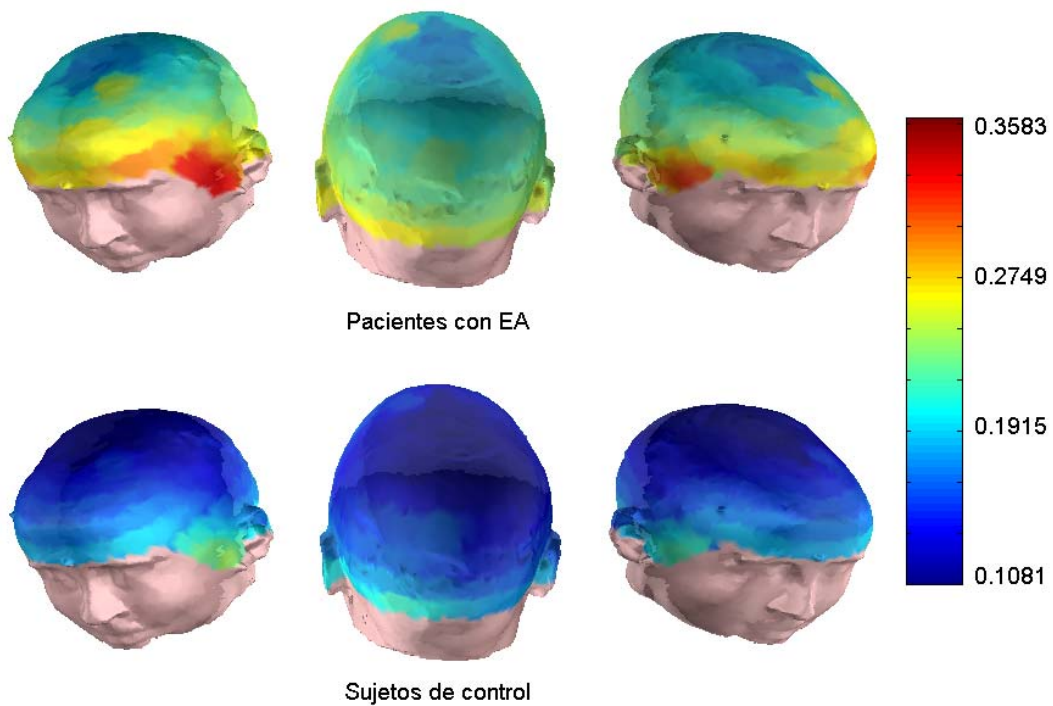


Fig. 50. Valores medios de la pendiente α_2 del *DFA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

Las Figuras 51 y 52 representan los *boxplots* correspondientes a los exponentes α_1 y α_2 , respectivamente. En estas figuras puede observarse claramente que las muescas de las cajas permiten ver gráficamente la existencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones. Las muescas se superponen en la Fig. 51 (correspondiente a α_1), pero no lo hacen en la Fig. 52, ya que los valores de α_2 eran significativamente mayores en el grupo de pacientes con EA.

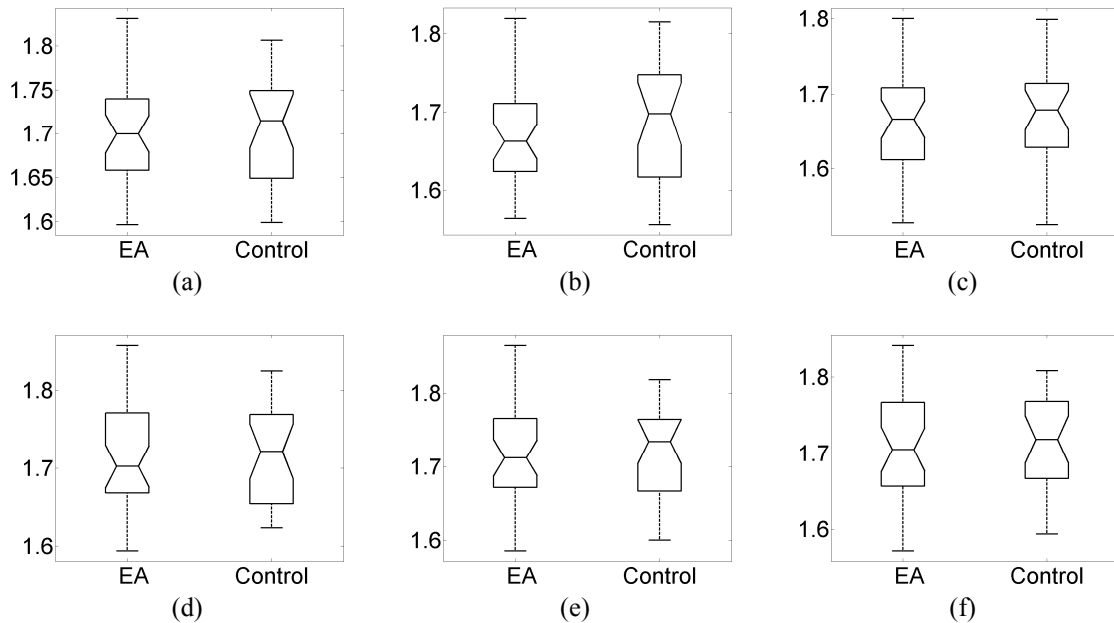


Fig. 51. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_1 del *DFA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

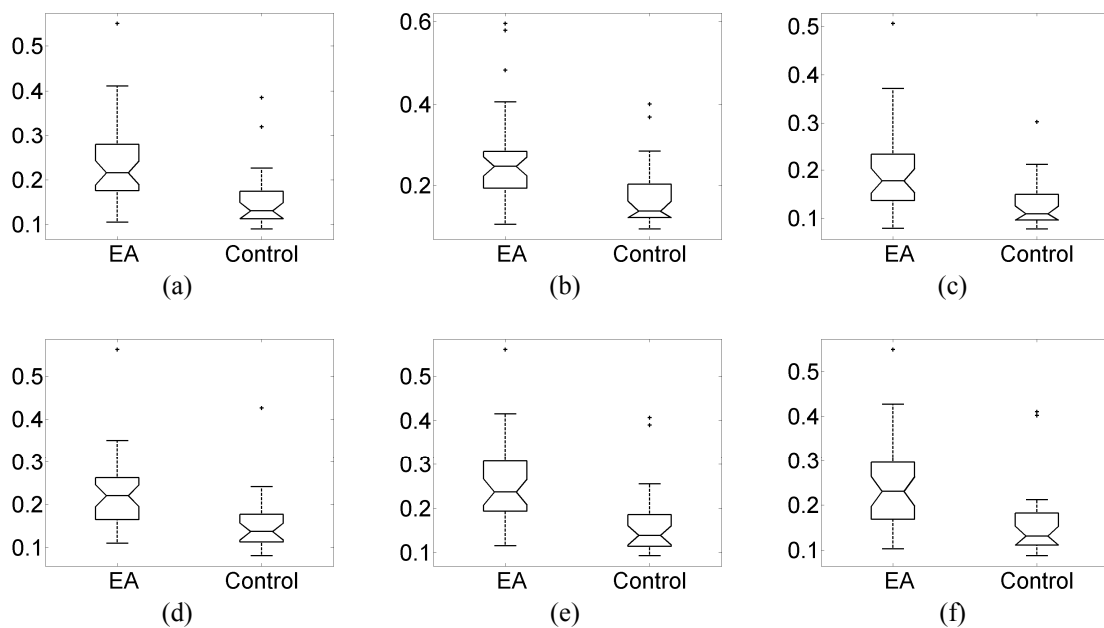


Fig. 52. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_2 del *DFA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

En las Figuras 53 y 54 se muestran las curvas ROC correspondientes a las pendientes de las dos regiones de escalado presentes en el *DFA*. El AROC es muy pequeña (próxima a 0.5) en todas las regiones cuando se analiza el exponente α_1 . Por el contrario, los valores de AROC correspondientes a α_2 son bastante elevados. En las Tablas 30 y 31 se puede constatar la gran diferencia que hay en los valores de AROC entre α_1 y α_2 . El AROC está próximo a 0.5 al analizar la primera región de escalado, no

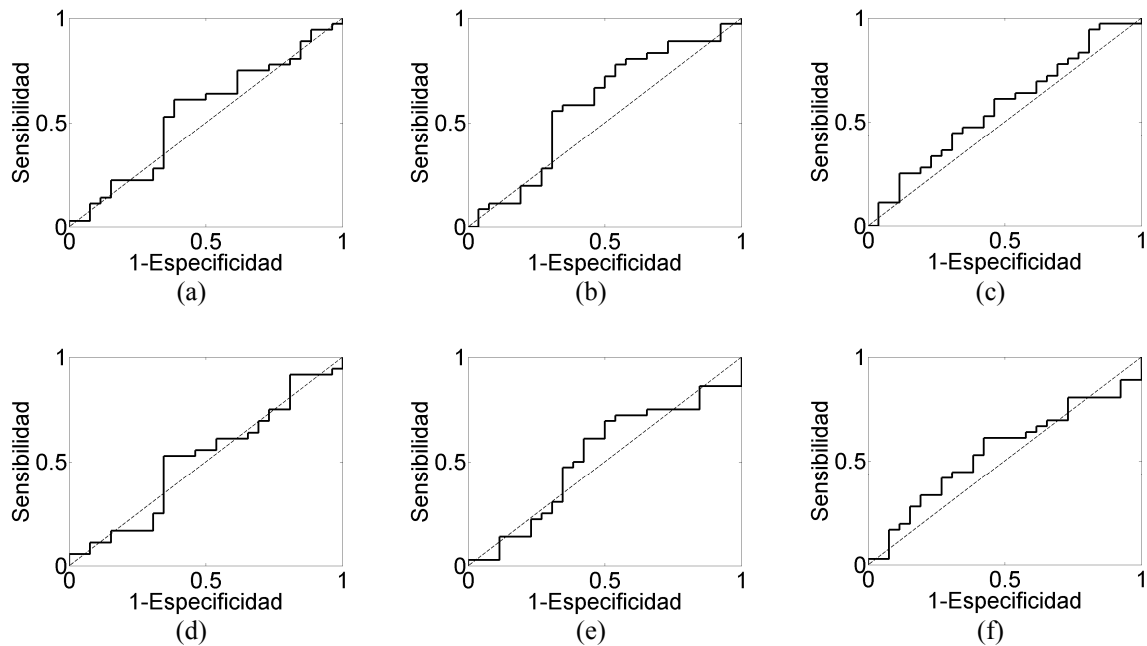


Fig. 53. Curvas ROC de la pendiente α_1 del *DFA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

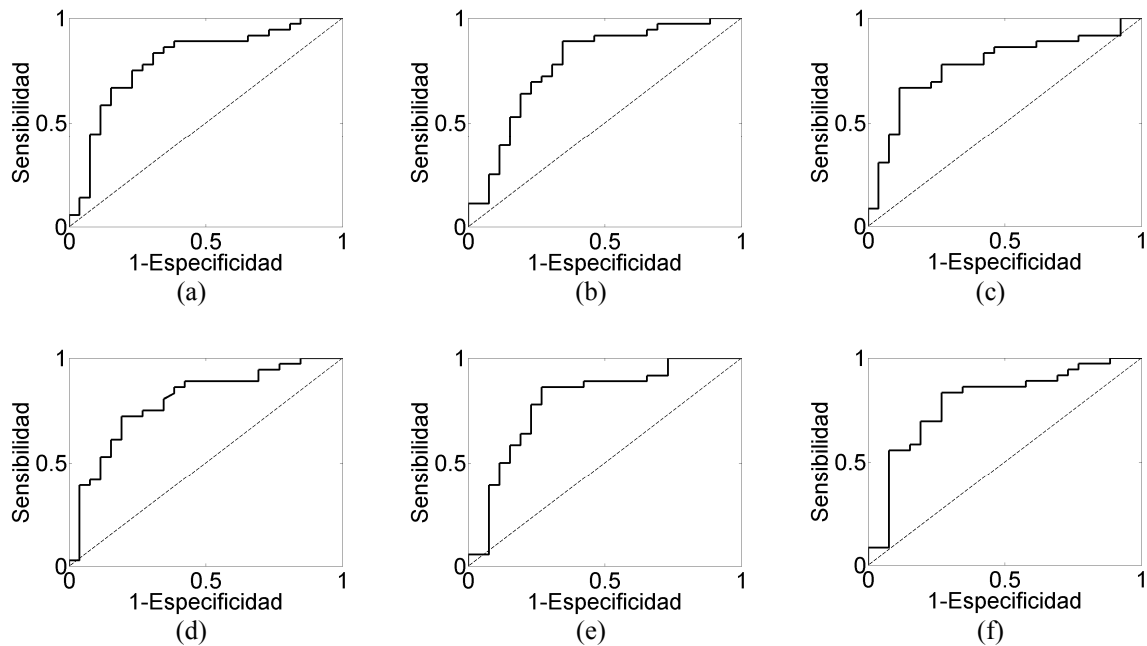


Fig. 54. Curvas ROC de la pendiente α_2 del *DFA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5833	0.6154	0.5968	0.5427
Anterior	0.7222	0.4231	0.5968	0.5855
Central	0.9444	0.1538	0.6129	0.5684
Posterior	0.9167	0.1923	0.6129	0.5098
Lateral Izq.	0.6111	0.4615	0.5484	0.5180
Lateral Dcha.	0.5833	0.5385	0.5645	0.5438

Tabla 30. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_1 del *DFA* en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7500	0.6154	0.6935	0.7959
Anterior	0.8889	0.6154	0.7742	0.7799
Central	0.6667	0.7308	0.6935	0.7746
Posterior	0.6944	0.5769	0.6452	0.7943
Lateral Izq.	0.8611	0.7308	0.8065	0.7927
Lateral Dcha.	0.8056	0.7308	0.7742	0.7895

Tabla 31. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_2 del *DFA* en las 6 regiones analizadas.

superando en ninguna de las regiones un valor de 0.6. Sin embargo, la Tabla 30 muestra valores mucho más elevados, próximos a 0.8 en todos los casos. En cuanto a la precisión, ocurre lo mismo: precisión máxima del 61.29% con α_1 (zonas central y posterior) y de 80.65% con α_2 (región lateral izquierda).

7.5.2. Análisis de media móvil sin tendencias

El *DMA* es una mejora del método *DFA* (Alessio *et al.* 2002; Carbone *et al.* 2004). La principal diferencia entre estos dos métodos es que el *DMA* no requiere que las señales sean divididas en ventanas no solapadas, sino que resta a la serie temporal una función continua llamada media móvil. Las 4 versiones del *DMA* vistas en el apartado 6.5.2 se han aplicado sobre tramas MEG de 5s de longitud. Para realizar el *DFA* se han empleado ventanas de tamaño n , comprendido entre 2 y 84 muestras. Al igual que en el caso del *DFA*, el límite superior de $n = 84$ permite tener siempre, al menos, 10 fragmentos para realizar el análisis.

El *DMA* se basa en el estudio de la dependencia de $F(n)$ respecto a n . Por ello, para cada una de las versiones de *DMA* (*BDMA*, *CDMA*, *WBDMA* y *WCDMA*) se analizarán las pendientes de las diferentes regiones en las que la curva $\ln[F(n)]$ vs. $\ln(n)$ exhibe un comportamiento lineal.

Análisis de media móvil hacia atrás (*BDMA*)

En el *BDMA*, la media móvil hacia atrás se calcula teniendo en cuenta únicamente las muestras previas, es decir, el operador media móvil es causal. En la Fig. 55 se representan los resultados medios al realizar el *BDMA* sobre los sujetos de control y los pacientes con EA. Al igual que ocurría con el *DFA*, aparecen dos regiones de escalado, si bien no existe un cambio tan brusco como ocurría con el método anterior. De nuevo, la pendiente obtenida para valores de n entre 2 y 7 la denominaremos α_1 , mientras que los valores de pendiente para $14 < n < 73$ se denotarán por α_2 . En las Tablas 32 y 33 se detallan los valores medios de α_1 y α_2 en cada uno de los grupos. Al contrario de lo que ocurría con el *DFA*, las diferencias más significativas ente sujetos de

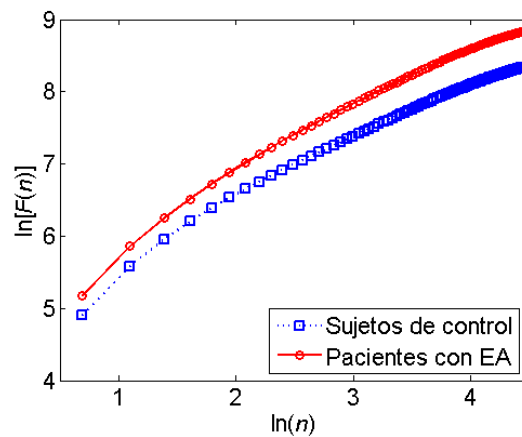


Fig. 55. Representación logarítmica de los valores medios de $F(n)$ frente a n (*BDMA*) para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	1.2947 \pm 0.0497	1.2329 \pm 0.0592	0.0004
Anterior	1.3101 \pm 0.0476	1.2425 \pm 0.0668	0.0004
Central	1.2614 \pm 0.0669	1.1937 \pm 0.0659	0.0013
Posterior	1.2963 \pm 0.0463	1.2409 \pm 0.0527	0.0005
Lateral Izq.	1.3084 \pm 0.0454	1.2467 \pm 0.0630	0.0007
Lateral Dcha.	1.3002 \pm 0.0516	1.2396 \pm 0.0616	0.0010

Tabla 32. Valores medios de la pendiente α_1 del *BDMA* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.6356 \pm 0.0898	0.5970 \pm 0.1058	NS
Anterior	0.7018 \pm 0.0813	0.6273 \pm 0.1035	0.0227
Central	0.6255 \pm 0.1069	0.5781 \pm 0.1111	NS
Posterior	0.6057 \pm 0.1077	0.5754 \pm 0.1278	NS
Lateral Izq.	0.6385 \pm 0.0952	0.6058 \pm 0.1116	NS
Lateral Dcha.	0.6383 \pm 0.0833	0.6107 \pm 0.1038	NS

Tabla 33. Valores medios de la pendiente α_2 del *BDMA* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

control y pacientes con EA aparecen en la primera región de escalado (p -valores menores que 0.05 en todas las regiones). Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos también fueron significativas en la zona anterior utilizando α_2 . En las Figuras 56 y 57 pueden observarse gráficamente los valores medios de ambos exponentes en toda la superficie del cuero cabelludo.

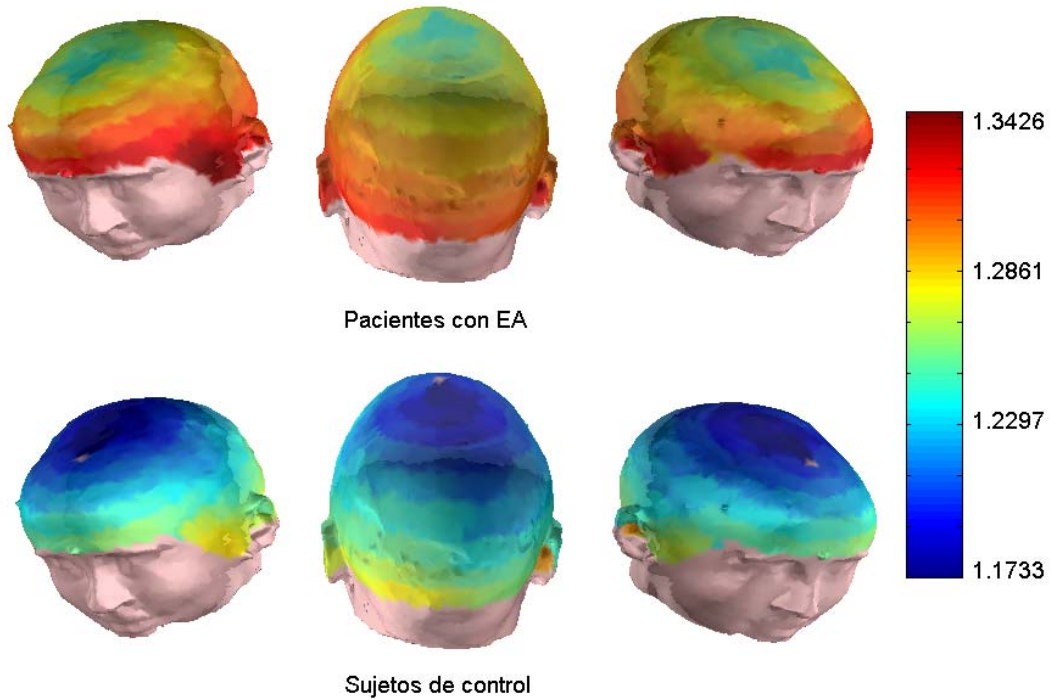


Fig. 56. Valores medios de la pendiente α_1 del *BDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

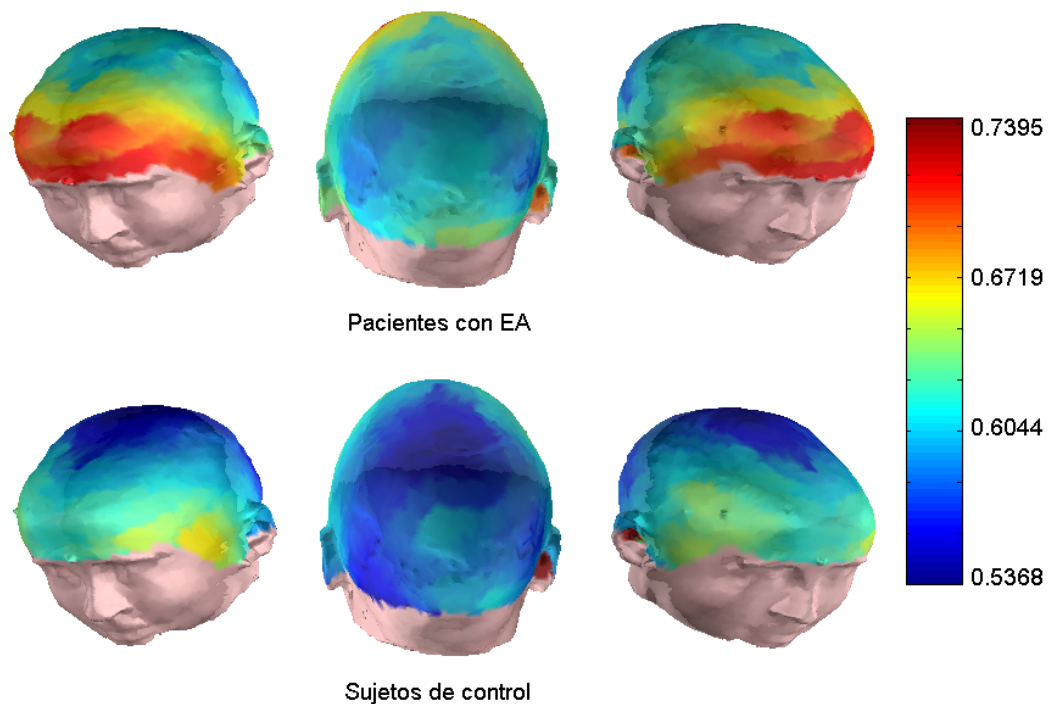


Fig. 57. Valores medios de la pendiente α_2 del *BDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

En las Figuras 58 y 59 se representan los diagramas de cajas y bigotes obtenidos tras analizar las pendientes en las dos regiones de escalado presentes en el *BDMA*. Cabe destacar la gran diferencia que existe entre los *boxplots* de una figura y de otra. Mientras que en la Fig. 58 las muescas de las cajas no se superponen en ninguna de las regiones, esta característica sólo se la repite en la Fig. 59(b), correspondiente a los resultados con α_2 en la región anterior.

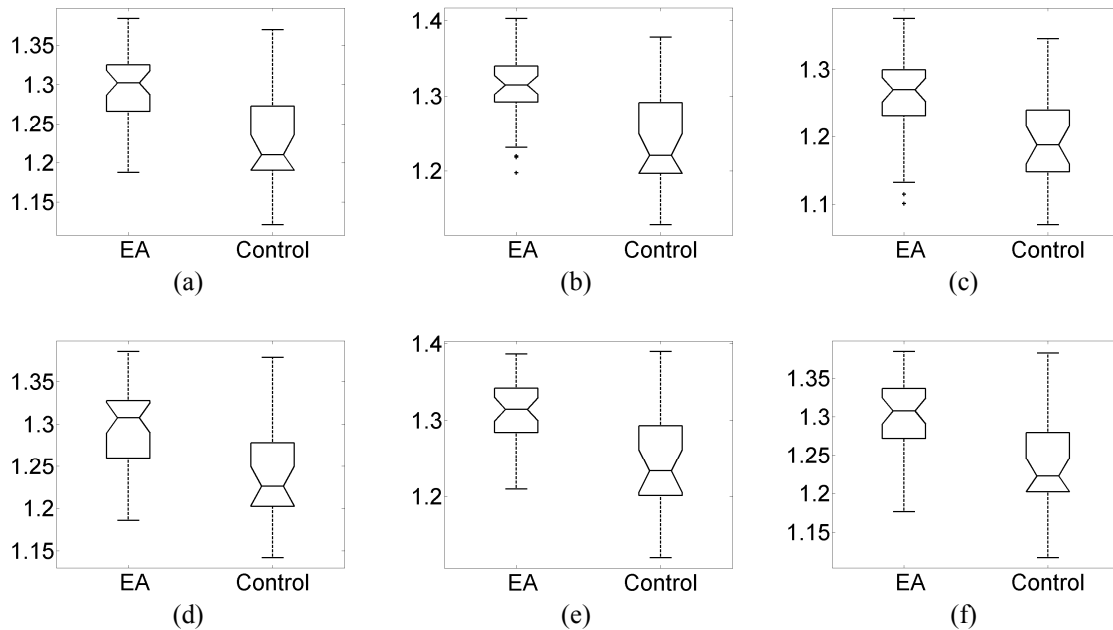


Fig. 58. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_1 del *BDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

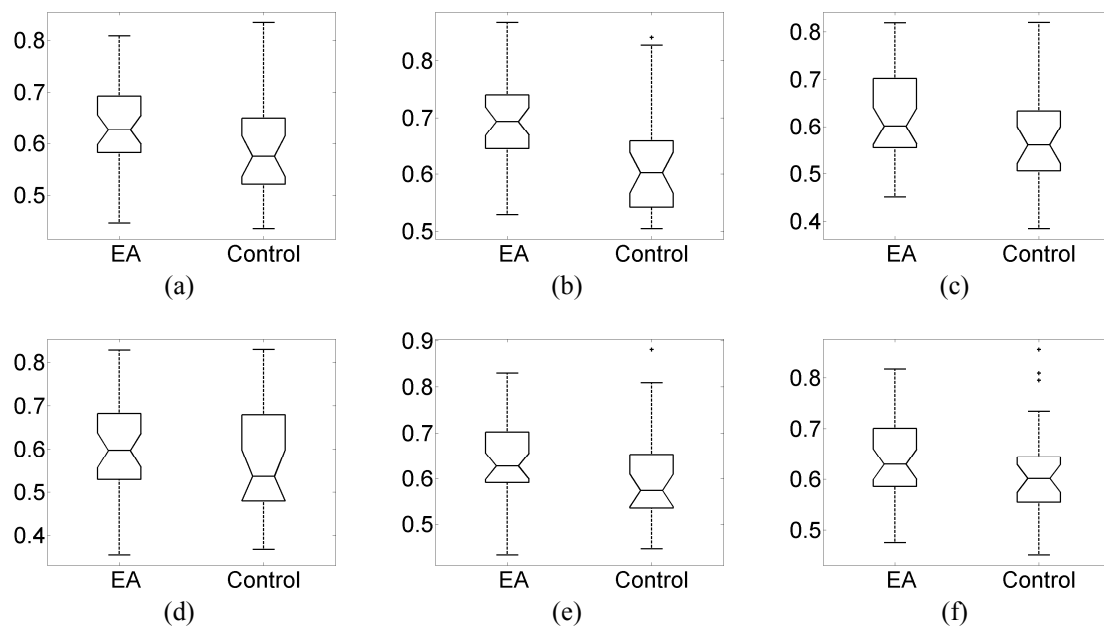


Fig. 59. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_2 del *BDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Por último, las Figuras 60 y 61 muestran las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera obtenidas tras analizar los resultados del *BDMA* en las dos regiones de escalado. Con α_1 , la mayor precisión se obtuvo en las regiones central y posterior (77.42%), tal como queda reflejado en la Tabla 34. En la segunda región, el valor más elevado de precisión se alcanzó en la zona anterior: 69.35%, con un AROC asociada de 0.7404 (ver Tabla 35).

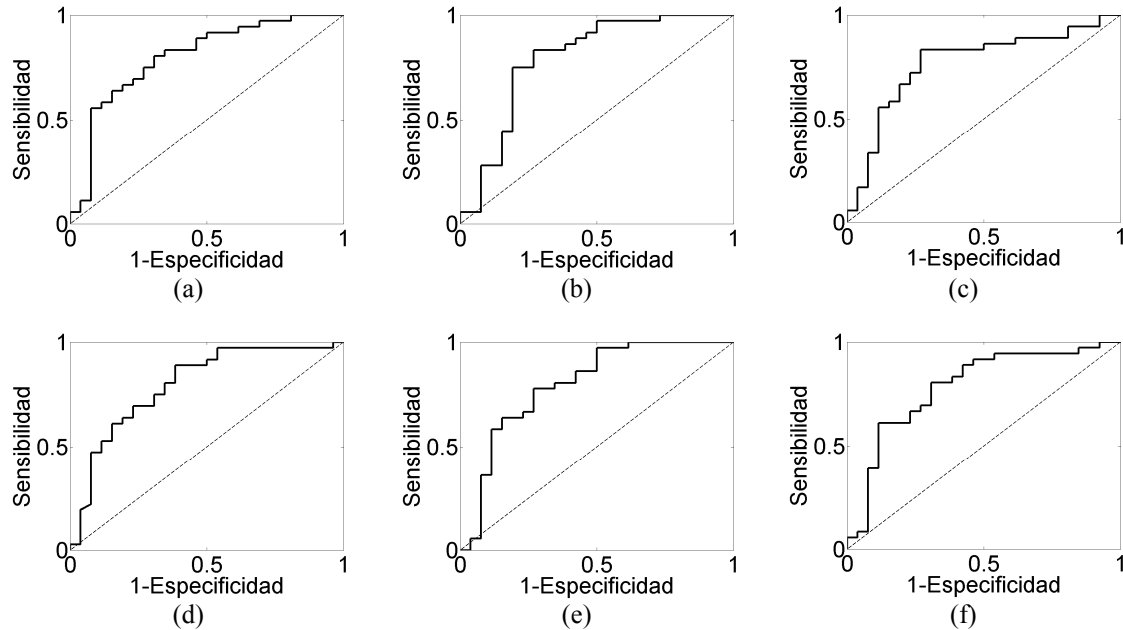


Fig. 60. Curvas ROC de la pendiente α_1 del *BDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

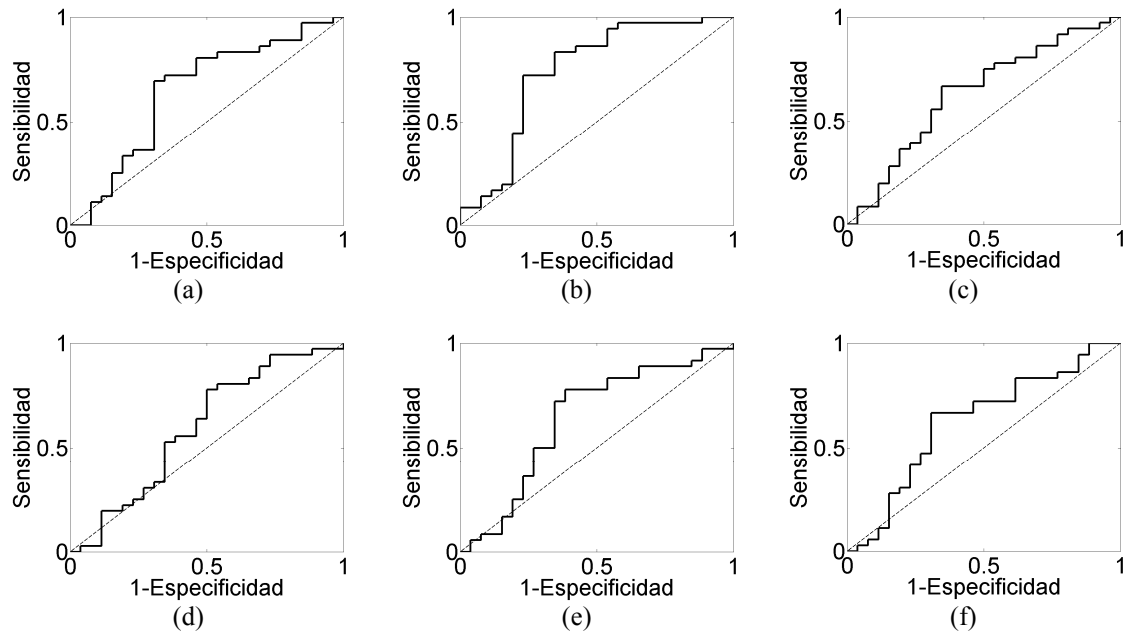


Fig. 61. Curvas ROC de la pendiente α_2 del *BDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7500	0.6538	0.7097	0.8002
Anterior	0.7500	0.6923	0.7258	0.7927
Central	0.8333	0.6923	0.7742	0.7671
Posterior	0.8889	0.6154	0.7742	0.7965
Lateral Izq.	0.7778	0.5000	0.6613	0.7981
Lateral Dcha.	0.8056	0.5385	0.6935	0.7842

Tabla 34. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_1 del *BDMA* en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.6944	0.5385	0.6290	0.6464
Anterior	0.7222	0.6538	0.6935	0.7404
Central	0.6667	0.6538	0.6613	0.6314
Posterior	0.7500	0.2692	0.5484	0.5940
Lateral Izq.	0.7222	0.6154	0.6774	0.6389
Lateral Dcha.	0.6667	0.6923	0.6774	0.6239

Tabla 35. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_2 del *BDMA* en las 6 regiones analizadas.

Análisis de media móvil centrada (*CDMA*)

El *CDMA* es otra variante del *DMA*, caracterizado porque la media móvil se calcula utilizando muestras pasadas y futuras, es decir, el operador media móvil centrada no es causal. La Fig. 62 muestra los perfiles medios obtenidos al realizar el *CDMA* sobre el grupo de EA y sobre el grupo de control. Podemos observar como existe una oscilación inicial para valores pequeños de n , tanto en un grupo como en

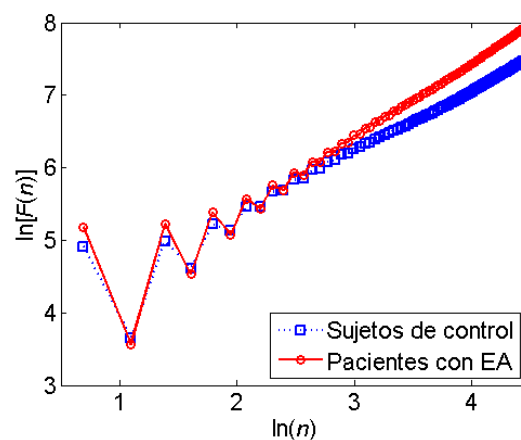


Fig. 62. Representación logarítmica de los valores medios de $F(n)$ frente a n (*CDMA*) para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

otro. Además, se puede ver como existe una única región de escalado. Caracterizaremos esta región mediante la pendiente de la recta que mejor se aproxima a estos perfiles en el sentido de mínimos cuadrados para valores de n entre 21 y 80.

La Tabla 36 resume las pendientes medias (media \pm SD) obtenidas en ambos grupos en cada una de las regiones estudiadas. Podemos observar que los valores de la pendiente α del *CDMA* son siempre mayores en los pacientes que en los sujetos de control, algo que ya se podía apreciar en la Fig. 62. Hay que destacar que el test de la t de Welch con corrección de Bonferroni mostró diferencias significativas entre ambos grupos sólo en la zona anterior. Por tanto, el *CDMA* parece un método menos adecuado que el *BDMA* para ayudar en el diagnóstico de la EA. La Fig. 63 muestra de forma visual la distribución de valores de pendiente en cada uno de los grupos.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.7809 \pm 0.1827	0.6847 \pm 0.1875	NS
Anterior	0.9553 \pm 0.1759	0.7854 \pm 0.1980	0.0061
Central	0.7475 \pm 0.1920	0.6530 \pm 0.1836	NS
Posterior	0.6990 \pm 0.2016	0.6164 \pm 0.2122	NS
Lateral Izq.	0.8016 \pm 0.1940	0.7059 \pm 0.2107	NS
Lateral Dcha.	0.7835 \pm 0.2003	0.7084 \pm 0.1940	NS

Tabla 36. Valores medios de la pendiente α del *CDMA* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

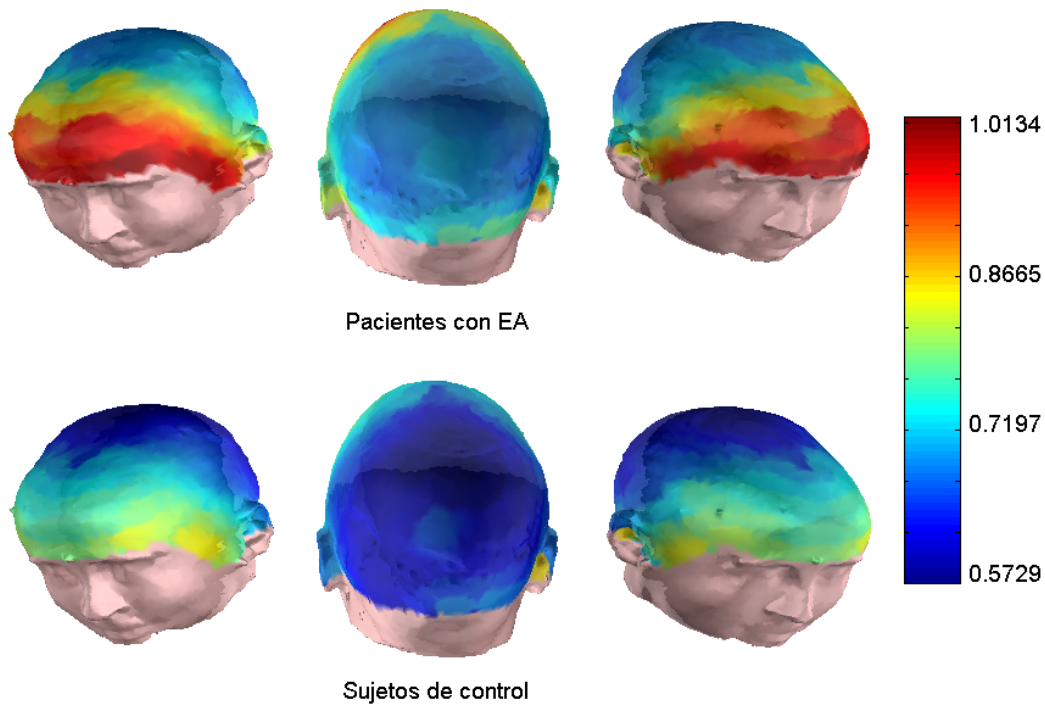


Fig. 63. Valores medios de la pendiente α del *CDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

Los *boxplots* correspondientes a la pendiente α del *CDMA* se representan en la Fig. 64. Puede observarse que las muescas de las cajas no se superponen únicamente en la zona anterior, representada en la Fig. 64(b). En la Fig. 65 se muestran las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera obtenidas. De nuevo, los mejores resultados se alcanzaron en la región anterior: precisión del 80.65%, con un AROC asociada del 0.7628, tal como figura en la Tabla 37.

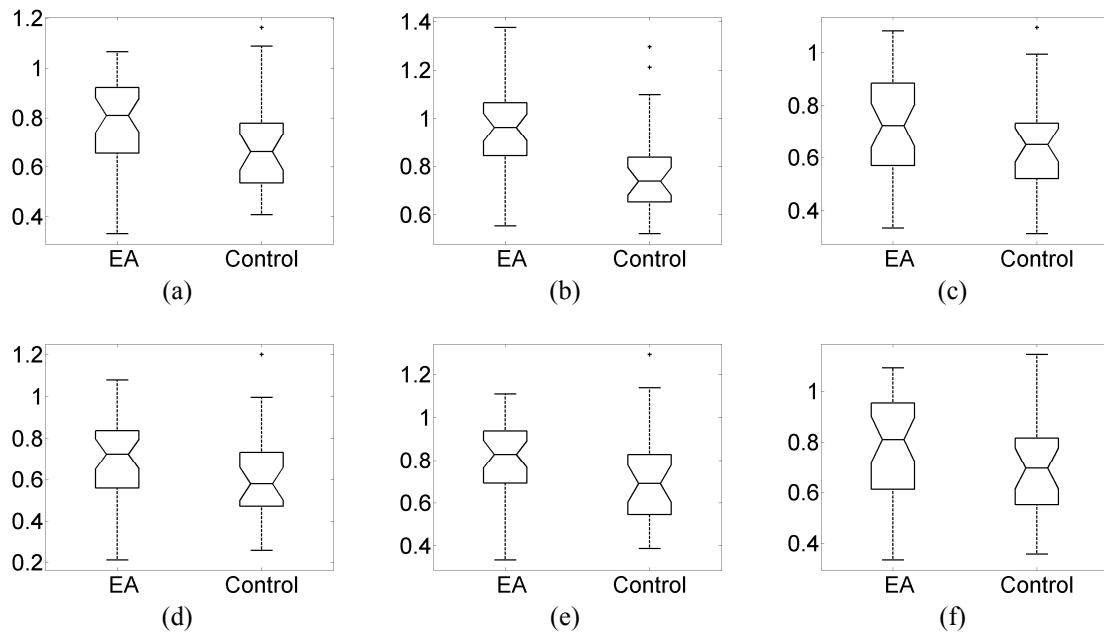


Fig. 64. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α del *CDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

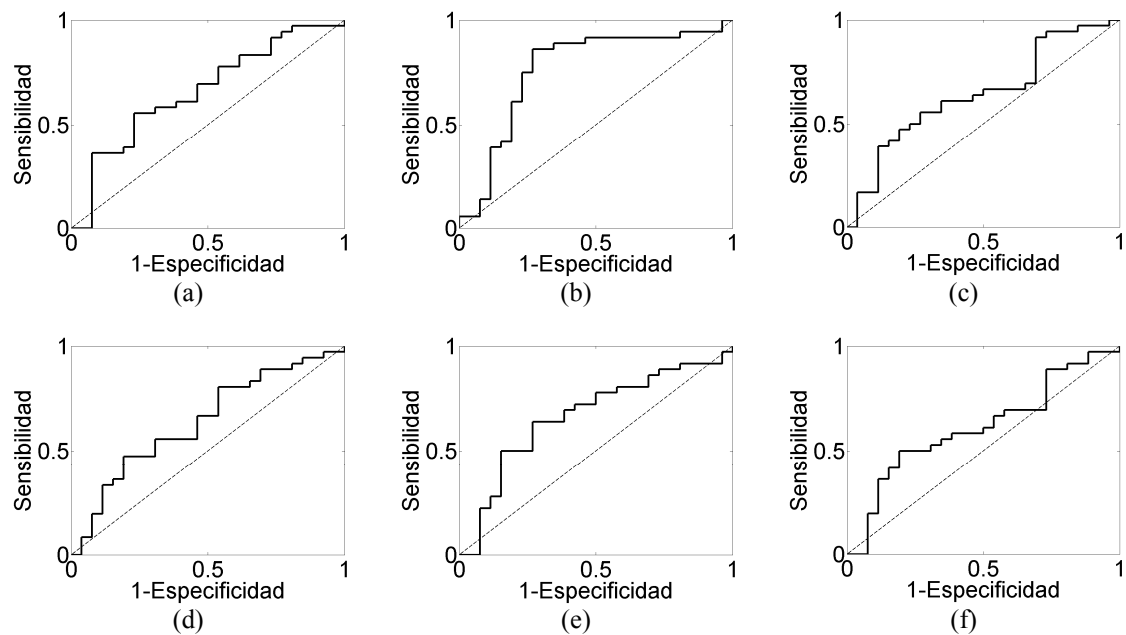


Fig. 65. Curvas ROC de la pendiente α del *CDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Análisis de media móvil hacia atrás ponderada (*WBDMA*)

Al igual que en la variante *BDMA*, en el *WBDMA* la media móvil se calcula teniendo en cuenta únicamente las muestras previas. Sin embargo, en este caso, la contribución de las muestras anteriores es cada vez más pequeña. En la Fig. 66 se ilustran los resultados medios al realizar el *WBDMA* sobre cada uno de los grupos de estudio. Esta figura refleja la existencia de dos regiones de escalado. La primera de ellas, con pendiente α_1 , para valores de n entre 2 y 13. La segunda, con pendiente α_2 , para valores de n comprendidos entre 36 y 73.

Las Tablas 38 y 39 resumen los valores medios de α_1 y α_2 en cada uno de los grupos para cada región analizada. Como puede verse en estas tablas, los registros MEG pertenecientes a los pacientes con EA reflejan valores de α_1 y α_2 mayores que los controles en todas las regiones. Sin embargo, sólo se encontraron diferencias significativas ente los dos grupos en la zona anterior tras analizar la primera región de escalado (p -valor = 0.0024). En las Figuras 67 y 68 pueden observarse gráficamente los

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5556	0.1923	0.4032	0.6592
Anterior	0.8611	0.7308	0.8065	0.7628
Central	0.9167	0.2692	0.6452	0.6432
Posterior	0.8056	0.4615	0.6613	0.6389
Lateral Izq.	0.6389	0.6923	0.6613	0.6656
Lateral Dcha.	0.4722	0.2692	0.3871	0.6111

Tabla 37. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α del *CDMA* en las 6 regiones analizadas.

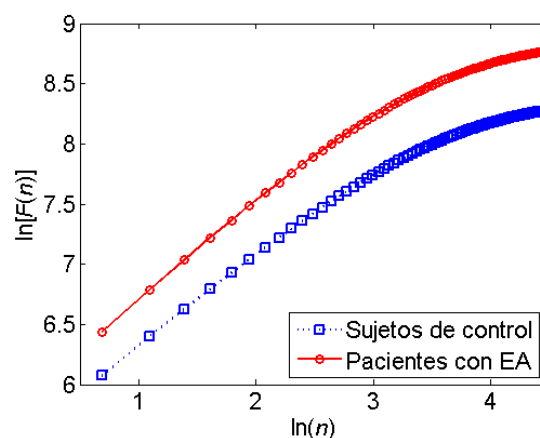


Fig. 66. Representación logarítmica de los valores medios de $F(n)$ frente a n (*WBDMA*) para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

valores medios de ambos exponentes para los 148 canales MEG. Tanto en el grupo de EA como en el de control, los valores más elevados de α_1 y α_2 aparecen en la zona frontal de la cabeza.

Las Figuras 69 y 70 ilustran los diagramas de cajas y bigotes que resumen gráficamente la distribución de valores de α_1 y α_2 en las 6 regiones analizadas. Cabe

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.7092 ± 0.0719	0.6564 ± 0.0882	NS
Anterior	0.7684 ± 0.0610	0.6940 ± 0.0843	0.0024
Central	0.6938 ± 0.0847	0.6344 ± 0.0928	NS
Posterior	0.6850 ± 0.0834	0.6379 ± 0.1001	NS
Lateral Izq.	0.7160 ± 0.0750	0.6659 ± 0.0932	NS
Lateral Dcha.	0.7102 ± 0.0709	0.6655 ± 0.0892	NS

Tabla 38. Valores medios de la pendiente α_1 del *WBDMA* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.2586 ± 0.0553	0.2507 ± 0.0498	NS
Anterior	0.2764 ± 0.0566	0.2572 ± 0.0480	NS
Central	0.2622 ± 0.0651	0.2445 ± 0.0527	NS
Posterior	0.2587 ± 0.0637	0.2566 ± 0.0592	NS
Lateral Izq.	0.2535 ± 0.0564	0.2506 ± 0.0561	NS
Lateral Dcha.	0.2515 ± 0.0476	0.2471 ± 0.0457	NS

Tabla 39. Valores medios de la pendiente α_2 del *WBDMA* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

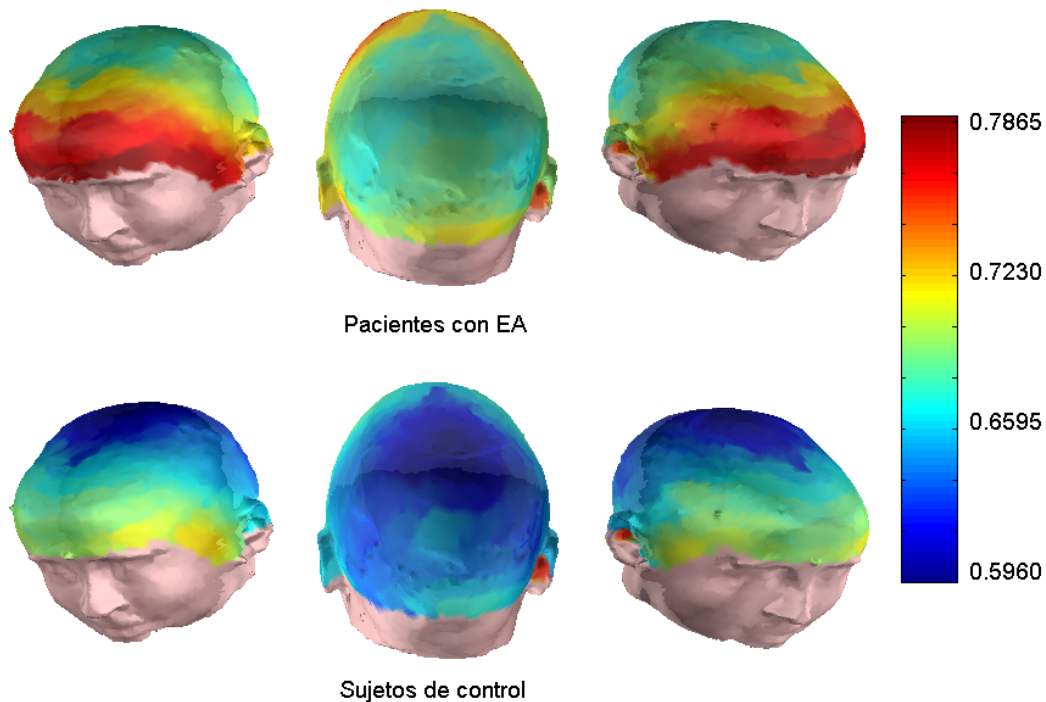


Fig. 67. Valores medios de la pendiente α_1 del *WBDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

destacar que los *boxplots* correspondientes a la pendiente α_2 del *WBDMA* reflejan una mayor dispersión en los resultados en el grupo de pacientes que en el de control.

Por último, en las Figuras 71 y 72 se representan las diferentes curvas ROC, mientras que en las Tablas 40 y 41 se detallan los valores de sensibilidad, especificidad,

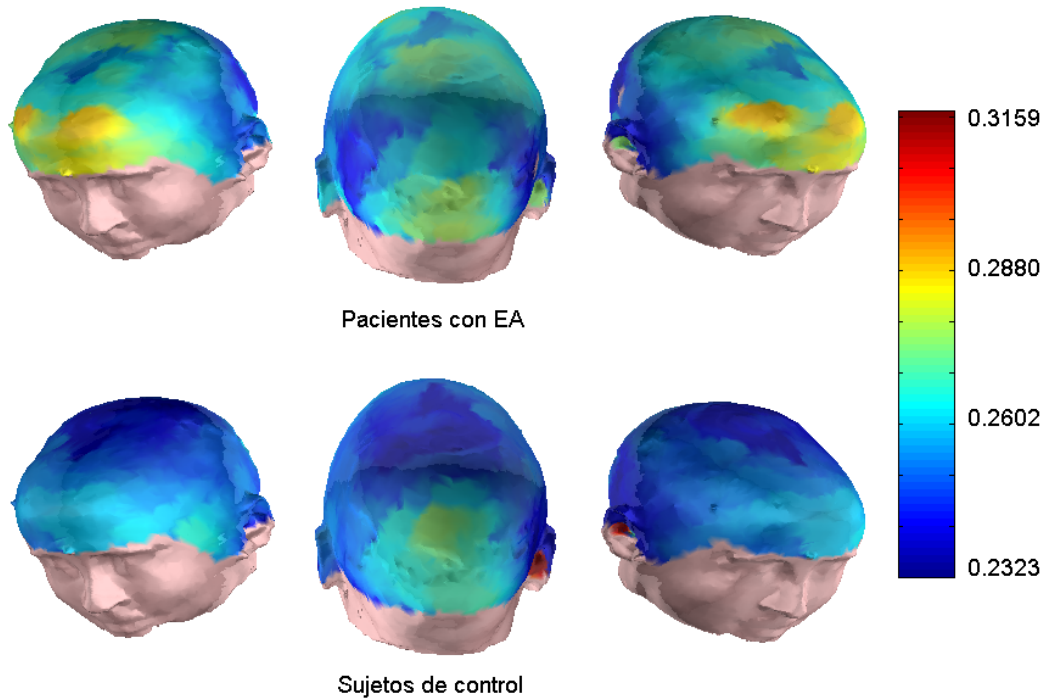


Fig. 68. Valores medios de la pendiente α_2 del *WBDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

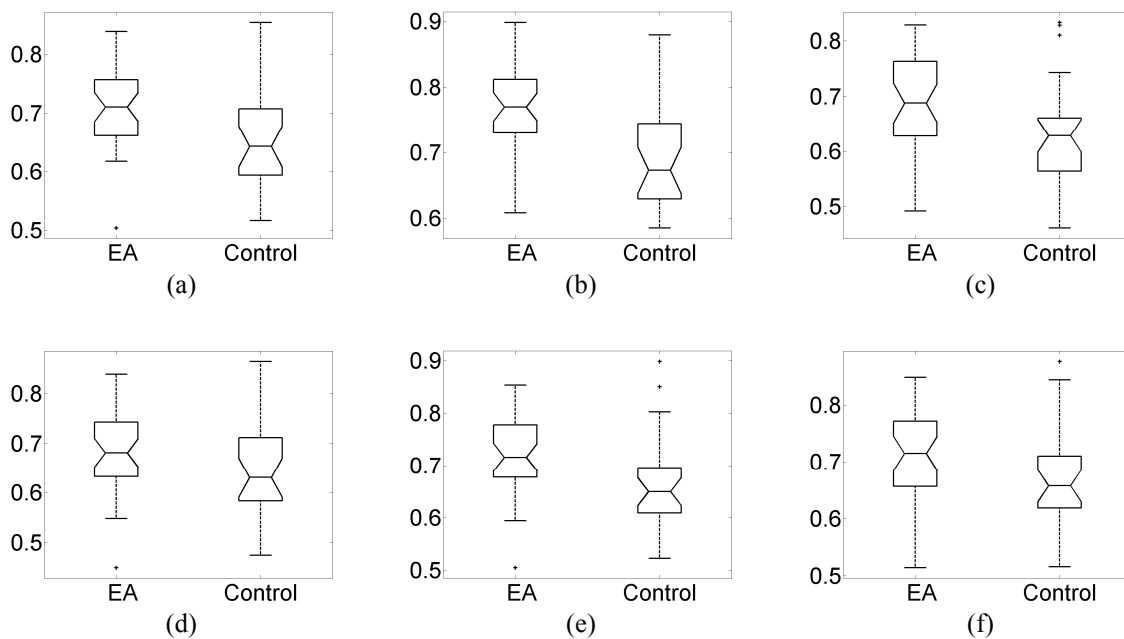


Fig. 69. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_1 del *WBDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

precisión y AROC. Recordamos que para calcular estos valores se utilizó validación cruzada dejando uno fuera. Con α_1 , el mayor valor de precisión se obtuvo en la zona anterior de la cabeza (74.03%), con un AROC asociada de 0.7660. En cuanto a α_2 , los mejores resultados se alcanzaron en la misma zona, aunque los valores fueron inferiores: precisión del 69.35% (AROC = 0.6368).

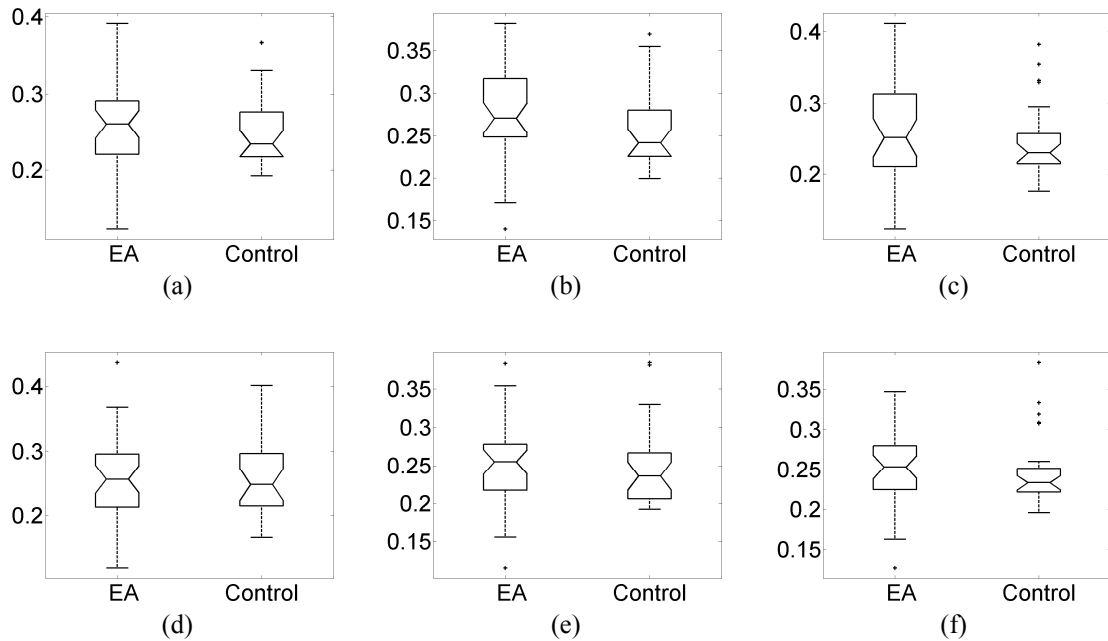


Fig. 70. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_2 del *WBDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

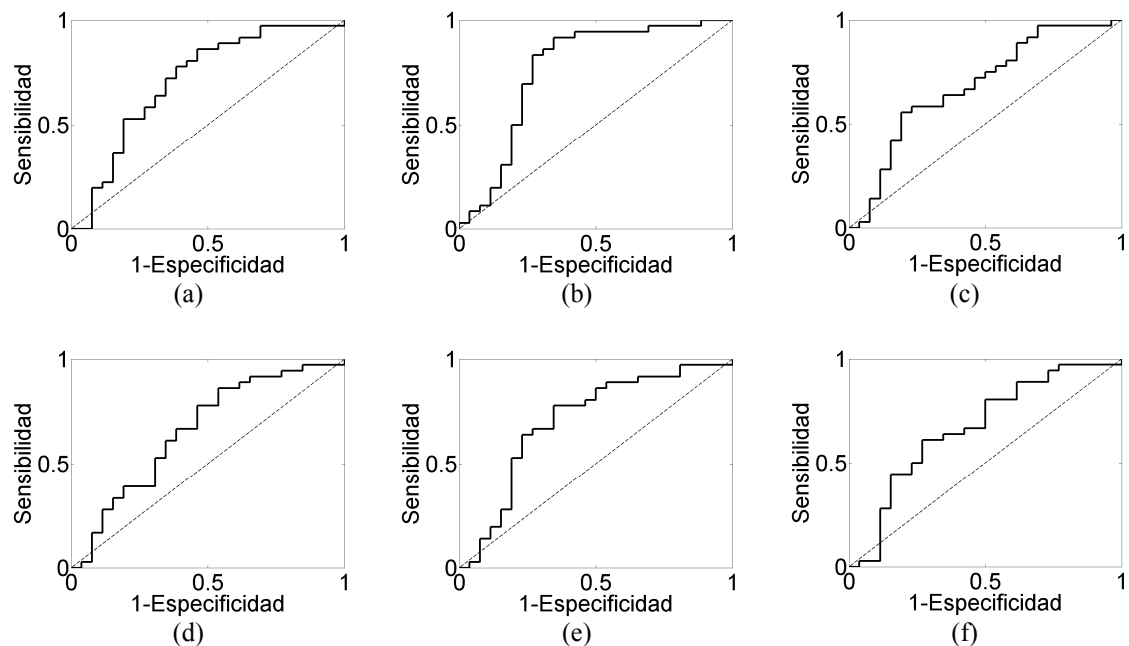


Fig. 71. Curvas ROC de la pendiente α_1 del *WBDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

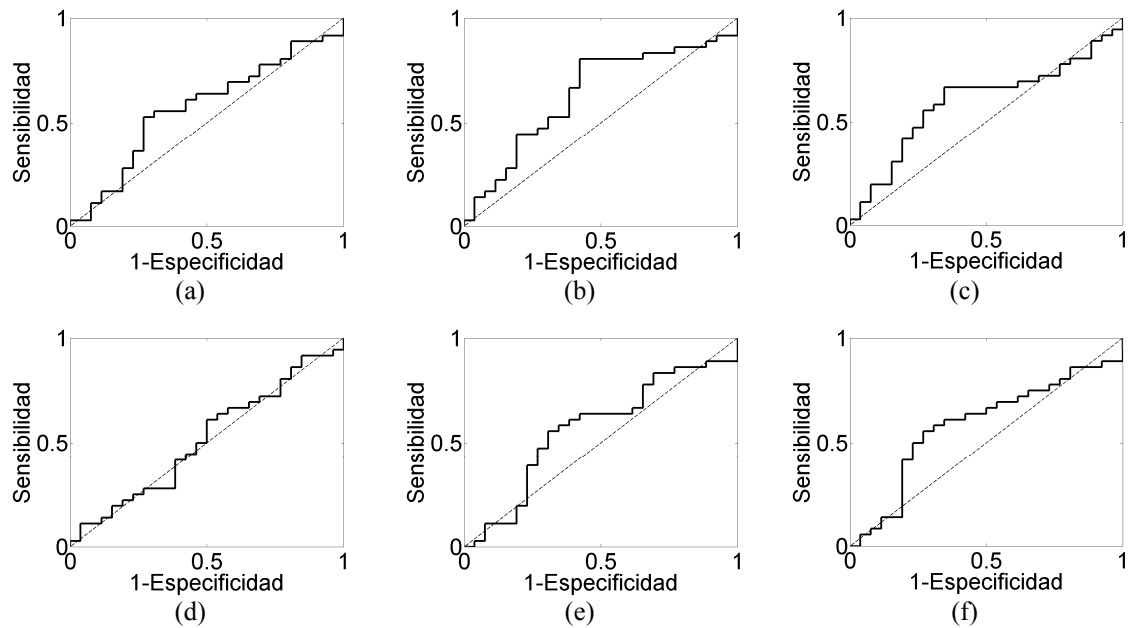


Fig. 72. Curvas ROC de la pendiente α_2 del *WBDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7778	0.5385	0.6774	0.7105
Anterior	0.8333	0.6154	0.7419	0.7660
Central	0.8889	0.3077	0.6452	0.6838
Posterior	0.7778	0.4615	0.6452	0.6592
Lateral Izq.	0.7778	0.6154	0.7097	0.7051
Lateral Dcha.	0.6111	0.3846	0.5161	0.6699

Tabla 40. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_1 del *WBDMA* en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5278	0.6538	0.5806	0.5705
Anterior	0.8056	0.5385	0.6935	0.6368
Central	0.6667	0.6154	0.6452	0.5962
Posterior	0.8611	0.1923	0.5806	0.5134
Lateral Izq.	0.5556	0.3077	0.4516	0.5645
Lateral Dcha.	0.5556	0.6538	0.5968	0.5844

Tabla 41. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_2 del *WBDMA* en las 6 regiones analizadas.

Análisis de media móvil centrada ponderada (*WCDMA*)

La última variante del *DMA* propuesta por Xu *et al.* (2005) es el *WCDMA*. Como podemos ver en la Fig. 73, los perfiles obtenidos con este método y los obtenidos con las anteriores variantes son bastante diferentes, ya que en este caso aparecen 3 regiones de escalado: α_1 ($2 < n < 6$), α_2 ($11 < n < 30$) y α_3 ($50 < n < 73$). Las Tablas 42,

43 y 44 resumen las pendientes en las tres regiones de escalado (media \pm SD). Dichas tablas reflejan una gran similitud en los valores obtenidos en el grupo de control y en el de EA. De hecho, aplicando la prueba de la t de Welch sólo se han encontrado diferencias significativas en la zona anterior con α_2 (p -valor = 0.0322 < 0.05).

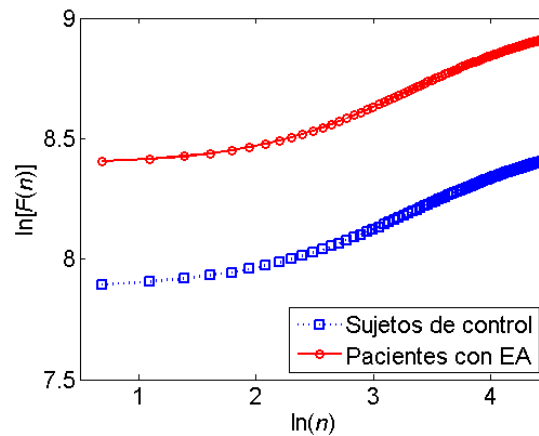


Fig. 73. Representación logarítmica de los valores medios de $F(n)$ frente a n (WCDMA) para el grupo de control y para el grupo de pacientes con EA.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.0577 \pm 0.0159	0.0614 \pm 0.0159	NS
Anterior	0.0501 \pm 0.0145	0.0575 \pm 0.0150	NS
Central	0.0581 \pm 0.0187	0.0631 \pm 0.0170	NS
Posterior	0.0597 \pm 0.0184	0.0624 \pm 0.0198	NS
Lateral Izq.	0.0584 \pm 0.0166	0.0612 \pm 0.0167	NS
Lateral Dcha.	0.0583 \pm 0.0149	0.0609 \pm 0.0150	NS

Tabla 42. Valores medios de la pendiente α_1 del WCDMA para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.1970 \pm 0.0095	0.1924 \pm 0.0088	NS
Anterior	0.2045 \pm 0.0111	0.1973 \pm 0.0086	0.0322
Central	0.1939 \pm 0.0097	0.1895 \pm 0.0105	NS
Posterior	0.1909 \pm 0.0125	0.1857 \pm 0.0132	NS
Lateral Izq.	0.1990 \pm 0.0115	0.1952 \pm 0.0089	NS
Lateral Dcha.	0.1999 \pm 0.0103	0.1963 \pm 0.0103	NS

Tabla 43. Valores medios de la pendiente α_2 del WCDMA para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	p -valor
Todos	0.1452 \pm 0.0281	0.1431 \pm 0.0243	NS
Anterior	0.1536 \pm 0.0280	0.1461 \pm 0.0233	NS
Central	0.1466 \pm 0.0324	0.1398 \pm 0.0262	NS
Posterior	0.1448 \pm 0.0321	0.1464 \pm 0.0289	NS
Lateral Izq.	0.1426 \pm 0.0293	0.1431 \pm 0.0270	NS
Lateral Dcha.	0.1429 \pm 0.0247	0.1410 \pm 0.0222	NS

Tabla 44. Valores medios de la pendiente α_3 del WCDMA para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

Las Figuras 74, 75 y 76 ilustran los valores de los tres exponentes en toda la superficie del cuero cabelludo. Se puede constatar gráficamente que los valores de α_1 , α_2 y α_3 son muy similares en los controles y en los pacientes. Los pacientes con EA parecen tener asociadas pendientes ligeramente más bajas en la primera región de

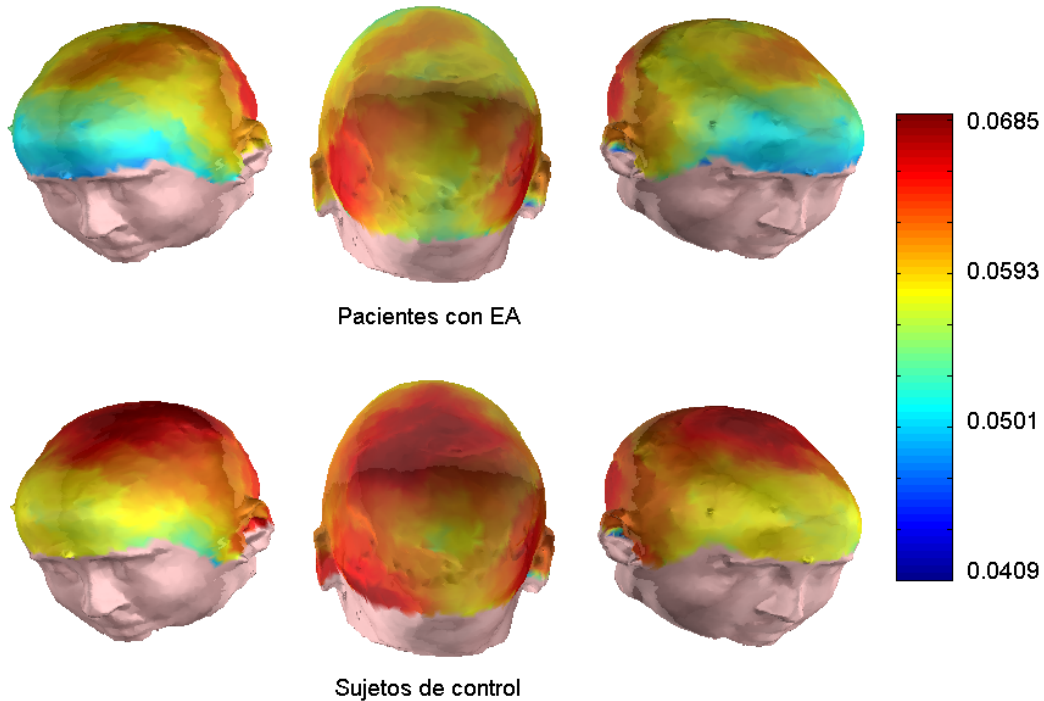


Fig. 74. Valores medios de la pendiente α_1 del *WCDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

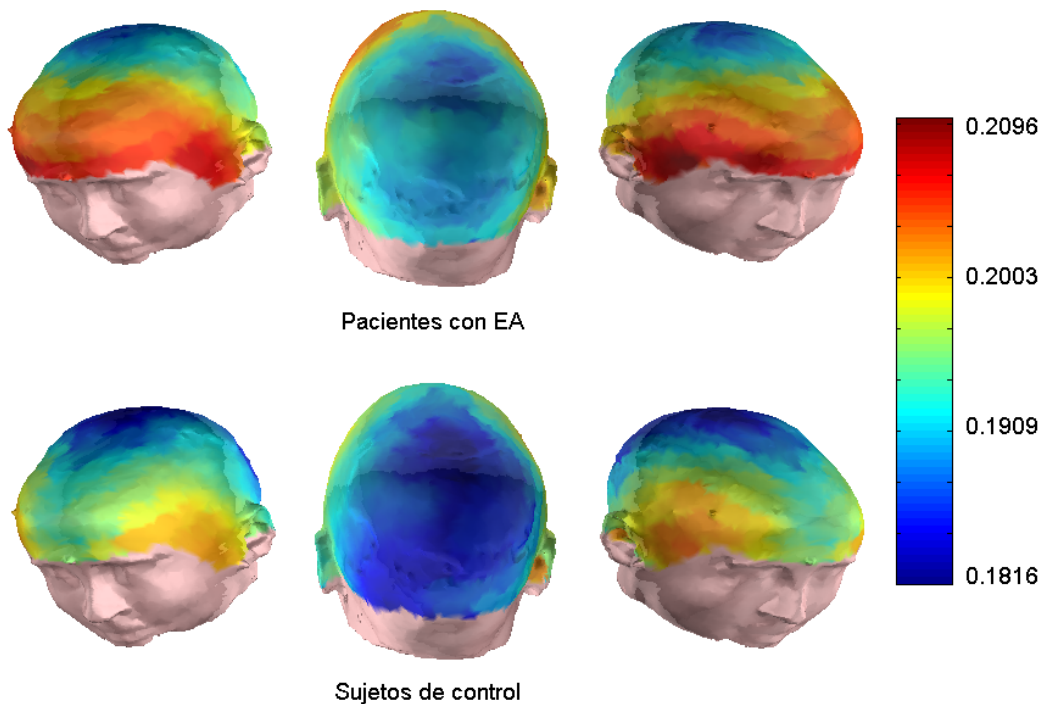


Fig. 75. Valores medios de la pendiente α_2 del *WCDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

escalado y más altas en la segunda y la tercera. No obstante, como ya hemos comentado anteriormente, apenas existen diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

Las Figuras 77, 78 y 79 representan los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a las pendientes en las tres regiones de escalado que aparecen en el

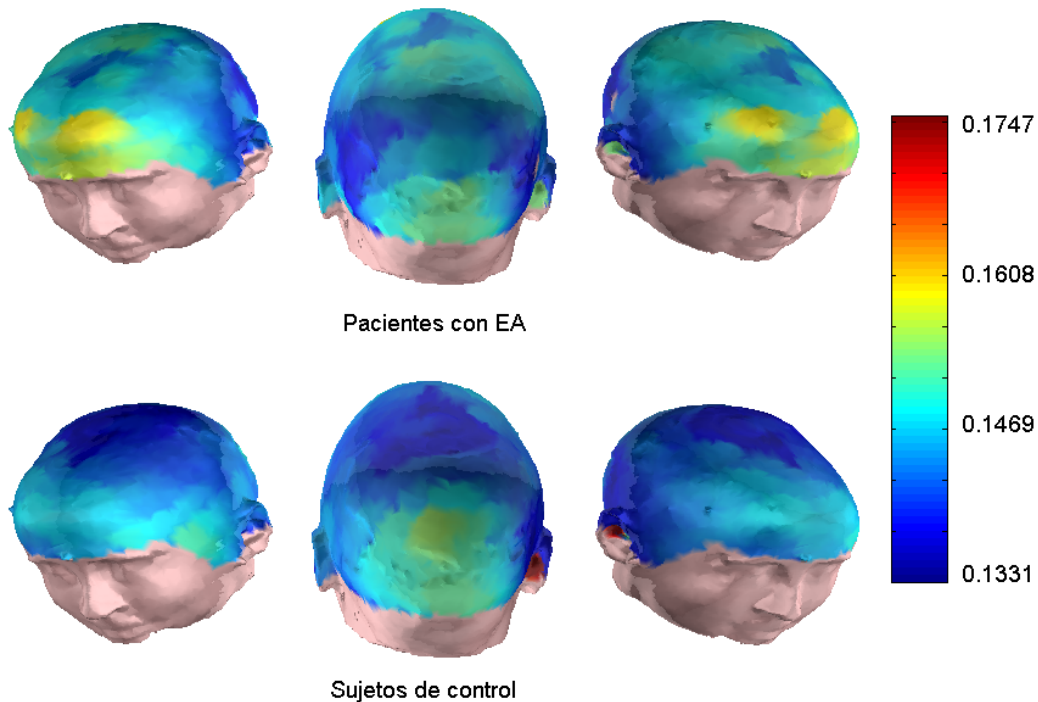


Fig. 76. Valores medios de la pendiente α_3 del *WCDMA* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

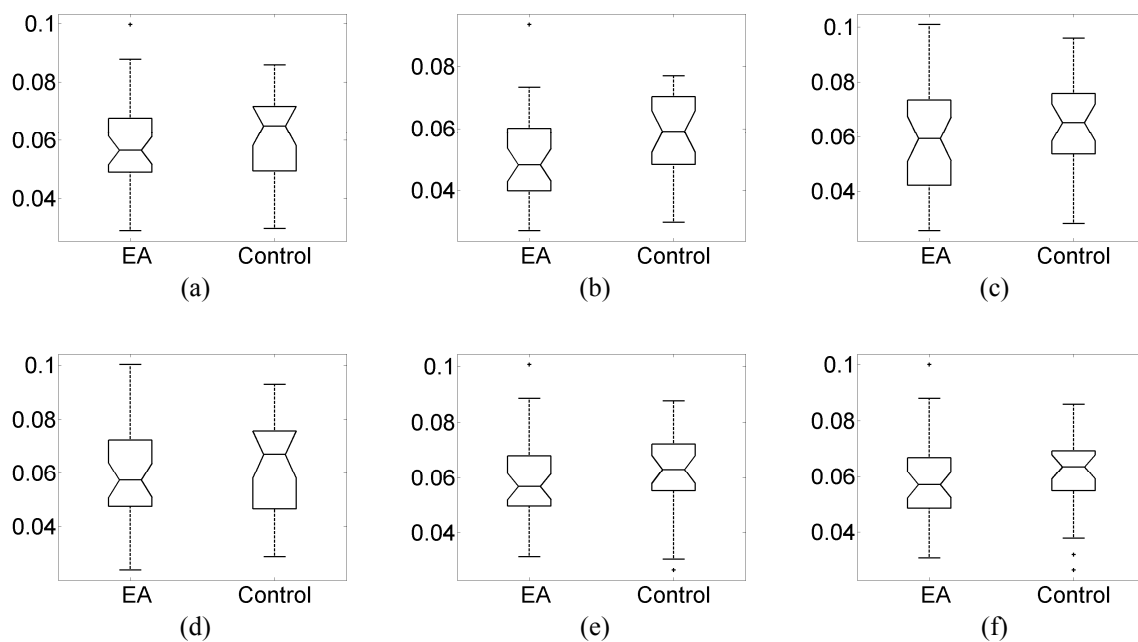


Fig. 77. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_1 del *WCDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

WCDMA (α_1 , α_2 y α_3), respectivamente. Como se observa en estas figuras, las poblaciones no están diferenciadas, pues existe solapamiento en las muescas de las cajas.

Para finalizar el estudio del *WCDMA*, presentamos los resultados obtenidos con las curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera que se muestran en las

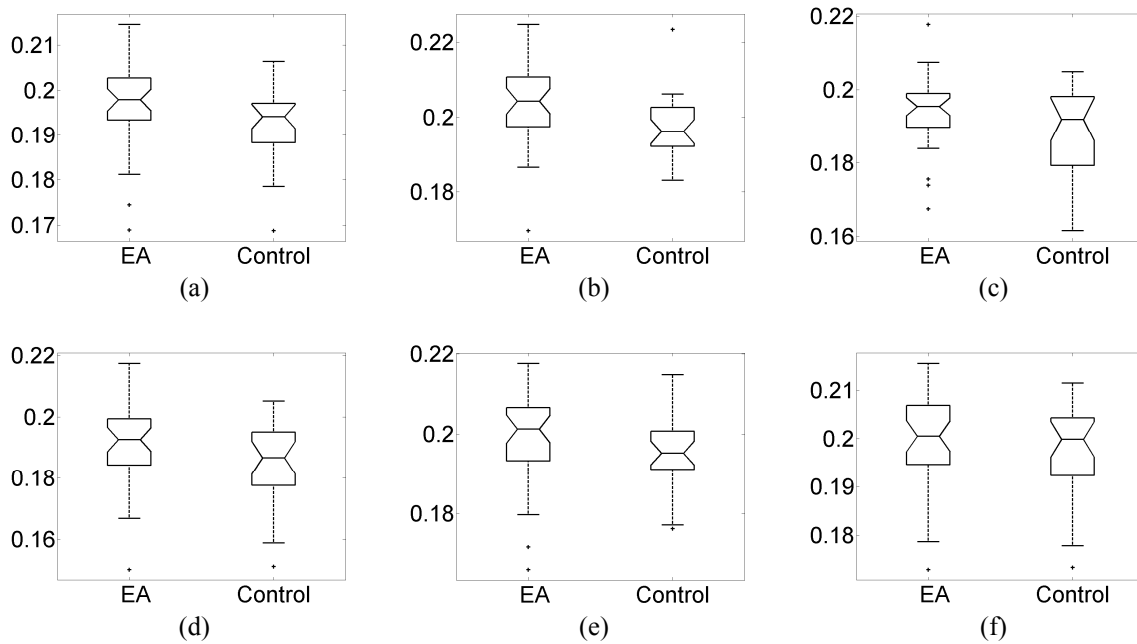


Fig. 78. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_2 del *WCDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

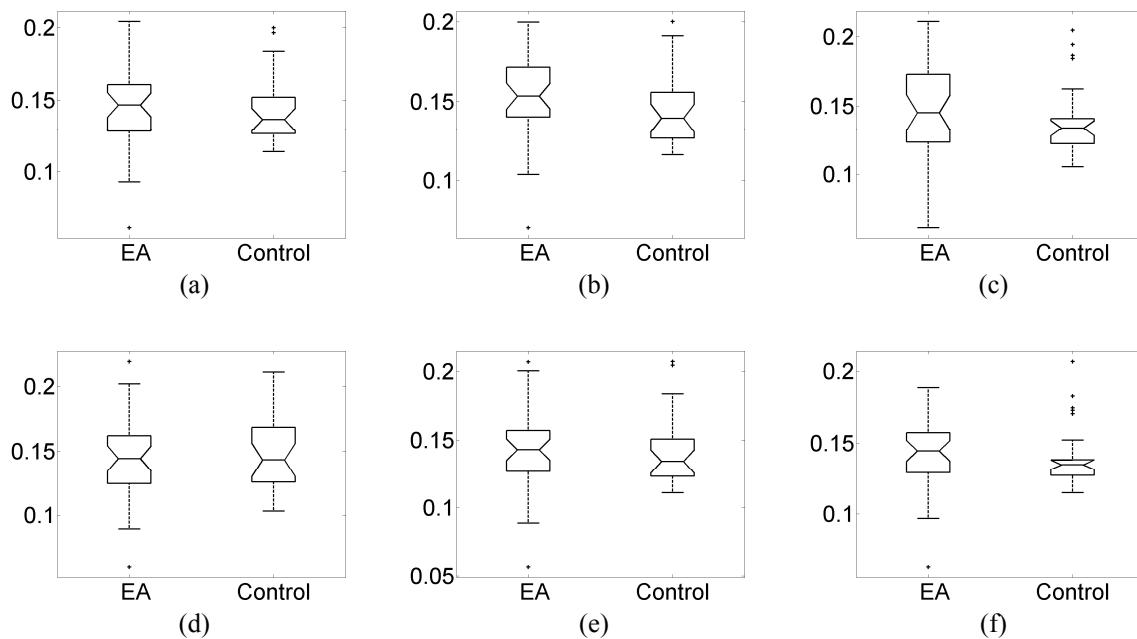


Fig. 79. Diagramas de cajas y bigotes para la pendiente α_3 del *WCDMA* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Figuras 80, 81 y 82. En las Tablas 45, 46 y 47 puede observarse que la pendiente en la segunda región de escalado en la zona central ha proporcionado los mejores resultados de precisión: 66.13%. El AROC más elevado se alcanzó también con α_2 , pero en la zona anterior (0.7366).

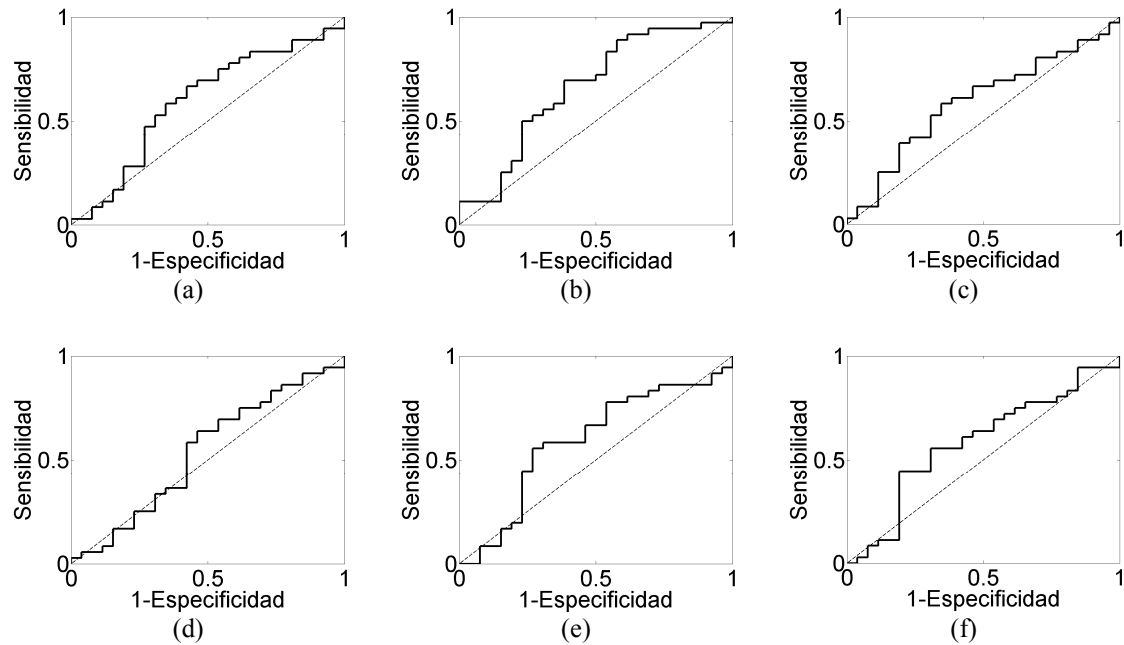


Fig. 80. Curvas ROC de la pendiente α_1 del *WCDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

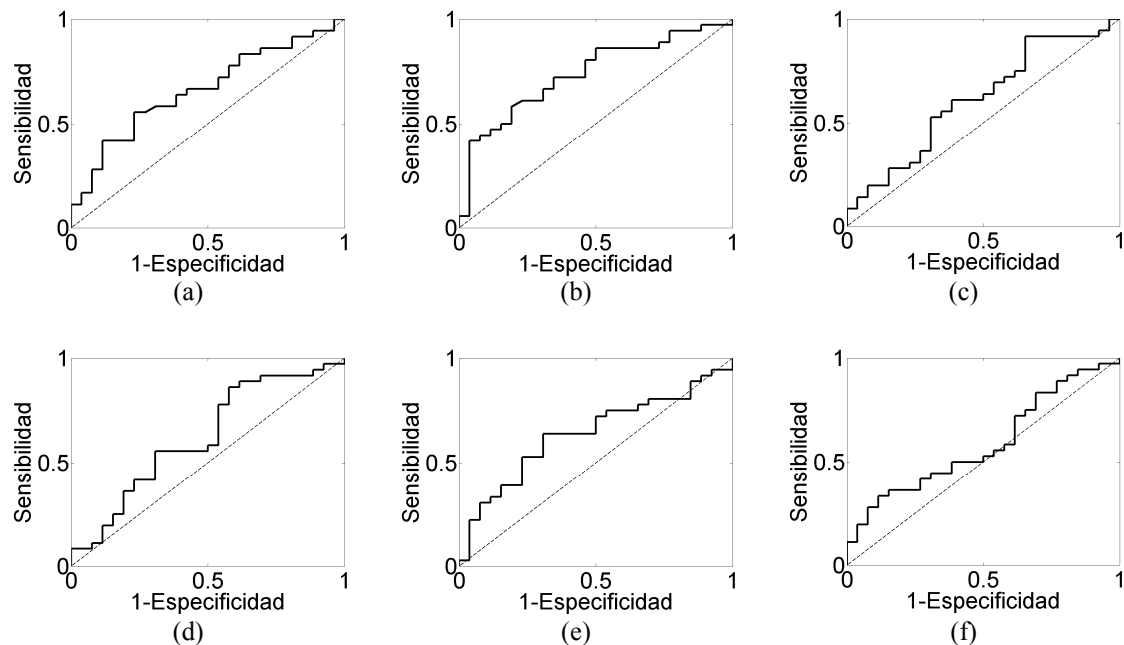


Fig. 81. Curvas ROC de la pendiente α_2 del *WCDMA* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

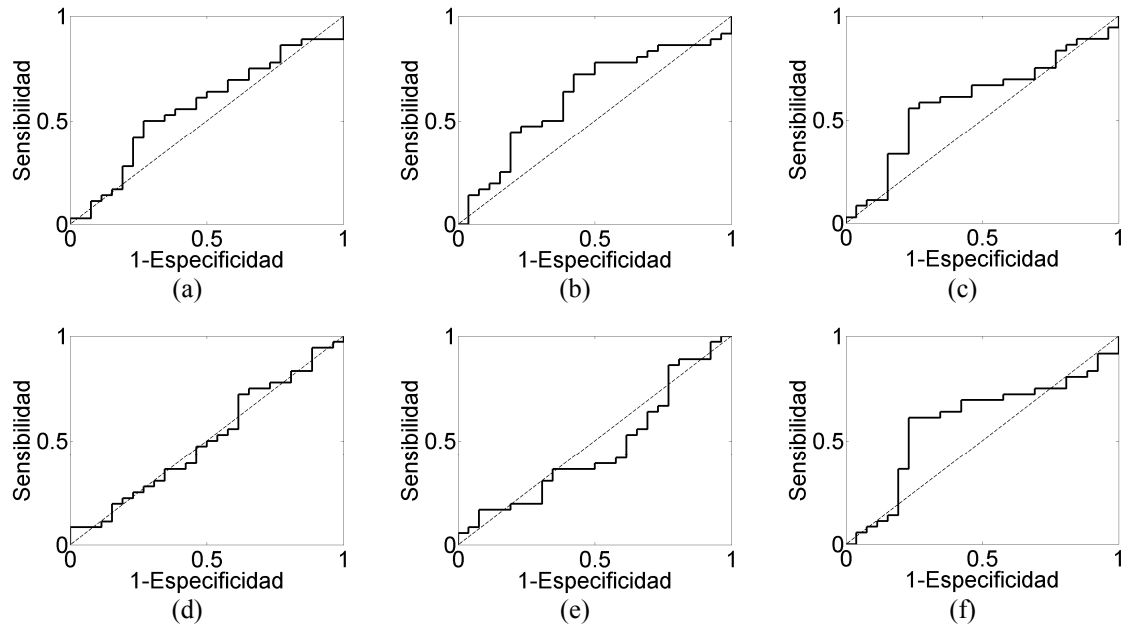


Fig. 82. Curvas ROC de la pendiente α_3 del WCDMA obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5833	0.3462	0.4839	0.5940
Anterior	0.8333	0.3846	0.6452	0.6603
Central	0.5556	0.5385	0.5484	0.5908
Posterior	0.5833	0.1538	0.4032	0.5353
Lateral Izq.	0.5556	0.4615	0.5161	0.5908
Lateral Dcha.	0.5556	0.1538	0.3871	0.5823

Tabla 45. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_1 del WCDMA en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5556	0.3846	0.4839	0.6619
Anterior	0.7222	0.4615	0.6129	0.7366
Central	0.8889	0.3462	0.6613	0.6122
Posterior	0.8333	0.3846	0.6452	0.6218
Lateral Izq.	0.6111	0.6538	0.6290	0.6378
Lateral Dcha.	0.8333	0.1538	0.5484	0.5865

Tabla 46. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_2 del WCDMA en las 6 regiones analizadas.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.5000	0.2308	0.3871	0.5630
Anterior	0.6944	0.5000	0.6129	0.6186
Central	0.5556	0.6923	0.6129	0.5940
Posterior	0.7222	0.1154	0.4677	0.5050
Lateral Izq.	0.8333	0.2308	0.5806	0.4851
Lateral Dcha.	0.5833	0.7308	0.6452	0.5897

Tabla 47. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la pendiente α_3 del WCDMA en las 6 regiones analizadas.

7.6. Medidas de conectividad

7.6.1. Verosimilitud de la sincronización

La *SL* es una medida del grado de sincronización o conectividad entre dos series temporales (Stam & van Dijk 2002). Es sensible tanto a interdependencias lineales como no lineales y puede calcularse con una elevada resolución temporal, por lo que puede aplicarse sobre señales no estacionarias (Stam & van Dijk 2002). Para su cálculo, se ha utilizado el *software* DIGEEGXP v2.0, proporcionado por C. J. Stam, uno de los investigadores que propuso este método. Este *software* ajusta automáticamente todos los parámetros necesarios para la estimación de la *SL*. Esta medida de sincronización se aplicó sobre tramas MEG de 4096 muestras, ya que es una longitud habitualmente empleada para su cálculo (Gómez *et al.* 2009c; Stam *et al.* 2006).

En un primer paso, se calculó la *SL* para todas las posibles combinaciones de canales MEG, obteniéndose una matriz de tamaño 148×148 . Cada elemento de dicha matriz $A_{i,j}$ contenía el valor de la *SL* para los canales i y j . De esta forma, se obtuvieron 62 matrices de dicho tamaño, una por sujeto. Posteriormente, se redujo la información de esta matriz calculando la *SL* entre cada uno de los canales y el resto. El resultado de esta operación es un vector de 148 componentes por sujeto. Finalmente, se promediaron los resultados de los distintos canales, agrupándolos en las cinco regiones vistas anteriormente (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha), así como realizando la media entre todos los canales. En la Tabla 48 se resumen los resultados obtenidos con la *SL* (media \pm SD), mientras que en la Fig. 83 se representa esta información de forma visual. Podemos observar que los valores de *SL* son inferiores en el grupo de Alzheimer para todos los canales. Estos resultados sugieren una pérdida de sincronización asociada a la EA. Además, la Fig. 83 refleja que los canales de la zona posterior izquierda están más sincronizados con el resto de canales. Este comportamiento se da tanto en el grupo de Alzheimer como en el de control. Sin

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.0599 \pm 0.0252	0.0630 \pm 0.0199	NS
Anterior	0.0619 \pm 0.0264	0.0661 \pm 0.0227	NS
Central	0.0606 \pm 0.0242	0.0608 \pm 0.0186	NS
Posterior	0.0636 \pm 0.0263	0.0702 \pm 0.0212	NS
Lateral Izq.	0.0598 \pm 0.0277	0.0619 \pm 0.0231	NS
Lateral Dcha.	0.0548 \pm 0.0248	0.0574 \pm 0.0196	NS

Tabla 48. Valores medios de *SL* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las zonas analizadas utilizando el test de la t de Welch.

La Fig. 84 representa los *boxplots* correspondientes a los resultados obtenidos con la *SL*. Como puede verse, la dispersión de los valores de sincronización es mucho mayor en los controles que en los enfermos.

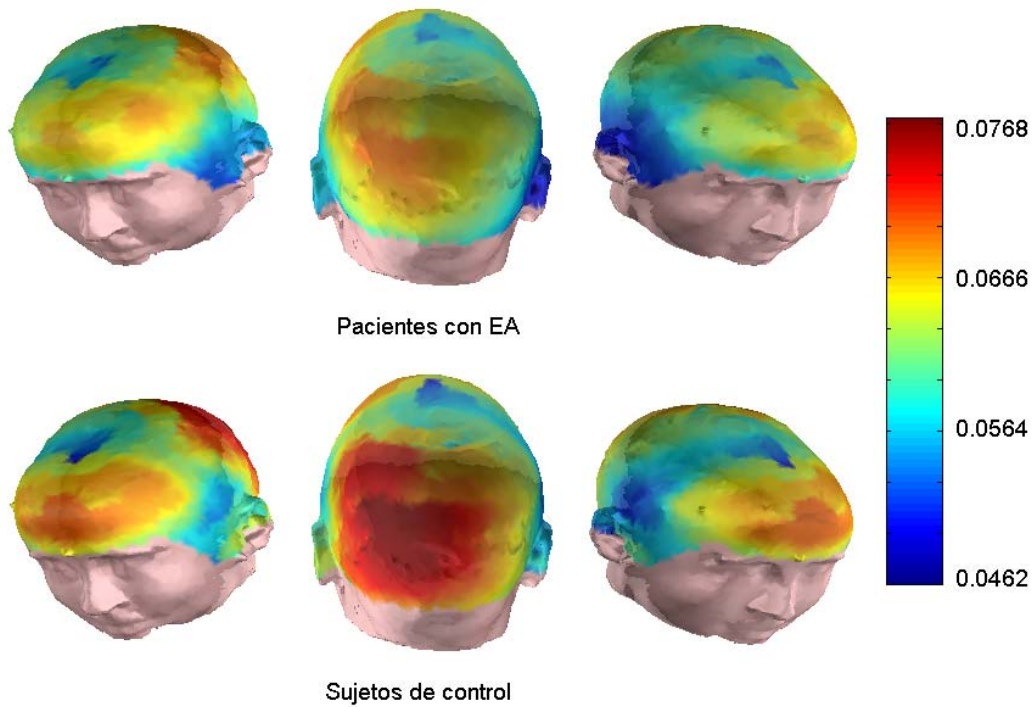


Fig. 83. Valores medios de *SL* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

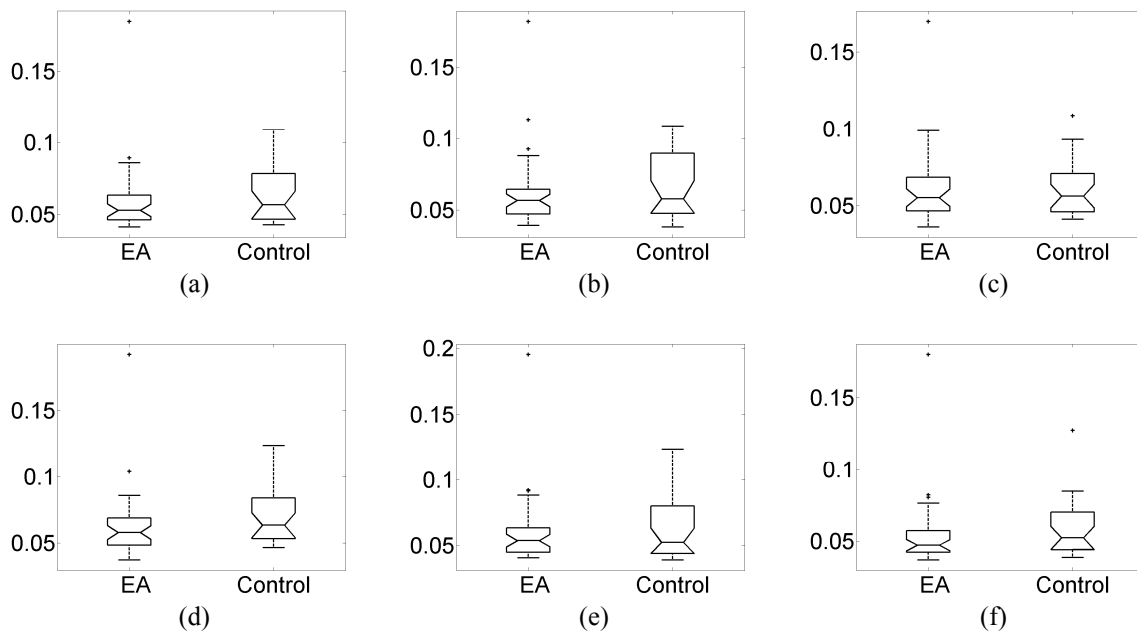


Fig. 84. Diagramas de cajas y bigotes para la *SL* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Finalmente, en la Fig. 85 se representan las curvas ROC, mientras que la Tabla 49 refleja los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC alcanzados. Los valores más elevados de precisión (64.52%) y AROC (0.6335) se consiguieron en la zona posterior.

7.6.2. Índice de retardo de fase

Al igual que la *SL*, el *PLI* cuantifica la sincronización entre dos series temporales. Aplicado a registros MEG, este método permite detectar sincronismo en la actividad cerebral (Stam *et al.* 2007). Además, el *PLI* evita los problemas derivados de la presencia de fuentes comunes (Daffertshofer & Stam 2007; Stam *et al.* 2007).

La Tabla 50 resume los valores medios (media \pm SD) obtenidos en ambos grupos utilizando el *PLI*. El test de Welch con corrección de Bonferroni no mostró diferencias

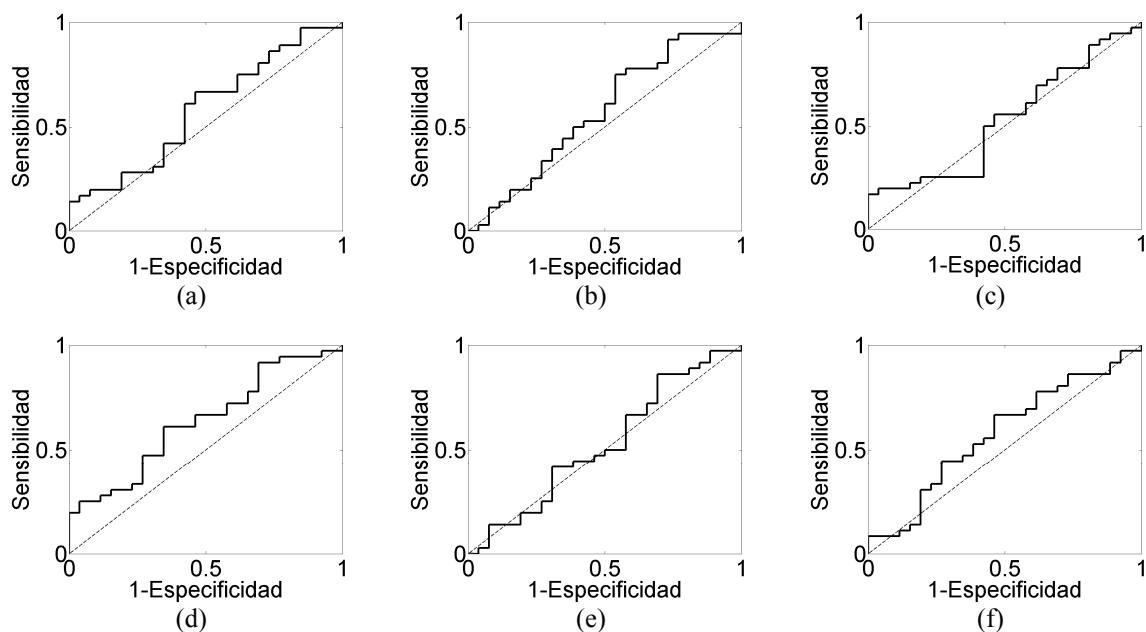


Fig. 85. Curvas ROC de la *SL* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.6667	0.1538	0.4516	0.5759
Anterior	0.7500	0.2308	0.5323	0.5662
Central	0.6667	0.3462	0.5323	0.5143
Posterior	0.9167	0.2692	0.6452	0.6335
Lateral Izq.	0.8611	0.3077	0.6290	0.5244
Lateral Dcha.	0.6667	0.2692	0.5000	0.5729

Tabla 49. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *SL* en las 6 regiones analizadas.

significativas en ninguna de las regiones analizadas. En la Fig. 86 quedan reflejados los valores medios obtenidos en cada uno de los grupos.

La Fig. 87 representa los *boxplots*, donde se observa una mayor variabilidad de los resultados en el grupo de pacientes con EA, pues las cajas y los bigotes son más grandes que en grupo de control. También llama la atención la presencia de un elevado número de valores espurios en ambos grupos. En la Fig. 88 se muestran las curvas ROC correspondientes al *PLI*, mientras que los valores obtenidos con estas quedan reflejados en la Tabla 51. Los resultados obtenidos con el *PLI* son mejores que los obtenidos con la *SL*, la otra medida de conectividad aplicada sobre los registros MEG. Los valores de *PLI* en las zona anterior y total (promedio sobre todos los canales) permiten clasificar correctamente a los sujetos con una precisión del 72.58%.

Zona	Pacientes con EA	Sujetos de control	<i>p</i> -valor
Todos	0.0581 ± 0.0218	0.0550 ± 0.0466	NS
Anterior	0.0606 ± 0.0283	0.0554 ± 0.0522	NS
Central	0.0541 ± 0.0219	0.0495 ± 0.0384	NS
Posterior	0.0592 ± 0.0249	0.0586 ± 0.0514	NS
Lateral Izq.	0.0600 ± 0.0229	0.0542 ± 0.0490	NS
Lateral Dcha.	0.0572 ± 0.0200	0.0568 ± 0.0455	NS

Tabla 50. Valores medios de *PLI* para cada grupo en las 6 regiones analizadas.

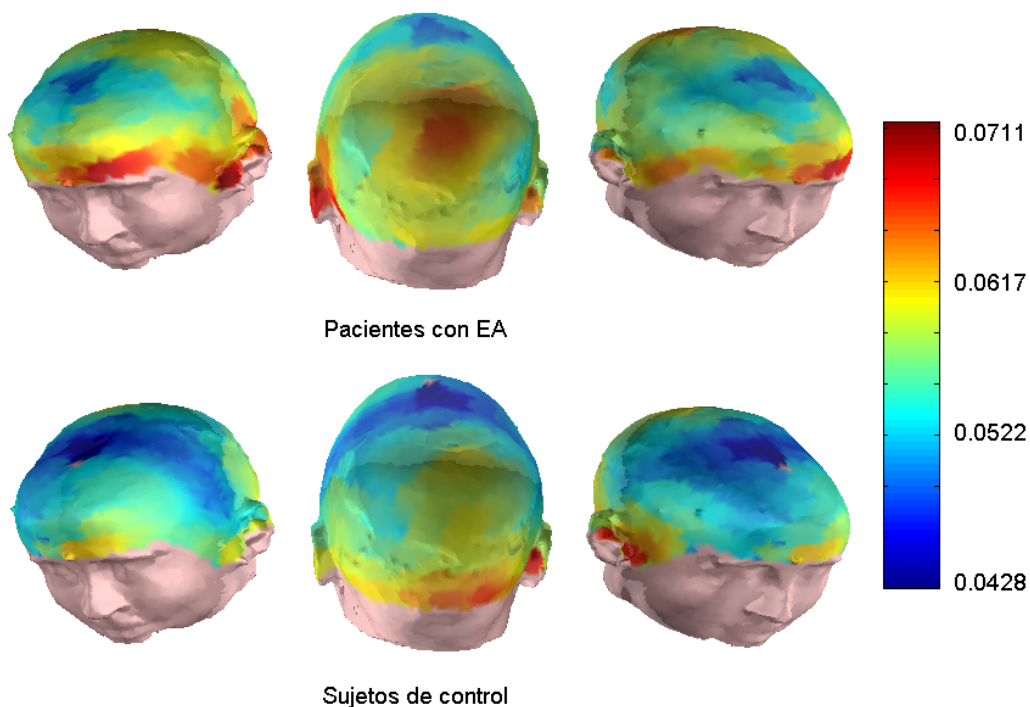


Fig. 86. Valores medios de *PLI* obtenidos en los pacientes con EA y en los sujetos de control.

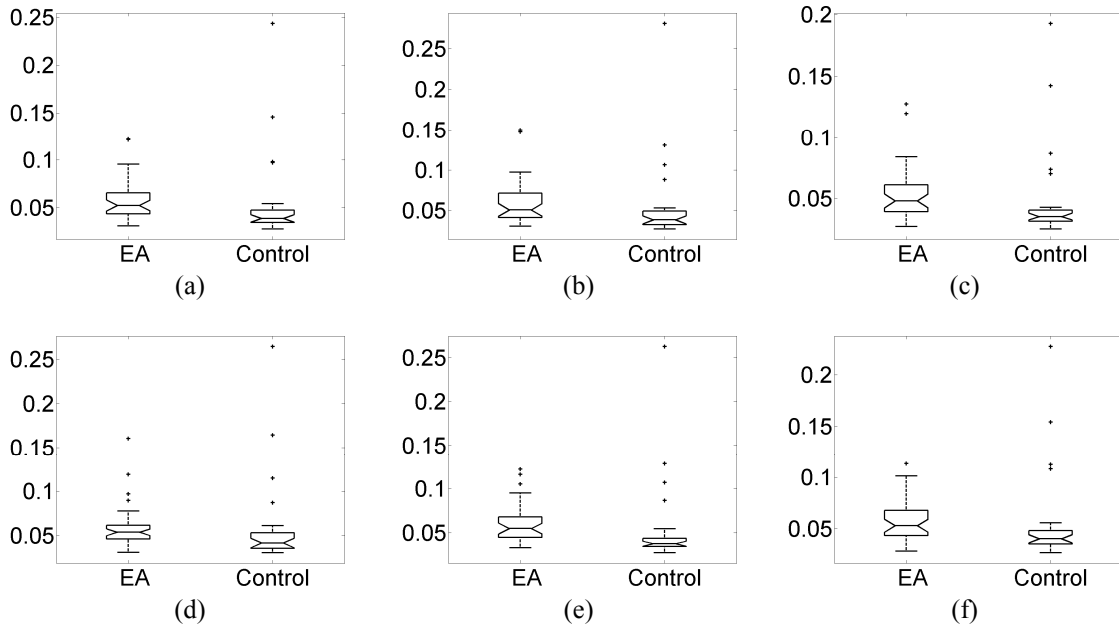


Fig. 87. Diagramas de cajas y bigotes para el *PLI* en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

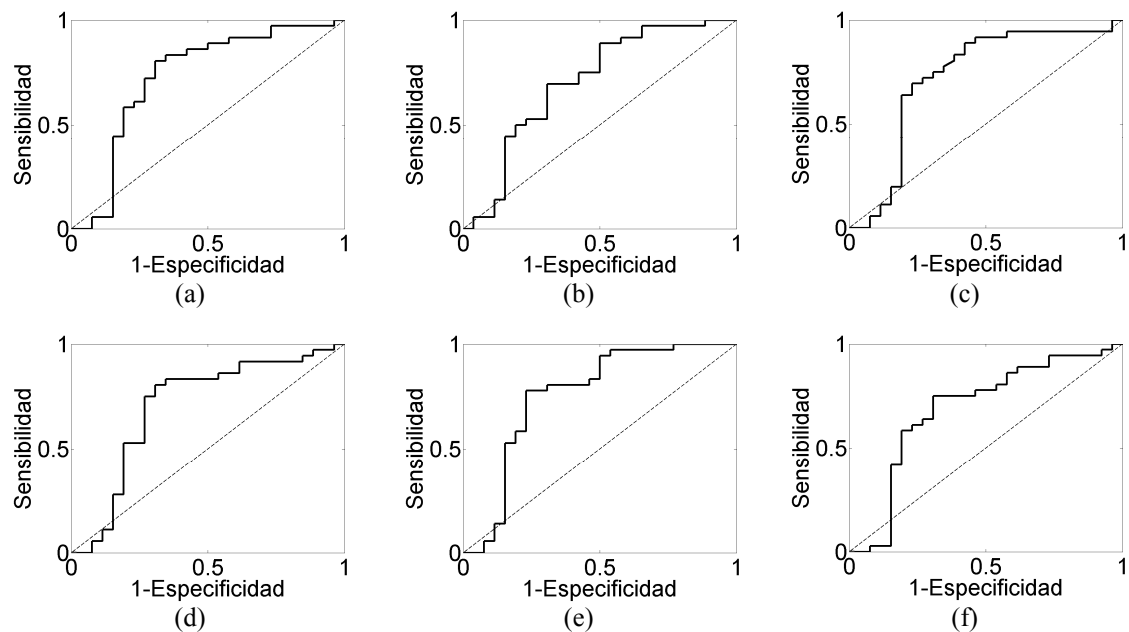


Fig. 88. Curvas ROC del *PLI* obtenidas en las regiones: (a) total, (b) anterior, (c) central, (d) posterior, (e) lateral izquierda y (f) lateral derecha.

Zona	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
Todos	0.7778	0.6538	0.7258	0.7286
Anterior	0.8889	0.5000	0.7258	0.7126
Central	0.6667	0.6923	0.6774	0.6709
Posterior	0.4722	0.8077	0.6129	0.4840
Lateral Izq.	0.6111	0.3846	0.5161	0.7350
Lateral Dcha.	0.9444	0.1923	0.6290	0.4383

Tabla 51. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con el *PLI* en las 6 regiones analizadas.

7.7. Regresión logística

Una vez vistos los resultados obtenidos con cada método de análisis no lineal de forma independiente, en esta sección se presentan los resultados obtenidos con la LR. En total, se disponía de 144 características extraídas de los registros MEG. Estas características se corresponden con los resultados obtenidos en las 6 regiones de interés (total, anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha) con: *LZC* con conversión de dos símbolos, *LZC* con conversión de tres símbolos, *HFD*, *MSFD*, *SSE*, *ApEn*, *SampEn*, pendiente de la *MSE* para escalas pequeñas, pendiente de la *MSE* para escalas grandes, algoritmo de *NF* de Yunfan, algoritmo de *NF* de Aftanas, tasa de descenso de la *AMI*, pendiente α_1 del *DFA*, pendiente α_2 del *DFA*, pendiente α_1 del *BDMA*, pendiente α_2 del *BDMA*, pendiente α del *CDMA*, pendiente α_1 del *WBDMA*, pendiente α_2 del *WBDMA*, pendiente α_1 del *WCDMA*, pendiente α_2 del *WCDMA*, pendiente α_3 del *WCDMA*, *SL* y *PLI*.

Debido a que estos resultados cumplían la condición de normalidad, pero no la de homogeneidad de varianzas, se utilizó un modelo de LR. La LR no requiere que las variables independientes sean normales y homocedásticas, condición necesaria para aplicar un LDA (Hosmer & Lemeshow 1989; Sánchez 2000). Para la selección de características se ha empleado una LR paso a paso. Con este método, las variables que entran y salen del modelo se seleccionan de modo secuencial. Para la inclusión y eliminación de variables en el modelo se fijaron los siguientes niveles de significación de entrada y de salida: $\gamma_E = 0.05$ y $\gamma_S = 0.10$, que son los valores que utiliza por defecto el paquete estadístico SPSS. La LR paso a paso seleccionó tan sólo 2 características significativas. Estas son, por orden de inclusión en el modelo:

- Paso 0. En este paso, existen 144 variables que pueden entrar en el modelo. La variable más significativa, es decir, con la que se obtuvo el menor p -valor asociado ($0.02 \cdot 10^{-3}$), fue la pendiente α_1 del *BDMA* en la zona anterior de la cabeza.
- Paso 1. En este paso partimos de un modelo que contiene el término constante y la variable seleccionada en el paso anterior. Se comprueba si alguna de las 143 variables restantes es significativa, con un p -valor asociado inferior a $\gamma_E = 0.05$. La variable seleccionada en este paso fue la *SampEn* en la zona anterior (p -valor = $0.0443 < 0.05$).

- Paso 2. Ninguna de las 142 variables no incluidas en el modelo cumplía la condición de entrada. Además, ninguna de las variables ya incluidas en el modelo cumplía las condiciones de salida. Por tanto, nuestro modelo final de LR está formado únicamente por las dos características seleccionadas en los pasos 0 y 1.

Una vez seleccionadas las características más relevantes, se procedió a la tarea de clasificación. Con el objetivo de ser coherentes con los resultados obtenidos con cada método no lineal de forma individual, se utilizó un procedimiento de validación cruzada dejando uno fuera. Para ello, se fijan los parámetros de la LR (β_0 , β_1 y β_2) utilizando los resultados de todos los sujetos menos uno. Posteriormente, este sujeto se clasifica comparando su probabilidad asociada π con un umbral de 0.5. Dicho sujeto se clasificará como control o como paciente dependiendo de si el valor de π supera o no este umbral. Una vez realizado este procedimiento para todos los sujetos, pueden obtenerse los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC correspondientes. Con la LR, se alcanzó un valor de precisión del 75.81% (sensibilidad del 83.33%; especificidad del 65.38%) y un AROC de 0.8248. Comparando estos resultados con los obtenidos con cada método no lineal, cabe destacar que la precisión no es la más elevada, ya que se obtuvieron valores más altos con varios de los métodos aplicados independientemente. Sin embargo, el AROC sí que supera a los valores alcanzados con los métodos no lineales aplicados de forma individual. Para finalizar, en la Fig. 89 se muestra la curva ROC correspondiente a los resultados obtenidos con la LR.

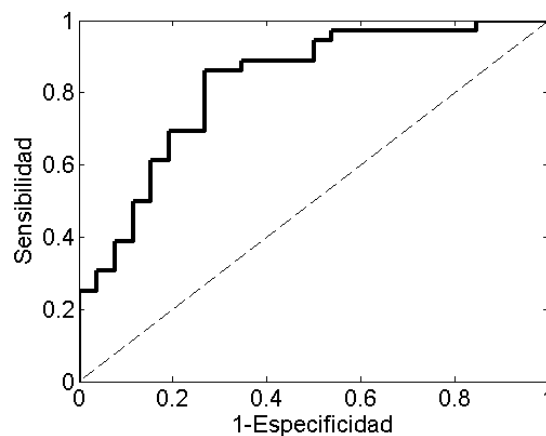


Fig. 89. Curva ROC de los resultados obtenidos con la LR.

Discusión y conclusiones

8.1. INTRODUCCIÓN	182
8.2. DISCUSIÓN	182
8.3. CONTRIBUCIONES ORIGINALES	193
8.4. CONCLUSIONES	197
8.5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	202

8.1. Introducción

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. En la presente Tesis Doctoral se han utilizado varios métodos de análisis no lineal para caracterizar la actividad MEG espontánea de pacientes con EA y sujetos de control. El objetivo fundamental ha sido la extracción de una serie de características que permiten definir patrones de normalidad y patológicos, útiles para entender la dinámica cerebral de la EA.

La motivación de la investigación desarrollada surge debido a que la EA es el tipo de demencia más frecuente en el mundo occidental, donde se espera un incremento de su prevalencia por el aumento en la esperanza de vida (Blennow *et al.* 2006). Este hecho se ve agravado por la baja precisión alcanzada en el diagnóstico clínico y por la carencia de un marcador biológico que permita detectar de forma definitiva esta demencia sin realizar pruebas invasivas (Blennow *et al.* 2006; Knopman *et al.* 2001; Rossor 2001). Por ello, es necesario buscar nuevas técnicas que permitan ayudar en el diagnóstico de la EA. Entre ellas, se encuentra el análisis de la actividad electromagnética del cerebro, reflejada en las señales EEG y MEG. Se ha demostrado que la aplicación de técnicas de procesamiento de señal al análisis de la actividad cerebral en la EA puede ayudar en su difícil diagnóstico y permitir una mejor comprensión de los mecanismos neurofisiológicos de la enfermedad (Jeong 2002, 2004; Stam 2005).

En este capítulo, se van a discutir los resultados obtenidos con los distintos métodos de análisis no lineal aplicados a nuestra base de datos de registros MEG. Se van a comparar entre sí las distintas medidas utilizadas, a la vez que se contrastan nuestros principales hallazgos con los cambios más significativos observados en estudios previos de la actividad electromagnética en la EA. Además, se mencionarán las contribuciones y conclusiones más relevantes de esta Tesis Doctoral. Finalmente, se plantean una serie de posibles líneas de investigación para futuros estudios.

8.2. Discusión

En este estudio se han utilizado un total de trece métodos de análisis no lineal para caracterizar la actividad MEG en la EA: *LZC*, *HFD*, *MSFD*, *SSE*, *ApEn*, *SampEn*,

MSE, *NF*, *AMI*, *DFA*, *DMA*, *SL* y *PLI*. Además, los registros MEG se han analizado con varias variantes de algunos de estos métodos. Así, se han utilizado conversiones de dos y tres símbolos para la *LZC*, se han comparado los algoritmos de Yunfan y Aftanas de *NF* y se han aplicado cuatro variantes distintas de *DMA*: *BDMA*, *CDMA*, *WBDMA* y *WCDMA*. Si exceptuamos la *MSFD*, la *ApEn* y las dos medidas de conectividad, todos los métodos empleados han reflejado diferencias significativas entre la actividad MEG de los pacientes con EA y de los sujetos de control en alguna de las regiones analizadas (p -valores < 0.05 ; test de la t de Welch con corrección de Bonferroni).

El análisis de los registros MEG con la *LZC* mostró diferencias significativas entre los pacientes con EA y los sujetos de control en las seis regiones analizadas (total, anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha). La *LZC* mide la tasa de aparición de nuevos patrones en una secuencia finita de símbolos, obtenida a partir de una transformación de la señal original. Se han utilizado dos tipos diferentes de conversión, transformando la serie temporal en secuencias de dos y tres símbolos. Los p -valores obtenidos eran ligeramente inferiores para la conversión de tres símbolos. No obstante, los resultados eran muy similares con ambos tipos de conversión. Por ello, la utilización de sólo dos símbolos parece suficiente para resumir la mayor parte de la información de las señales. Estudios previos sugerían que la conversión binaria es suficiente para estudiar la dinámica de las señales que reflejan la actividad cerebral (Radhakrishnan & Gangadhar 1998; Wu & Xu 1991; Xu *et al.* 1997). Sin embargo, los resultados de Abásolo *et al.* (2006a) indicaban que una conversión de tres símbolos proporciona más información acerca de las diferencias entre la actividad EEG de pacientes con EA y de sujetos de control. Esto podría deberse a que la conversión de tres símbolos contiene información del registro original que se perdería empleando sólo dos símbolos (Abásolo *et al.* 2006a).

La *LZC* asigna valores más elevados a registros que poseen una mayor complejidad. De hecho, esta medida contiene la noción de complejidad en el sentido determinista del término (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon) (Zozor *et al.* 2005). Por tanto, nuestros resultados indican que los registros MEG de los pacientes con EA son menos complejos que los pertenecientes a sujetos de control. Además, tanto en un grupo como en otro se observó una disminución de la complejidad según nos alejábamos de la zona central de la cabeza. Este hecho

parece indicar que la actividad cerebral registrada en los canales periféricos es menos compleja que en los canales centrales. Este comportamiento ya se había observado en un estudio anterior con un número más reducido de sujetos (Gómez *et al.* 2006a).

La *LZC* presenta numerosas ventajas sobre los métodos clásicos de complejidad, como *D2* o *L1*. En primer lugar, es un método con un bajo coste computacional, ya que se basa en dos operaciones matemáticas muy simples: comparación y acumulación. En segundo lugar, es una medida bastante robusta ante la presencia de espurios, gracias a la utilización de la mediana como umbral para transformar la señal original en una secuencia con un número finito de símbolos. Además, no es necesario disponer de series temporales de gran longitud para estimar su valor. En un estudio previo se analizó la relación entre la *LZC* y el tamaño de las tramas, concluyendo que el algoritmo ofrece estimaciones estables para registros MEG de más de 3000 muestras (Gómez *et al.* 2006a). Finalmente, la *LZC* no depende del modelo dinámico del sistema estudiado (Zhang *et al.* 2001). De hecho, este método sólo considera las diferencias existentes entre los patrones relevantes en el sistema subyacente, independientemente de que éste sea un sistema determinista caótico o un proceso estocástico.

Además de la *LZC*, se utilizaron otros dos métodos para estudiar los cambios que la EA produce en la complejidad de las señales MEG: *HFD* y *MSFD*. Ambos algoritmos se aplicaron sobre segmentos MEG de 848 muestras que cumplieran la condición de estacionariedad. Tanto la *HFD* como la *MSFD* permiten estimar la complejidad dimensional de los registros MEG. Existen dos opciones para calcular la complejidad dimensional de una serie temporal: estimar la *FD* de la señal directamente en el dominio temporal o reconstruir su atractor en el espacio de fases multidimensional. El método más utilizado para estimar este valor de complejidad es la *D2*. Sin embargo, este método tiene muchos inconvenientes, que no permiten su correcta aplicación sobre series temporales ruidosas y de corta duración. Por ello, es necesario la utilización de otros algoritmos, entre los que se encuentran los propuestos por Higuchi (1988), Maragos & Sun (1993), Katz (1988) y Petrosian (1995), o el algoritmo *box counting* (Mandelbrot 1977). Todos ellos estiman la complejidad de una señal en el dominio temporal, sin necesidad de reconstruir su atractor. Aplicada a señales cerebrales, la *FD* permite cuantificar la complejidad y auto-similitud de las señales (Accardo *et al.* 1997).

Para aplicar la *HFD* a una serie temporal es necesario fijar el parámetro k_{\max} . Para ello, se utilizó el criterio propuesto por Doyle *et al.* (2004), que consiste en elegir un valor de k_{\max} que haga que la *HFD* permanezca estable para aumentos de este parámetro. La *HFD* mostró una disminución de complejidad dimensional en el grupo de pacientes. Además, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y los sujetos de control en todas las zonas analizadas, exceptuando la región lateral izquierda. Nuestros resultados sugieren que existe una disminución de la complejidad de los registros en la EA. Nuevamente, los canales centrales reflejaron valores de complejidad más elevados que los situados en la periferia.

La *HFD* es un método muy adecuado para estimar la *FD* de señales biomédicas, como los registros MEG, debido a las siguientes razones. Comparado con el algoritmo de Petrosian, el de Higuchi no depende de una secuencia binaria y, en muchos casos, es menos sensible al ruido (Esteller *et al.* 2001). El algoritmo *box counting* tiene un elevado coste computacional, tanto en tiempo como en memoria, por lo que es menos eficiente que la *HFD* (Block *et al.* 1990). Además, el algoritmo de Higuchi proporciona valores más precisos de *FD* que los métodos propuestos por Maragos-Sun, Katz y Petrosian (Accardo *et al.* 1997; Esteller *et al.* 2001).

El método propuesto por Maragos y Sun (1993) es otra vía para medir la complejidad a través de la *FD* de las señales. Para la estimación de la *MSFD* es necesario calcular el parámetro d_{\max} . Para ello, se utiliza una regla heurística que sugirieron los autores del método. Este parámetro depende de la dimensión real de la señal a analizar, de su longitud y de la clase de *FD* de que se trate (Maragos & Sun 1993). Al igual que la *HFD*, la *MSFD* proporciona estimaciones fiables de *FD* para tramas de corta longitud, por lo que su aplicación a nuestros registros MEG de 5s está justificada. Resultados previos obtenidos sobre señales sintéticas arrojan estimaciones de la *FD* con errores en torno al 3-5% respecto al valor real (Maragos & Sun 1993). En esta Tesis Doctoral, los valores de *MSFD* obtenidos eran inferiores en el grupo de enfermos, si bien las diferencias entre este y el grupo de control no fueron significativas. Por tanto, el algoritmo de Higuchi parece una mejor opción para diferenciar los pacientes con EA de los controles en base a la *FD* de los registros MEG. A una conclusión similar se llegó en Accardo *et al.* (1997). En este trabajo, se estudió el comportamiento de estos dos algoritmos para el análisis de registros EEG, concluyendo

que la *HFD* proporcionaba resultados más precisos y con un menor coste computacional (Accardo *et al.* 1997).

Las tres medidas de complejidad empleadas en esta Tesis Doctoral sugieren que la EA se caracteriza por una actividad electromagnética cerebral menos compleja. Estos resultados concuerdan con artículos previos que han aplicado métodos de análisis no lineal para estudiar la complejidad de registros EEG/MEG en pacientes con EA. En muchos de estos estudios se utilizaron las medidas clásicas *D2* y *L1*. Jeong *et al.* (1998b, 2001a) demostraron que los pacientes con EA mostraban valores de *D2* y *L1* significativamente menores que los sujetos de control en la mayoría de canales EEG. Estos resultados han sido corroborados por otros autores, tanto en estudios con señales EEG (Jelles *et al.* 1999a,b; Stam *et al.* 1994, 1995; Woysville & Calabrese 1994) como MEG (Abatzoglou *et al.* 2007). Otros estudios acerca de la actividad EEG/MEG en la EA, basados en diversas definiciones de complejidad, han confirmado estos hallazgos (Abásolo *et al.* 2006a; Escudero *et al.* 2006; Gómez *et al.* 2006a, 2009a,b; Hornero *et al.* 2008a, 2009).

La *SSE* es una medida de regularidad de la señal en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. Valores elevados de *SSE* indican que el espectro de la señal tiene una distribución amplia en frecuencia, mientras que valores pequeños reflejan que la potencia se encuentra condensada en un rango de frecuencias menor (Sleigh *et al.* 2004). Trabajos previos han mostrado que la actividad MEG sufre una lentificación de su espectro en la EA, es decir, un desplazamiento del espectro hacia frecuencias más bajas (Fernández *et al.* 2006a,b). Por tanto, cabe esperarse que estos cambios tengan algún efecto en los valores de *SSE*. Hemos podido comprobar que los valores de *SSE* eran mayores en los sujetos de control que en los enfermos en todas las regiones analizadas. Puesto que valores más elevados de entropía están asociados con mayor irregularidad de las señales (Sleigh *et al.* 2004; Viertiö-Oja *et al.* 2004), nuestros resultados sugieren que los registros MEG de los pacientes exhiben un mayor grado de regularidad que los controles. Además, este método ha reflejado diferencias significativas entre ambos grupos en todas las zonas analizadas, excepto en la posterior. Poza *et al.* (2008) utilizaron la *SSE* normalizada, además de otras dos familias de entropías, para estudiar la actividad MEG en la EA. En este trabajo, se encontraron diferencias significativas en todas las regiones, utilizando la edad de los sujetos como

covariable (Poza *et al.* 2008). Por el contrario, Abásolo *et al.* (2006b) no detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en ningún canal EEG. Esto podría deberse a que los registros MEG reflejan los cambios que la EA produce en el espectro con mayor claridad que las señales EEG.

La segunda medida de entropía empleada para caracterizar la actividad MEG en pacientes con EA y controles es la *ApEn*. La *ApEn* refleja la probabilidad de que patrones dentro de la serie no sean seguidos por otros similares, asignando valores mayores a secuencias más irregulares (Pincus 2001). Para calcular la *ApEn*, se han fijado una longitud $m = 2$ y una ventana de tolerancia $r = 0.25$ veces la SD de la serie original. La obtención de valores menores de *ApEn* en los pacientes con EA sugiere que esta patología se caracteriza por una actividad cerebral más regular, como ya se ha comentado tras analizar los resultados obtenidos con la *SSE*. Sin embargo, la *ApEn* no ha proporcionado diferencias significativas entre ambos grupos (p -valores > 0.05 ; test de Welch, corrección de Bonferroni).

Para estimar la *ApEn* con fiabilidad no es necesario disponer de un número elevado de datos. Además, permite diferenciar señales periódicas, deterministas, estocásticas, caóticas y combinaciones de ellas contaminadas con ruido (Pincus 2001). Estas razones motivan que sea una medida mucho más adecuada para el análisis de registros cerebrales que otros métodos de análisis no lineal, como *D2* y *L1*. El aumento de la regularidad observado con la *ApEn* en los pacientes sugiere la presencia de deficiencias debidas a la desactivación de redes neuronales (Abásolo *et al.* 2005). Pincus (2001) sugiere que la *ApEn* está correlacionada con cambios ocultos en la señal que normalmente pasan desapercibidos cuando se emplean métodos de análisis estadístico clásicos. De hecho, este método muestra diferencias entre las señales EEG de los pacientes con EA y de los sujetos de control que no pueden ser detectadas con métodos de análisis espectral (Abásolo *et al.* 2005). Asimismo, la *ApEn* puede complementar a las técnicas espectrales en el análisis de registros MEG en la EA (Hornero *et al.* 2008a). Estos estudios confirman que el análisis no lineal de la actividad electromagnética cerebral puede ofrecer información adicional con respecto a los métodos clásicos de análisis espectral.

Los resultados obtenidos con la *SampEn* han sido muy similares a los de *ApEn*. La combinación de parámetros utilizada fue $m = 2$ y $r = 0.25$ veces la SD de los datos

analizados. Nuevamente, los registros MEG pertenecientes a los enfermos eran más regulares, encontrándose diferencias significativas entre estos y los controles en la zona central. Al igual que la *ApEn*, la *SampEn* es una medida introducida para cuantificar la regularidad en series temporales cortas y ruidosas (Richman & Moorman 2000), por lo que las ventajas de la *ApEn* también son aplicables a este método. No obstante, la *SampEn* presenta ventajas adicionales frente a la *ApEn* (Richman & Moorman 2000). En primer lugar, las estimaciones de *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las de *ApEn*. Además, la consistencia de los resultados obtenidos con la *SampEn* es mayor que con la *ApEn*. Finalmente, el algoritmo es más sencillo y el coste computacional menor. Por tanto, la *SampEn* es una medida de regularidad más adecuada que la *ApEn* para el análisis de series temporales. De hecho, estudios previos de la actividad MEG en la EA han mostrado la superioridad de la *SampEn* en la discriminación entre controles y pacientes. Así, mientras que la *ApEn* proporcionó un valor de precisión en la clasificación de sólo el 51.2% en Hornero *et al.* (2008a), la precisión alcanzada con la *SampEn* en un estudio posterior fue del 70.73% (Gómez *et al.* 2009a). Por el contrario, el análisis de señales EEG reveló diferencias significativas en los mismos electrodos (P3, P4, O1 y O2) con la *ApEn* y la *SampEn*, tras aplicar ambas medidas sobre la misma base de datos (Abásolo *et al.* 2005, 2008a).

La *MSE* nos ha permitido comparar las diferencias de complejidad en la actividad base de los registros MEG entre los dos grupos, evaluando la *SampEn* para distintas escalas temporales. Para ello, se han utilizado valores de $m = 2$, $r = 0.25$ y $\tau_{\max} = 8$. Los valores de la *MSE* han sido más elevados para la mayoría de escalas en las secuencias del grupo de control, lo que sugiere que la actividad cerebral es menos compleja en los pacientes con EA (Costa *et al.* 2005). Además, se ha calculado la pendiente de las curvas de *MSE* para escalas pequeñas (factores de escala entre 1 y 4) y grandes (factores de escala entre 4 y 8). Ambas pendientes fueron capaces de reflejar diferencias significativas entre los dos grupos en todas las zonas analizadas. Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de diferencias entre los pacientes con EA y los sujetos de control que no podrían haberse observado sólo con la *ApEn* o la *SampEn*. Estos resultados concuerdan con un estudio previo de la actividad EEG en la EA (Escudero *et al.* 2006). En dicho trabajo, la pendiente de la *MSE* para escalas grandes reveló diferencias significativas en muchos más canales (F3, F7, Fp1, Fp2, T5, T6, P3,

P4, O1 y O2) de lo que lo hicieron la *ApEn* y la *SampEn* en artículos anteriores (Abásolo *et al.* 2005, 2006b). Por tanto, el uso de este método, que tiene en cuenta la información contenida en diversas escalas, parece una buena elección para el análisis de la actividad electromagnética en la EA.

La *NF* es un método propuesto por Sugihara y May (1990) para medir la predictibilidad de una serie temporal. Aplicada a registros MEG, la *NF* parece cuantificar la pérdida de memoria de estados cerebrales pasados (Aftanas *et al.* 1997). Las curvas de predicción obtenidas decrecían más rápidamente en el grupo de control que en el grupo de pacientes. Esta circunstancia parece sugerir que los registros de los enfermos son más predecibles que los pertenecientes a los sujetos de control. Además, la pendiente de estas curvas fue capaz de reflejar diferencias significativas entre los dos grupos en todas las zonas analizadas (p -valores < 0.05 ; prueba de Welch con corrección de Bonferroni). Jelles *et al.* (1999b) también concluyeron que las señales EEG de los pacientes con EA son más predecibles que en los controles. Se debe subrayar que los resultados alcanzados con los algoritmos propuestos por Yunfan *et al.* (1998) y por Aftanas *et al.* (1997) fueron muy similares. No obstante, se observó un comportamiento ligeramente mejor con el segundo. La *NF* es un método más eficaz para el análisis de registros MEG que *D2* y *L1*, ya que no requiere un número elevado de datos para obtener resultados fiables. Además, permite el análisis de señales ruidosas, ya que el proceso de suma y promediado de los vecinos más cercanos llevado a cabo en el proceso de predicción permite reducir el ruido (Yunfan *et al.* 1998).

Aplicada a registros cerebrales, la *AMI* proporciona secuencias con información relevante acerca de la dinámica cerebral en la EA (Jeong *et al.* 2001b). Proporciona una estimación de hasta qué punto es posible predecir, en promedio, una serie retardada X_τ , a partir del conocimiento de X . En esta Tesis Doctoral, se ha calculado la *AMI* variando τ entre 0 y 0.5s. Además, se han empleado 64 particiones para construir los histogramas, ya que esta elección ofreció estimaciones estables en estudios previos (Gómez *et al.* 2007a; Jeong *et al.* 2001b). Representando los perfiles de la *AMI* en pacientes con EA y sujetos de control en función de τ , hemos comprobado que las curvas correspondientes a los controles decrecen más rápidamente que las de los pacientes. Con el objetivo de caracterizar estas curvas, se ha calculado su tasa de descenso, desde $\tau = 0$ hasta el primer mínimo local. Se encontraron diferencias significativas en todas las regiones

analizadas. La *AMI* es una medida que ya había sido utilizada para el análisis de señales cerebrales en la EA. En el primer estudio (Jeong *et al.* 2001b), se detectó una disminución significativa de la tasa de descenso de la *AMI* en todos los canales EEG, excepto en O1. Sin embargo, las diferencias sólo fueron significativas en T5, T6, O1, O2, P3 y P4 en Abásolo *et al.* (2008a). Las señales MEG también han sido analizadas con esta medida (Gómez *et al.* 2007a). Los valores de la tasa de descenso eran significativamente menores en los pacientes con EA en 144 de los 148 canales MEG (Gómez *et al.* 2007a). Estos resultados, junto con los obtenidos con la *NF*, parecen indicar un aumento generalizado de la predictibilidad de los registros MEG en la EA.

El *DFA* permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema (Kantelhardt *et al.* 2001; Vjushin *et al.* 2001). Nuestros resultados han permitido confirmar los indicios previos, que apuntaban que existen dos regiones de escalado con diferentes pendientes en los registros cerebrales (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002). La pendiente de la primera región de escalado no permitió diferenciar a los dos grupos de estudio. Sin embargo, con la pendiente de la segunda región se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con EA y los sujetos de control en todas las regiones de interés. Nuestros resultados sugieren que el *DFA* para escalas temporales grandes proporciona información relevante acerca de las características de los registros MEG, que permite diferenciar entre enfermos y controles. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio EEG previo (Abásolo *et al.* 2008b), en el que sólo se encontraron diferencias significativas en la segunda región de escalado (canales T5, T6 y O1). La utilización de este método, junto con una medida de sincronización, mostró que la EA se caracteriza por una disminución de las fluctuaciones en el nivel de sincronización (Stam *et al.* 2005).

El *DMA* es una mejora del *DFA*, ya que no requiere que las series temporales sean divididas en ventanas no solapadas, sino que resta a la señal una función continua, llamada media móvil (Alessio *et al.* 2002; Carbone *et al.* 2004). El *DMA* también es más preciso, ya que la media móvil es un filtro paso bajo mejor que el filtro polinómico utilizado para el *DFA* (Serletis & Rosenberg 2007). Nuestros resultados muestran que las cuatro variantes del *DMA* reflejaban distintas regiones de escalado. Así, los métodos de media móvil hacia atrás (*BDMA* y *WBDMA*) pueden caracterizarse por dos regiones

con diferentes pendientes, pero es necesario utilizar tres para el *WCDMA* y sólo una para el *CDMA*. De estas cuatro variantes, los mejores resultados se obtuvieron con el *BDMA*. Con esta medida, se encontraron diferencias relevantes en todas las zonas tras analizar la pendiente en la primera región de escalado, pero sólo en la zona anterior utilizando la pendiente α_2 . Con el resto de variantes también se obtuvieron diferencias significativas, pero únicamente en la región anterior. Esta circunstancia parece sugerir que hay un cambio significativo en las propiedades de correlación existentes en los registros MEG de los pacientes con EA, especialmente en la región frontal.

Por último, se aplicaron dos medidas para estudiar el grado de sincronización o conectividad entre las señales registradas por los diferentes canales MEG. La medida más utilizada para estudiar la sincronización entre distintas regiones cerebrales es la coherencia. Se trata de una medida lineal normalizada, que refleja el grado de correlación existente entre dos series temporales (Nunez *et al.* 1997, 1999). La mayoría de los estudios realizados reflejan una disminución de los valores de coherencia en la EA en las bandas alfa y beta (Jeong 2004). Sin embargo, este método tiene una serie de desventajas. En primer lugar, sólo captura las interacciones lineales entre pares de señales EEG o MEG. Por ello, la coherencia falla a la hora de detectar las posibles interdependencias no lineales. Además, no es una medida adecuada para el análisis de registros no estacionarios.

Para solventar los problemas de la coherencia, Stam y van Dijk (2002) propusieron una nueva medida para medir la conectividad entre regiones cerebrales: la *SL*. Es un método sensible tanto a interdependencias lineales como no lineales. Además, puede calcularse con una elevada resolución temporal, por lo que es una medida adecuada para analizar señales no estacionarias (Stam & van Dijk 2002). Asimismo, su comportamiento para datos con un nivel de ruido considerable es robusto. Finalmente, la *SL* sólo refleja los cambios en el acoplamiento entre sistemas y no está afectada por las propiedades intrínsecas de los mismos. Nuestros resultados indicaron una disminución de la *SL* en el grupo de EA, lo que sugiere una pérdida de conectividad entre las distintas regiones cerebrales. Sin embargo, las diferencias entre pacientes y controles no fueron significativamente relevantes. Esta pérdida de conectividad podría deberse a que las placas seniles aparecen organizadas en el cerebro de los pacientes con EA, afectando a las conexiones corticocorticales (de LaCoste & White 1993). Los

resultados de Babiloni *et al.* (2004) también mostraban una disminución de la *SL* en el grupo de EA respecto al de control. Por mantener la filosofía seguida durante toda la Tesis Doctoral, no se ha aplicado esta medida en diferentes bandas de frecuencia, sino que se ha analizado una única banda de 0.5-40 Hz. No obstante, estudios previos sugieren que la sincronización entre regiones cerebrales puede aumentar en algunas bandas y disminuir en otras (Pijnenburg *et al.* 2004; Stam *et al.* 2006). Esta podría ser la causa de no haber encontrado diferencias significativas entre ambos grupos.

La otra medida de conectividad aplicada es el *PLI*. Al igual que la *SL*, el *PLI* cuantifica la sincronización entre dos series temporales (Stam *et al.* 2007). Además, esta medida evita los problemas derivados de la presencia de fuentes comunes, como son la conducción de volumen y la utilización de electrodos de referencia (Daffertshofer & Stam 2007; Stam *et al.* 2007). Al contrario de lo que ocurría con la *SL*, el *PLI* parece indicar que la EA está relacionada con un aumento en el nivel de conectividad, aunque tampoco este método mostró diferencias significativas en ninguna de las zonas analizadas. Estos resultados, aparentemente contradictorios, parecen estar debidos a la utilización de una única banda de frecuencia. Por ello, el análisis de la conectividad de los registros MEG en las bandas típicas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta y gamma) parece una línea de investigación necesaria para futuros estudios, como comentaremos en la sección 8.5.

Finalmente, se utilizó un modelo de LR para evaluar la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos estudiados. La LR no requiere que los datos cumplan las hipótesis de normalidad y homocedasticidad (Hosmer & Lemeshow 1989), lo que supone una importante ventaja sobre el LDA. Para la selección de características se empleó una LR paso a paso, seleccionándose únicamente dos variables: pendiente α_1 del *BDMA* en la zona anterior de la cabeza y *SampEn*, también en la zona anterior. Este hecho parece sugerir que los resultados de los distintos métodos de análisis no lineal están muy correlados y, por tanto, los restantes métodos no proporcionan información complementaria. No obstante, el uso de un conjunto de características reducido permite mejorar la capacidad de generalización del modelo. Para la clasificación de los pacientes con EA y de los sujetos de control se utilizó LR con validación cruzada dejando uno fuera. Una vez realizado este procedimiento para todos los sujetos, se alcanzaron valores de precisión del 75.81% (sensibilidad del 83.33%; especificidad del

65.38%) y de AROC del 0.8248.

En resumen, los métodos de análisis no lineal utilizados sugieren que la EA altera la actividad MEG de los pacientes, provocando una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros, un aumento en su predictibilidad y cambios en las fluctuaciones de las señales. Resulta especialmente reseñable que los resultados obtenidos a partir de señales EEG y MEG son coherentes. Esto puede deberse al hecho de que las corrientes eléctricas generadoras de los campos eléctrico y magnético son las mismas (Hari 2005). Los cambios que la EA produce en la actividad electromagnética de los enfermos pueden interpretarse como una pérdida de la capacidad cognitiva debida a esta demencia. Esta pérdida podría estar asociada a muerte neuronal, a deficiencias generales en los neurotransmisores o a la pérdida de conexiones en redes neuronales por la muerte de células nerviosas (Jelles *et al.* 1999a).

8.3. Contribuciones originales

La aportación principal de la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral consiste en obtener una caracterización de la actividad MEG espontánea en la EA mediante la utilización de un conjunto de métodos de análisis no lineal. Para ello, ha sido necesario adaptar los distintos algoritmos para el análisis de nuestros registros MEG. Debido a la gran cantidad de información a analizar (62 sujetos, 148 canales por sujeto y 50863 muestras/canal), ha sido necesaria la utilización de algoritmos con una carga computacional no demasiado elevada. Es de destacar que varios de los métodos utilizados no habían sido aplicados previamente a señales MEG y, en la mayor parte de los casos, es la primera vez que se usan para estudiar la actividad MEG espontánea en la EA.

Las aportaciones originales de esta investigación, así como sus ventajas frente a otras propuestas empleadas con anterioridad, se detallan a continuación. Las publicaciones más relevantes generadas como consecuencia de nuestra investigación se recogen en el Apéndice B.

1. **Complejidad de Lempel-Ziv.** La *LZC* es una medida de complejidad no paramétrica, basada en el número de subsecuencias diferentes presentes en la

serie original y en la tasa de repetición de las mismas (Lempel & Ziv 1976). En esta Tesis Doctoral se han utilizado dos métodos distintos de conversión, empleando dos y tres símbolos, respectivamente. Aunque la conversión binaria ha sido empleada en multitud de trabajos previos, no existen apenas estudios que hayan transformado la señal original en una secuencia de tres símbolos para luego calcular su complejidad. El trabajo llevado a cabo constituye el primer estudio que utiliza esta medida para caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA (Gómez *et al.* 2005a,c, 2006a, 2009a).

2. **Dimensión fractal de Higuchi.** La *HFD* permite estimar la complejidad dimensional de una serie temporal (Higuchi 1988). La *HFD* tiene una serie de ventajas sobre otras medidas utilizadas para estimar la complejidad dimensional, como los algoritmos propuestos por Maragos y Sun, Katz, Petrosian o el denominado *box counting*. Así, es menos sensible al ruido que la *FD* de Petrosian (Esteller *et al.* 2001), tiene un menor coste computacional que el algoritmo *box counting* (Block *et al.* 1990), y proporciona estimaciones más precisas que las medidas propuestas por Maragos-Sun, Katz y Petrosian (Accardo *et al.* 1997; Esteller *et al.* 2001). Además, se ha adaptado la propuesta de Doyle *et al.* (2004) para calcular el valor del parámetro k_{\max} . El trabajo realizado durante esta Tesis Doctoral se puede considerar como el primer estudio donde se utiliza la *HFD* para estimar la complejidad dimensional de registros cerebrales en la EA (Gómez *et al.* 2007c, 2009a).
3. **Dimensión fractal de Maragos-Sun.** La *MSFD* es otra opción para medir la complejidad a través de la *FD* de las señales (Maragos & Sun 1993). Este algoritmo presenta varias ventajas sobre las medidas clásicas utilizadas para medir la complejidad de una serie temporal. La *MSFD* proporciona estimaciones fiables para señales de corta longitud (Accardo *et al.* 1997). Además, el método es aplicable a una señal arbitraria (Maragos & Sun 1993). Su aplicación en la investigación desarrollada supone el primer trabajo que hace uso de esta medida para caracterizar la complejidad dimensional de la actividad MEG en la EA.
4. **Entropía aproximada.** La *ApEn* es una medida utilizada para cuantificar la regularidad de series temporales (Pincus 1991). Entre las ventajas de la *ApEn*, destaca su buen comportamiento en el análisis de señales cortas y ruidosas.

Además, permite diferenciar entre sí señales deterministas, periódicas, caóticas, estocásticas y combinaciones de ellas contaminadas con ruido (Pincus 2001). En esta Tesis Doctoral hemos adecuado y adaptado la *ApEn* al estudio de la actividad MEG espontánea. Además, hemos propuesto por primera vez su uso para caracterizar la actividad magnética cerebral en pacientes con EA (Gómez *et al.* 2005b,d, 2006c,d).

5. **Entropía muestral.** La *SampEn* cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asociados a una mayor irregularidad (Richman & Moorman 2000). El algoritmo de *SampEn* tiene una serie de ventajas respecto al de *ApEn*. La consistencia de los resultados es mayor, mientras que el coste computacional es inferior. Además, las estimaciones de *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las de *ApEn* (Richman & Moorman 2000). La *SampEn* ya había sido utilizada previamente para el estudio de señales EEG en la EA (Abásolo *et al.* 2006b), pero ésta ha sido la primera ocasión en la que se ha caracterizado la actividad MEG espontánea en esta demencia (Gómez *et al.* 2007b, 2009a).
6. **Entropía en múltiples escalas.** La *MSE* es un método de análisis no lineal que tiene en cuenta la información contenida en diversas escalas (Costa *et al.* 2002). Hasta lo que conocemos, es la primera vez que se utiliza este parámetro para caracterizar la complejidad de la actividad MEG en la EA (Gómez *et al.* 2007b).
7. **Predicción no lineal.** La *NF* es una medida de la predictibilidad de una serie temporal (Sugihara & May 1990). La *NF* presenta una serie de ventajas sobre otros métodos de análisis no lineal. En primer lugar, no requiere información sobre la forma en que fueron generadas las series temporales (Sugihara & May 1990). Asimismo, no requiere señales de gran longitud para obtener resultados fiables. Finalmente, es un método adecuado para el análisis de señales ruidosas (Yunfan *et al.* 1998). En esta Tesis Doctoral se han aplicado dos versiones diferentes de *NF*, diferenciadas únicamente en la forma en la que se calculan los coeficientes de predicción (Aftanas *et al.* 1997; Yunfan *et al.* 1998). Hasta lo que sabemos, la investigación desarrollada constituye el primer trabajo que utiliza la *NF* de Sugihara y May (1990) para estudiar la actividad cerebral en la EA (Gómez *et al.* 2008a,b).

8. **Auto información mutua.** La *AMI* proporciona un valor de predicción media de las muestras futuras de una serie temporal a partir de las anteriores. El trabajo llevado a cabo en la presente Tesis Doctoral constituye el primer estudio que analiza registros MEG en pacientes con EA utilizando la tasa de descenso de la *AMI* (Gómez *et al.* 2006b, 2007a, 2008c).
9. **Análisis de fluctuaciones sin tendencias.** El *DFA* permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura de un sistema (Kantelhardt *et al.* 2001; Vjushin *et al.* 2001). El algoritmo original de Peng *et al.* (1994) ha sido modificado y adaptado a nuestro caso particular, donde las series analizadas son de pequeña longitud. El *DFA* ya había sido aplicado sobre señales EEG para el estudio de la actividad base en la EA (Abásolo *et al.* 2008; Stam *et al.* 2005). Sin embargo, el estudio realizado es el primero que hace uso de esta técnica para analizar registros MEG.
10. **Análisis de media móvil sin tendencias.** Al igual que el *DFA*, el *DMA* es un método utilizado para detectar la existencia de correlaciones de largo alcance y posibles relaciones de escala en una serie temporal (Alessio *et al.* 2002; Carbone *et al.* 2004). El *DMA* presenta una serie de ventajas sobre el *DFA*. Primeramente, no requiere que las series temporales sean divididas en ventanas no solapadas. Además, el método *DMA* es más preciso, ya que la media móvil es un filtro paso bajo mejor que el filtro polinómico utilizado para el *DFA* (Serletis & Rosenberg 2007). En esta Tesis Doctoral se han aplicado cuatro variantes diferentes de *DMA*: *BDMA*, *CDMA*, *WBDMA* y *WCDMA* (Xu *et al.* 2005). Ha sido necesario adaptar los diferentes algoritmos propuestos por Xu *et al.* (2005) para el análisis de nuestras señales. En este sentido, hemos realizado el primer estudio que hace uso de estas cuatro variantes para el análisis de registros cerebrales en la EA.
11. **Regresión logística.** Una de las aportaciones de este estudio es el empleo de un modelo de LR paso a paso para seleccionar las características con mayor poder discriminatorio para nuestro problema. Hasta donde conocemos, este es el primer trabajo donde se emplea LR en la selección de características para una posterior clasificación de registros MEG. Además, se utilizó LR con validación cruzada dejando uno fuera para realizar dicha tarea de clasificación.

8.4. Conclusiones

Los métodos de análisis no lineal presentados en el capítulo 6 se han utilizado para analizar la actividad MEG espontánea de 36 pacientes con un diagnóstico de EA probable y 26 sujetos de control de edad avanzada. Todos los métodos, salvo la *MSFD*, la *ApEn* y las dos medidas de conectividad, han reflejado diferencias significativas entre los dos grupos en alguna de las regiones analizadas (p -valores < 0.05 ; test de la t de Welch con corrección de Bonferroni). Los prometedores resultados obtenidos en este trabajo indican que **la mayoría de los métodos no lineales propuestos son adecuados para diferenciar pacientes con EA de sujetos de control en base al análisis de su actividad MEG espontánea, lo que podría suponer una importante ayuda para el diagnóstico de la EA en la práctica clínica.** Junto con esta conclusión principal, se pueden extraer las siguientes conclusiones específicas del trabajo presentado:

1. **Elaboración de un banco de datos de señales MEG.** Se ha creado una base de datos de registros MEG pertenecientes a pacientes con EA y a sujetos de control. Incluye tanto los registros como los datos sociodemográficos de los sujetos y los resultados obtenidos en las pruebas MMSE y FAST. Esta base de datos podrá ser empleada en futuros estudios y permitirá realizar comparaciones objetivas de los resultados obtenidos con diferentes métodos de análisis no lineal.
2. **Estudio exhaustivo de diferentes métodos de análisis no lineal.** Se ha llevado a cabo una completa búsqueda bibliográfica de diferentes métodos empleados en el procesado de señales biomédicas. Los métodos utilizados en esta Tesis Doctoral son adecuados para el análisis de registros MEG, ya que ninguno de ellos requiere que las señales a analizar estén libres de ruido.
3. **Disminución de complejidad en los registros MEG pertenecientes a los pacientes con EA.** Todas las medidas de complejidad (*LZC*, *HFD* y *MSFD*) han permitido observar que los registros MEG de los pacientes con EA son menos complejos que los pertenecientes a los controles (Gómez *et al.* 2005a,c, 2006a, 2007c, 2009a,b). Mientras que la *LZC* mide la tasa de aparición de nuevos patrones en una secuencia finita de símbolos (Lempel & Ziv 1976), la *HFD* y la *MSFD* proporcionan una estimación de la complejidad dimensional de la señal evaluada (Higuchi 1988; Maragos & Sun 1993). Los resultados de *LZC*

mostraron diferencias significativamente relevantes en todas las regiones analizadas (total, anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha), utilizando ambos métodos de conversión. Por otro lado, la *HFD* reflejó diferencias significativas entre pacientes con EA y sujetos de control en todas las zonas, excepto en la lateral izquierda. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente relevantes con la *MSFD*. La medida de complejidad que mostró un mejor comportamiento en la discriminación entre pacientes con EA y controles fue la **LZC con conversión de tres símbolos**. Con esta medida, se obtuvo un valor de precisión del 79.03% en las regiones anterior y lateral derecha. El AROC máximo se alcanzó tras promediar todos los canales y en la zona lateral izquierda: 0.7949.

4. **Aumento de la regularidad en los registros MEG pertenecientes a los pacientes con EA.** Para caracterizar los registros MEG se utilizaron también cuatro medidas de entropía: *SSE*, *ApEn*, *SampEn* y *MSE*. La *SSE* cuantifica la distribución de potencia en el espectro a partir de la entropía de Shannon de la densidad espectral de potencia (Powell & Percival 1979). La *ApEn* y la *SampEn* son medidas de la regularidad de una serie temporal, con valores menores de entropía asociados a una mayor regularidad en la secuencia analizada (Pincus 1991; Richman & Moorman 2000). Por último, la *MSE* analiza la señal original en diversas escalas temporales (Costa *et al.* 2002), permitiendo evaluar las diferencias de complejidad existentes en los registros. Nuestros resultados sugieren que los registros MEG exhiben un menor grado de irregularidad y complejidad en los pacientes con EA (Gómez *et al.* 2005b,d, 2006c,d, 2007b, 2009a). Además, *SSE*, *SampEn* y *MSE* reflejaron diferencias estadísticamente relevantes entre ambos grupos. Sin embargo, la *MSE* parece superior al resto de medidas de entropía a la hora de diferenciar los registros MEG de los pacientes y de los controles. Con este método, los mejores resultados de precisión se alcanzaron en las zonas central (escalas pequeñas) y anterior (escalas grandes): 75.81%. El AROC más elevado se obtuvo en la región lateral derecha, tras analizar la pendiente de las curvas de la *MSE* para escalas grandes: 0.7671.
5. **Disminución de predictibilidad de los registros MEG en los pacientes con EA.** La *NF* y la *AMI* permiten evaluar la predictibilidad de una serie temporal

(Jeong *et al.* 2001b; Sugihara & May 1990). Nuestros resultados sugieren que los registros MEG pertenecientes a los enfermos son más regulares y predecibles que en el grupo de control (Gómez *et al.* 2006b, 2007a, 2008a,b,c). Los valores de pendiente de las curvas obtenidas con la *NF* reflejaron diferencias estadísticamente relevantes entre los dos grupos en todas las regiones analizadas, tanto con el algoritmo de Yunfan *et al.* (1998) como con el de Aftanas *et al.* (1997). De igual modo, la prueba de la *t* de Welch ha mostrado que las diferencias en la tasa de descenso de la *AMI* son estadísticamente relevantes en todas las regiones analizadas. Por tanto, ambas medidas (*NF* y *AMI*) parecen muy adecuadas para diferenciar entre pacientes con EA y sujetos de control. No obstante, los mejores resultados se obtuvieron con el algoritmo de ***NF* de Aftanas**: precisión del 77.42% y AROC del 0.7788 (región anterior).

6. **Cambios en las fluctuaciones de los registros MEG.** El *DFA* y el *DMA* permiten detectar la existencia de correlaciones de largo alcance en una serie temporal (Alessio *et al.* 2002; Peng *et al.* 1994). De todos los métodos de análisis de escalado utilizados, esto es, el *DFA* y las cuatro variantes del *DMA* (*BDMA*, *CDMA*, *WBDMA* y *WCDMA*), los mejores resultados se obtuvieron con el ***BDMA***. Con esta medida, se encontraron diferencias relevantes en todas las zonas tras analizar la pendiente en la primera región de escalado, y también en la zona anterior utilizando la pendiente α_2 . Además, se obtuvieron valores máximos de precisión y AROC de 77.42% y 0.8002, respectivamente. Con el resto de variantes también se obtuvieron diferencias significativas, especialmente con el *DFA* en la segunda región de escalado.
7. **Resultados no concluyentes en cuanto al nivel de sincronización o conectividad entre regiones cerebrales.** Tanto la *SL* como el *PLI* cuantifican la sincronización entre dos series temporales, superando las limitaciones de la coherencia (Daffertshofer & Stam 2007; Stam & van Dijk 2002). Nuestros resultados indicaron una disminución de la *SL* en el grupo de EA, lo que sugiere una pérdida de conectividad entre las distintas regiones cerebrales. Por el contrario, el *PLI* mostró un aumento de la sincronización en el grupo de EA. Estos resultados contradictorios podrían estar debidos a la utilización de una única banda de frecuencia (0.5-40 Hz).

8. **La LR permitió alcanzar valores de precisión y AROC del 75.81% y 0.8248, respectivamente.** Finalmente, se utilizó un modelo de LR para analizar la capacidad de clasificación conjunta de todos los métodos de análisis no lineal utilizados. La LR permitió determinar los métodos que, empleados conjuntamente, eran más adecuados para la clasificación de los registros. Los métodos seleccionados automáticamente por el modelo fueron el *BDMA* y la *SampEn*. Además, se utilizó LR con validación cruzada dejando uno fuera para clasificar las señales MEG de los enfermos y de los controles. La precisión obtenida fue del 75.81% (sensibilidad del 83.33%; especificidad del 65.38%). Este valor no superó a las precisiones obtenidas con algunos de los métodos utilizados de forma independiente. Por el contrario, se alcanzó el AROC más alto de todo el estudio: 0.8248.

En resumen, los resultados obtenidos permiten concluir que la EA provoca una **disminución en la complejidad e irregularidad de los registros, un aumento en su predictibilidad y cambios en las fluctuaciones de las señales**. La Tabla 52 muestra los *p*-valores, así como los resultados de precisión y AROC obtenidos para todos los métodos que reflejaron diferencias estadísticamente relevantes entre los pacientes con EA y los sujetos de control. Los métodos no lineales que mostraron un mejor comportamiento fueron la *LZC* con conversión de tres símbolos y el *BDMA*. Destacamos que ambos métodos comparten una serie de características que los hacen muy adecuados para el análisis de registros MEG: (a) son algoritmos muy simples, con un bajo coste computacional; (b) no es necesario fijar ningún parámetro para su cálculo; (c) no requieren que las tramas a analizar sean estacionarias; (d) son muy robustos ante la presencia de artefactos en los registros.

Como conclusión final, podemos afirmar que en este trabajo se realiza una **descripción exhaustiva de las características de la actividad MEG espontánea en la EA, mediante la utilización de métodos de análisis no lineal**. En el año 2005, el investigador C. J. Stam publicó un interesante artículo que recogía los últimos avances en el procesado no lineal de señales EEG y MEG (Stam 2005). Sin embargo, durante estos 4 años se han publicado numerosos artículos sobre este tema, por lo que la presente Tesis Doctoral aporta información novedosa sobre el análisis no lineal de la actividad electromagnética cerebral en la EA.

Método	Zona	Precisión	AROC	p-valor
<i>LZC</i> (2 símbolos)	Todos	0.7258	0.7863	0.0080
	Anterior	0.7903	0.7778	0.0072
	Central	0.6935	0.7714	0.0057
	Posterior	0.7419	0.7746	0.0137
	Lateral Izq.	0.7903	0.7874	0.0144
	Lateral Dcha.	0.7581	0.7799	0.0143
<i>LZC</i> (3 símbolos)	<i>Todos</i>	<i>0.7581</i>	<i>0.7949</i>	<i>0.0043</i>
	Anterior	0.7903	0.7895	0.0057
	Central	0.7097	0.7821	0.0018
	Posterior	0.7581	0.7821	0.0058
	<i>Lateral Izq.</i>	<i>0.7419</i>	<i>0.7949</i>	<i>0.0101</i>
	Lateral Dcha.	0.7903	0.7885	0.0096
<i>HFD</i>	<i>Todos</i>	<i>0.7258</i>	<i>0.7911</i>	<i>0.0133</i>
	Anterior	0.7742	0.7810	0.0051
	Central	0.7097	0.7650	0.0045
	Posterior	0.6452	0.7655	0.0242
	Lateral Dcha.	0.7581	0.7692	0.0349
<i>SSE</i>	<i>Todos</i>	<i>0.7742</i>	<i>0.7927</i>	<i>0.0162</i>
	Anterior	0.7419	0.7885	0.0043
	Central	0.7581	0.7799	0.0095
	Lateral Izq.	0.7097	0.7895	0.0486
	Lateral Dcha.	0.8065	0.7981	0.0238
<i>SampEn</i>	Central	0.7097	0.7179	0.0288
<i>MSE</i> (escalas pequeñas)	Todos	0.7419	0.7484	0.0040
	Anterior	0.7258	0.7244	0.0398
	Central	0.7581	0.7340	0.0071
	Posterior	0.7258	0.7521	0.0040
	Lateral Izq.	0.7097	0.7532	0.0028
	Lateral Dcha.	0.6935	0.7297	0.0056
<i>MSE</i> (escalas grandes)	Todos	0.7258	0.7591	0.0052
	Anterior	0.7581	0.7532	0.0086
	Central	0.7258	0.7447	0.0038
	Posterior	0.7258	0.7409	0.0248
	Lateral Izq.	0.7258	0.7564	0.0059
	Lateral Dcha.	0.6935	0.7671	0.0045
<i>NF</i> (algoritmo de Yunfan)	Todos	0.7742	0.7671	0.0033
	Anterior	0.7097	0.7756	0.0181
	Central	0.7097	0.7500	0.0022
	Posterior	0.7742	0.7628	0.0034
	Lateral Izq.	0.7419	0.7682	0.0061
	Lateral Dcha.	0.6774	0.7585	0.0067
<i>NF</i> (algoritmo de Aftanas)	Todos	0.7419	0.7719	0.0027
	Anterior	0.7742	0.7788	0.0135
	Central	0.6774	0.7543	0.0019
	Posterior	0.7581	0.7623	0.0029
	Lateral Izq.	0.7419	0.7692	0.0049
	Lateral Dcha.	0.7258	0.7607	0.0058

Tabla 52. Resumen de los valores de precisión y AROC para los métodos no lineales que mostraron diferencias significativas entre pacientes con EA y sujetos de control (p -valores < 0.05). Los métodos que consiguieron valores de precisión por encima del 79% se han marcado en negrita, mientras que los valores de AROC superiores a 0.79 se indican en cursiva.

Método	Zona	Precisión	AROC	p-valor
<i>AMI</i>	Todos	0.7258	0.7500	0.0054
	Anterior	0.7581	0.7276	0.0067
	Central	0.7097	0.7425	0.0080
	Posterior	0.5484	0.7212	0.0205
	Lateral Izq.	0.5645	0.7468	0.0057
	Lateral Dcha.	0.6613	0.7382	0.0063
<i>DFA (α_2)</i>	<i>Todos</i>	<i>0.6935</i>	<i>0.7959</i>	<i>0.0018</i>
	Anterior	0.7742	0.7799	0.0031
	Central	0.6935	0.7746	0.0014
	<i>Posterior</i>	<i>0.6452</i>	<i>0.7943</i>	<i>0.0044</i>
	Lateral Izq.	0.8065	0.7927	0.0025
Lateral Dcha.	0.7742	0.7895	0.0042	
<i>BDMA (α_1)</i>	<i>Todos</i>	<i>0.7097</i>	<i>0.8002</i>	<i>0.0004</i>
	<i>Anterior</i>	<i>0.7258</i>	<i>0.7927</i>	<i>0.0004</i>
	Central	0.7742	0.7671	0.0013
	<i>Posterior</i>	<i>0.7742</i>	<i>0.7965</i>	<i>0.0005</i>
	<i>Lateral Izq.</i>	<i>0.6613</i>	<i>0.7981</i>	<i>0.0007</i>
	Lateral Dcha.	0.6935	0.7842	0.0010
<i>BDMA (α_2)</i>	Anterior	0.6935	0.7404	0.0227
<i>CDMA (α)</i>	Anterior	0.8065	0.7628	0.0061
<i>WBDMA (α_1)</i>	Anterior	0.7419	0.7660	0.0024
<i>WCDMA (α_2)</i>	Anterior	0.6129	0.7366	0.0322

Tabla 52 (Continuación). Resumen de los valores de precisión y AROC para los métodos no lineales que mostraron diferencias significativas entre pacientes con EA y sujetos de control (p -valores < 0.05). Los métodos que consiguieron valores de precisión por encima del 79% se han marcado en negrita, mientras que los valores de AROC superiores a 0.79 se indican en cursiva.

8.5. Líneas futuras de investigación

En esta Tesis Doctoral se ha analizado la actividad MEG espontánea en la EA mediante la utilización de diferentes métodos no lineales. A pesar del esfuerzo realizado para obtener la mayor cantidad de información posible que permita caracterizar la EA, hay puntos que todavía no han sido tratados y que podrían ser de gran interés para futuras investigaciones.

Los métodos de análisis no lineal han sido aplicados a registros MEG pertenecientes a 36 enfermos con un diagnóstico de EA probable y a 26 controles. Para futuros estudios sería necesario aumentar el número de sujetos de la base de datos, con el objetivo de obtener conclusiones más significativas sobre las posibilidades de cada método como herramienta de ayuda al diagnóstico de la EA. No obstante, hay que destacar que el tamaño de la base de datos analizada es superior al utilizado en otros estudios MEG en la EA (Abatzoglou *et al.* 2007; Babiloni *et al.* 2005; Berendse *et al.*

2000; Franciotti *et al.* 2006; Gómez *et al.* 2006a, 2007a, 2009a,b; Hornero *et al.* 2008a; Maestú *et al.* 2001; Osipova *et al.* 2003, 2005, 2006a,b; Pekkonen *et al.* 1999, 2005; Poza *et al.* 2008; Stam *et al.* 2002, 2006, 2009; van Cappellen van Walsum *et al.* 2003).

Los métodos de análisis no lineal se han aplicado sobre los registros MEG filtrados entre 0.5 y 40 Hz. La mayoría de los estudios sobre análisis no lineal en la EA han utilizado bandas similares para estudiar los cambios que esta demencia provoca en la actividad electromagnética cerebral. Sin embargo, algunos trabajos han mostrado que el análisis en bandas estrechas de frecuencia puede proporcionar información adicional, que se pierde al analizar una única banda (Jelles *et al.* 2008; Pijnenburg *et al.* 2004; Stam *et al.* 2006; van Cappellen van Walsum *et al.* 2003). Así, los registros EEG/MEG pertenecientes a los pacientes con EA parecen tener asociados valores de complejidad más elevados en las bandas altas de frecuencia, y menores en las bandas bajas (Jelles *et al.* 2008; van Cappellen van Walsum *et al.* 2003). Otros estudios sugieren que la sincronización entre regiones cerebrales puede aumentar en algunas bandas y disminuir en otras (Pijnenburg *et al.* 2004; Stam *et al.* 2006). Por ello, una línea de investigación importante para futuros estudios consistiría en la aplicación de los métodos no lineales aquí presentados sobre registros MEG filtrados en las bandas típicas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta y gamma).

También sería interesante comprobar si los métodos empleados proporcionan información complementaria, no sólo entre ellos, sino también en relación a otros tipos de parámetros, como los métodos de análisis lineal y/o espectral. Nuestros resultados han mostrado que la utilización de varios métodos no lineales de forma conjunta no aumenta significativamente la precisión en la clasificación. Sin embargo, la utilización de una red ANFIS y de dos métodos no lineales (*LZC* y *SampEn*) permitió aumentar la precisión en la clasificación en más de un 7% respecto al valor obtenido sólo con la *LZC* y en más de un 15% respecto a la *SampEn* (Gómez *et al.* 2009a). Otros estudios sugieren que el análisis espectral genera información complementaria a los métodos no lineales al analizar la actividad electromagnética cerebral en la EA (Abásolo *et al.* 2005, 2008b; Hornero *et al.* 2008; Pritchard *et al.* 1994; Stam *et al.* 1996b).

Por otro lado, nuestros resultados muestran que la EA provoca una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros, un aumento en su predictibilidad y cambios en las fluctuaciones de las señales. Sin embargo, estas alteraciones de la

actividad electromagnética cerebral no se producen únicamente en la EA (Stam 2005), sino que aparecen en otras enfermedades cerebrales, como la epilepsia, la esquizofrenia o la demencia vascular (Hornero *et al.* 1999; Jeong *et al.* 1998a, 2001a; Jing & Takigawa 2000; Kim *et al.* 2000; Kotini & Anninos 2002; Na *et al.* 2002). Por ello, sería adecuado incluir en nuestra base de datos sujetos que sufran otros tipos de enfermedades neurodegenerativas, para poder realizar un estudio más completo que sirviera de ayuda para un posible diagnóstico diferencial. Es de especial importante la comparación de los resultados obtenidos en pacientes con EA y en sujetos con MCI, pues este desorden es considerado por muchos autores como una fase previa a la demencia. De hecho, ya existen algunos estudios que reflejan los cambios que el MCI produce en la actividad electromagnética de los pacientes (Fernández *et al.* 2006a; Gómez *et al.* 2009c).

Otro aspecto a considerar en futuras investigaciones se refiere a la utilización de los métodos no lineales para el estudio de otros tipos de señales biomédicas. De hecho, ya se han dado algunos pasos en este sentido. Por ejemplo, la LZC ha servido para analizar señales de presión arterial (Hornero *et al.* 2008b). Además, varios de los métodos utilizados han mostrado su utilidad en la caracterización de la saturación de oxígeno en sangre para la ayuda en el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño (Álvarez *et al.* 2006). Por último, cabe destacar la amplia utilización de estas medidas para el estudio de señales EEG en la EA (Abásolo *et al.* 2005, 2006a,b, 2008a,b). Por otro lado, también sería deseable desarrollar y aplicar nuevos algoritmos para el análisis de registros MEG y de otros tipos de señales biomédicas. Algunas de estas medidas podrían ser la dimensión fractal de Katz (*Katz's fractal dimension*), la entropía difusa (*fuzzy entropy*), la CMI, la sincronización de campo global (*global field synchronization*), etc.

En resumen, en esta Tesis Doctoral se han adaptado y estudiado diversos métodos de análisis no lineal, con el objetivo de describir las alteraciones que la EA provoca en la actividad MEG de los enfermos. La mayoría de los métodos aplicados han mostrado diferencias significativas entre los registros MEG de los pacientes con EA y de los sujetos de control. Este estudio constituye un paso inicial para demostrar la posible utilización del análisis no lineal de registros MEG como ayuda al diagnóstico de la EA, aunque son necesarios futuros estudios para confirmar nuestros resultados.

Apéndice A

Glosario de abreviaturas y acrónimos

A β : Péptido beta-amiloide (*Amyloid beta peptide*).

A β ₁₋₄₂: Péptido beta-amiloide 1-42 (*Amyloid beta peptide 1-42*).

AChE: Acetilcolinesterasa (*Acetyl-Cholinesterase*).

AMI: Auto información mutua (*Auto Mutual Information*).

ANFIS: *Adaptive–Network-based Fuzzy Interference System*.

ApEn: Entropía aproximada (*Approximate Entropy*).

ApoE: Apolipoproteína E (*Apolipoprotein E*).

ApoE4: Alelo 4 de la apolipoproteína E (*Allele 4 of the Apolipoprotein E*).

AROC: Área bajo la curva ROC (*Area under the ROC curve*).

ASCII: Código estadounidense estándar para el intercambio de información (*American Standard Code for Information Interchange*).

BDMA: Análisis de media móvil hacia atrás (*Backward Detrending Moving Average analysis*).

CAT: Tomografía axial computerizada (*Computerized Axial Tomography*).

CDMA: Análisis de media móvil centrada (*Centered Detrending Moving Average analysis*).

CMI: Información mutua cruzada (*Cross Mutual Information*).

CSF: Fluido cerebroespinal (*Cerebrospinal Fluid*).

D2: Dimensión de correlación (*Correlation Dimension*).

Dc: Corriente continua (*direct current*).

DFA: Análisis de fluctuaciones sin tendencias (*Detrended Fluctuation Analysis*).

DMA: Análisis de media móvil sin tendencias (*Detrending Moving Average analysis*).

D_p : Dimensión de correlación puntual (*Pointwise Correlation Dimension*).

EA: Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*).

ECG: Electrocardiografía (*Electrocardiography*).

EEG: Electroencefalografía (*Electroencephalography*).

FD: Dimensión fractal (*Fractal Dimension*).

FIR: *Finite Impulse Response*.

fMCG: Magnetocardiografía fetal (*Fetal Magnetocardiography*).

fMRI: Imágenes por resonancia magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*).

FN: Falso negativo (*False Negative*).

FP: Falso positivo (*False Positive*).

GDA/FAST: Escala de deterioro global/Escala de valoración funcional (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging*).

HFD: Dimensión fractal de Higuchi (*Higuchi's Fractal Dimension*).

HPI: Indicador de la posición de la cabeza (*Head Position Indicator*).

ICA: Análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis*).

IQR: Rango intercuartil (*Interquartile Range*).

-
- L1*: Primer exponente de Lyapunov (*First Lyapunov Exponent*).
- LDA*: Análisis discriminante lineal (*Linear Discriminant Analysis*).
- LR*: Regresión logística (*Logistic Regression*).
- LZC*: Complejidad de Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv Complexity*).
- MCG*: Magnetocardiografía (*Magnetocardiography*).
- MCI*: Deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*).
- MEG*: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).
- MGG*: Magnetogastrografía (*Magnetogastrography*).
- MI*: Información mutua (*Mutual Information*).
- MIT*: Instituto de Tecnología de Massachusetts (*Massachusetts Institute of Technology*).
- MMSE*: Examen del estado mental mínimo (*Mini-Mental State Examination*).
- MRI*: Imagen por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*).
- MRS*: Espectroscopia por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*).
- MSE*: Entropía en múltiples escalas (*Multiscale Entropy*).
- MSFD*: Dimensión fractal de Maragos-Sun (*Maragos and Sun's Fractal Dimension*).
- MUSIC*: Clasificación de señales múltiples (*Multiple Signal Classification*).
- NF*: Predicción no lineal (*Non-linear Forecasting*).
- NINCDS-ADRDA*: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.
- NMDA*: N-metil-D-aspartato (*N-Methyl-D-Aspartate*).
- P-tau*: Tau fosforilada (*Phosphorylated tau*).
- PCA*: Análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*).
- PET*: Tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*).
- PLI*: Índice de retardo de fase (*Phase Lag Index*).
- Rf*: Radio-frecuencia (*radio frequency*).

ROC: Característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*).

SD: Desviación típica (*Standard Deviation*).

RSE: Entropía espectral de Rényi (*Rényi Spectral Entropy*).

SAM: Magnetómetro de apertura sintética (*Synthetic Aperture Magnetometer*).

SampEn: Entropía muestral (*Sample Entropy*).

SL: Verosimilitud de la sincronización (*Synchronization Likelihood*).

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography*).

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device*.

SSE: Entropía espectral de Shannon (*Shannon Spectral Entropy*).

SSS: Separación en el espacio de señal (*Signal Space Separation*).

T-tau: Tau total (*Total tau*).

TN: Verdadero negativo (*True Negative*).

TP: Verdadero positivo (*True Positive*).

TSE: Entropía espectral de Tsallis (*Tsallis Spectral Entropy*).

WBDMA: Análisis de media móvil hacia atrás ponderada (*Weighted Backward Detrending Moving Average analysis*).

WCDMA: Análisis de media móvil centrada ponderada (*Weighted Centered Detrending Moving Average analysis*).

WT: Transformada wavelet (*Wavelet Transform*).

Apéndice B

Publicaciones a las que ha dado lugar esta Tesis Doctoral

B.1. PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERNACIONALES	210
B.2. CAPÍTULOS EN LIBROS INTERNACIONALES	211
B.3. CAPÍTULOS EN LIBROS NACIONALES.....	212
B.4. COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES	212
B.5. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES.....	214

B.1. Publicaciones en revistas internacionales indexadas en el Journal Citation Reports

- ☰ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero J 2009, ‘Analysis of MEG background activity in Alzheimer's disease using non-linear methods and ANFIS’, *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 37, n.º 3, pp. 586–594.
- ☰ Gómez, C, Mediavilla, A, Hornero, R, Abásolo, D & Fernández, A 2009, ‘Use of the Higuchi’s fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer’s disease patients’, *Medical Engineering and Physics*, vol. 31, n.º 3, pp. 306–313.
- ☰ Gómez, C, Stam, CJ, Hornero, R, Fernández, A & Maestú, F 2009, ‘Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a MEG study’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Aceptado para su publicación (doi: 10.1109/TBME.2009.2018454).
- ☰ Hornero, R, Abásolo, D, Escudero, J & Gómez, C 2009, ‘Non-linear analysis of EEG and MEG in patients with Alzheimer’s disease’, *Philosophical Transactions of the Royal Society A Journal*, vol. 367, pp. 317–336.
- ☰ Fernández, A, Quintero, J, Hornero, R, Zuluaga, P, Navas, M, Gómez, C, Escudero, J, García-Campos, N, Biederman, J & Ortiz, T 2009, ‘Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit hyperactivity disorder: diagnostic implications’, *Biological Psychiatry*, vol. 65, pp. 571–577.
- ☰ Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A, Poza, J & Gómez, C 2008, ‘Spectral and non-linear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer’s disease’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 6, pp. 1658–1665.
- ☰ Hornero, R, Aboy, M, Gómez, C, Hagg, DS & Phillips, CR 2008, ‘Complexity analysis of arterial pressure during periods of abrupt hemodynamic changes’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, n.º 2, pp. 797–801.

-
- ☞ Abásolo, D, Escudero, J, Hornero, R, Gómez, C & Espino, P 2008, ‘Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer’s disease patients’, *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 46, n.º 10, pp. 1019–1028.
 - ☞ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007, ‘Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer’s disease patients with auto mutual information’, *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 87, n.º 3, pp. 239–247.
 - ☞ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006, ‘Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer’s disease patients’, *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 9, pp. 851–859.
 - ☞ Abásolo, D, Hornero, R, Gómez, C, García, M & López, M 2006, ‘Analysis of EEG background activity in Alzheimer’s disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure’, *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 4, pp. 315–322.

B.2. Capítulos en libros internacionales

- ☞ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2008, ‘Regularity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer’s disease patients using auto mutual information’, en: N Wickramasinghe & E Geisler (eds.), *Encyclopedia of Healthcare Information Systems*, Editorial IGI Global, Estados Unidos, pp. 1146–1152.
- ☞ Abásolo, D, Escudero, J, Hornero, R, Espino, P & Gómez, C 2008, ‘Fractal dimension of the EEG in Alzheimer’s disease’, en: N Wickramasinghe & E Geisler (eds.), *Encyclopedia of Healthcare Information Systems*, Editorial IGI Global, Estados Unidos, pp. 603–609.

B.3. Capítulos en libros nacionales

- 📖 Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Gómez, C, Espino, P, Fernández, A 2007, ‘Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer’, en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de Señales Biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 117–146.

B.4. Comunicaciones en congresos internacionales

- 📖 Gómez, C, Hornero, R, Mediavilla, A, Fernández, A & Abásolo, D 2008, ‘Nonlinear forecasting measurement of magnetoencephalogram recordings from Alzheimer’s disease patients’, en: *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 2153–2156.
- 📖 Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A & Gómez, C 2008, ‘Analysis of spontaneous MEG activity in Alzheimer’s disease using time-frequency parameters’, en: *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 5712–5715,
- 📖 Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007, ‘Analysis of MEG recordings from Alzheimer’s disease patients with sample and multiscale entropies’, en: *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6183–6186.
- 📖 Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Escudero, J & Gómez, C 2007, ‘Electroencefalogram background activity characterization with approximate entropy and auto mutual information in Alzheimer’s disease patients’, en: *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6187–6190.
- 📖 Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Abásolo, D & Escudero, J 2006, ‘Magnetoencefalogram background activity analysis in Alzheimer’s disease

-
- patients using auto mutual information’, en: *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6181–6184.
- ▣ Abásolo, D, Hornero, R, Escudero, J, Gómez, C, García, M & López, M 2006, ‘Approximate entropy and mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer’s disease patients’, en: *Proceedings of the 3rd Institution of Engineering and Technology International Conference on Advances in Medical, Signal and Information Processing*.
 - ▣ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006, ‘Regularity analysis of the magnetoencephalogram background activity in patients with Alzheimer’s disease in a tele-diagnosis system’, en: *Telemedicine in the Health of the Future*.
 - ▣ Abásolo, D, Hornero, R, Gómez, C, Escudero, J & López, M 2006, ‘Fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in patients with Alzheimer’s disease’, en: *Telemedicine in the Health of the Future*.
 - ▣ Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Abásolo, D & López, M 2005, ‘Decreased Lempel-Ziv complexity in Alzheimer’s disease patients’ magnetoencephalograms’, en: *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4514–4517.
 - ▣ Hornero, R, Álvarez, D, Abásolo, D, Gómez, C, del Campo, F & Zamarrón, C 2005, ‘Approximate entropy from overnight pulse oximetry for the obstructive sleep apnea syndrome’, en: *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6157–6160.
 - ▣ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, Ortiz, T & López, M 2005, ‘Approximate entropy analysis of the magnetoencephalograms in Alzheimer’s disease patients’, en: *Proceedings of the 2nd International Conference on Computational Bioengineering*, pp. 1055–1065.

- ▣ Abásolo, D, Gómez, C, Poza, J, García, M, Sánchez, CI & López, M 2005, ‘EEG background activity analysis in Alzheimer’s disease patients with sample entropy’, en: *Proceedings of the 2nd International Conference on Computational Bioengineering*, pp. 1067–1076.

B.5. Comunicaciones en congresos nacionales

- ▣ Gómez, C, Hornero, R, Mediavilla, A, Fernández, A & Escudero, J 2008, ‘Análisis de la predictibilidad de registros MEG pertenecientes a enfermos de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 37–40.
- ▣ Escudero, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Gómez, C 2008, ‘Análisis complementario del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer mediante técnicas espectrales y no lineales’, en: *Libro de Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 162–165.
- ▣ Fernández, A, Quintero, J, Hornero, R, Gómez, C, Escudero, J, Zuluaga, P & Ortiz, T 2008, ‘Lempel-Ziv complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit hyperactivity disorder’, en: *Libro de Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 525–528.
- ▣ Gómez, C, Mediavilla, A, Hornero, R, Fernández, A & Escudero, J 2007, ‘Estimación de la dimensión fractal de Higuchi en magnetoencefalogramas de enfermos de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 168–171.
- ▣ Escudero, J, Hornero, R, Abásolo, D, Gómez, C & Fernández, A 2007, ‘Separación ciega de fuentes para realzar características espectrales y no lineales del magnetoencefalograma en pacientes de la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 222–225.

-
- ▣ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D & Fernández, A 2006, ‘Análisis de la actividad magnética cerebral con la entropía aproximada. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 177–180.
 - ▣ Abásolo, D, Escudero, J, Hornero, R, Espino, P & Gómez, C 2006, ‘Análisis de la actividad base del EEG con la dimensión fractal. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 347–350.
 - ▣ Fernández, A, Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D & López, M 2006, ‘Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer disease patients’, en: *5º Congreso de la Sociedad Española de Psicofisiología, Journal of Psychophysiology*, vol. 20, n.º 3, p. 229.
 - ▣ Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2005, ‘Estudio de la complejidad de la actividad base del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 399–402.
 - ▣ Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Poza, J, García, M & López, M 2005, ‘Aplicación de la entropía aproximada a la señal de magnetoencefalografía en la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Resúmenes del XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio*, pp. 157–158.
 - ▣ Poza, J, Abásolo, D, Gómez, C, Sánchez, CI & López, M 2005, ‘Análisis del electroencefalograma con la transformada wavelet discreta. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Resúmenes del XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio*, p. 179.
 - ▣ Abásolo, D, Gómez, C, Hornero, R, Espino, P, Poza, J & de la Rosa, R 2004, ‘Análisis de la complejidad en el electroencefalograma de pacientes con la enfermedad de Alzheimer’, en: *Libro de Actas del XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 159–162.

Bibliografía

- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Poza, J, Sánchez, CI & de la Rosa, R 2005, 'Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 8, pp. 1826–1834.
- Abásolo, D, Hornero, R, Gómez, C, García, M & López, M 2006a, 'Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure', *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 4, pp. 315–322.
- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Álvarez, D & Poza, J 2006b, 'Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients', *Physiological Measurement*, vol. 27, n.º 3, pp. 241–253.
- Abásolo, D, Escudero, J, Hornero, R, Gómez, C, & Espino, P 2008a, 'Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer's disease patients', *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 46, pp. 1019–1028.
- Abásolo, D, Hornero, R, Escudero, J & Espino, P 2008b, 'A study of the possible usefulness of detrended fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in Alzheimer's disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 9, pp. 2171–2179.
- Abatzoglou, I, Anninos, P, Adamopoulos, A & Koukourakis, M 2007, 'Nonlinear analysis of brain magnetoencephalographic activity in Alzheimer disease patients', *Acta Neurologica Belgica*, vol. 107, pp. 34–39.
- Aboy, M, Hornero, R, Abásolo, A & Álvarez, D 2006, Interpretation of the Lempel-Ziv

- complexity measure in the context of biomedical signal analysis', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, n.º 11, pp. 2282–2288-
- Accardo, A, Affinito, M, Carrozzi, M & Bouquet, F 1997, 'Use of the fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series', *Biological Cybernetics*, vol. 77, pp. 339–350.
- Aftanas, LI, Lotova, NV, Koshkarov, VI, Popov, SA & Makhnev VP 1997, 'Nonlinear forecasting measurements of the human EEG during evoked emotions', *Brain Topography*, vol. 10, pp. 155–162.
- Ahonen, AI, Hallstrom, JK, Kajola, MJ, Knuutila, J, Tesche, CD & Vilman, VA 1986, 'Design of 7-channel DC-SQUID gradiometer for brain research', en: *Proceedings of the 11th Cryogenic Engineering Conference*, pp. 820–824.
- Ahopelto, J, Karp, PJ, Katila, TE, Lukander, A & Makipaa, P 1974, 'Biomagnetic measurements using the gradiometer technique', en: *Book of Abstracts of the International Conference on Biomedical Transducers*, p. 1347.
- Alessio, E, Carbone, A, Castelli, G & Frappietro, V 2002, 'Second-order moving average and scaling of stochastic time series', *The European Physical Journal B*, vol. 27, pp. 197–200.
- Altenburg, J, Vermeulen, RJ, Strijers, RLM, Fetter, WPF & Stam, CJ 2003, 'Seizure detection in the neonatal EEG with synchronization likelihood', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n.º 1, pp. 50–55.
- Álvarez, D, Hornero, R, Abásolo, D, del Campo, F & Zamarrón, C 2006, 'Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection', *Physiological Measurement*, vol. 27, n.º 4, pp. 399–412.
- Andrzejak, RG, Lehnertz, K, Moormann, F, Rieke, C, David, P & Elger, CE 2001, 'Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state', *Physical Review E*, vol. 64, pp. 061907.
- Anier, A, Lipping, T, Melto, S & Hovilehto, S 2004 'Higuchi fractal dimension and spectral entropy as measures of depth of sedation in intensive care unit', en: *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 526–529.

-
- Anninos, PA, Adamopoulos, AV, Kotini, A & Tsagas, N 2000, 'Nonlinear analysis of brain activity in magnetic influenced Parkinson patients', *Brain Topography*, vol. 13, pp. 135–44.
- Babiloni, C, Ferri, F, Moretti, DV, Strambi, A, Binetti, G, Dal Forno, G, Ferreri, F, Lanuzza, B, Bonato, C, Nobili, F, Rodriguez, G, Salinari, S, Passero, S, Rocchi, R, Stam, CJ & Rossini, PM 2004, 'Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study', *European Journal of Neuroscience*, vol. 19, n.º 9, pp. 2583–2590.
- Babiloni, C, Caseta, E, Chioventa, P, Del Percio, C, Ercolani, M, Moretti, DV, Moffa, F, Pasqualetti, P, Pizzella, V, Romani, GL, Tecchio, F, Zappasodi, F & Rossini, PM 2005, 'Alpha rhythms in mild demented during visual delayed choice reaction time tasks: A MEG study', *Brain Research Bulletin*, vol. 65, n.º 6, pp. 457–470.
- Babloyantz, A & Destexhe, A 1986, 'Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 83, pp. 3513–3517.
- Babloyantz, A & Destexhe, A 1987, 'The Creutzfeldt-Jakob disease in the hierarchy of chaotic attractors', en: S Muller, & G Nicolis (eds.), *From chemical to biological organization*, Springer, Berlín, pp. 307–318.
- Babloyantz, A & Destexhe, A 1988, 'Strange attractors in the human cortex', en: L Rensing, U van der Heiden & MC Mackey (eds.), *Temporal disorder in human oscillatory systems*, Springer, Berlín, pp. 48–56.
- Babloyantz, A, Salazar, JM & Nicolis, C 1985, 'Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle', *Physics Letters A*, vol. 111, pp. 152–156.
- Baker GL & Gollub JL 1996, *Chaotic dynamics: an introduction*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Barclay, LL, Zemcow, A & Sansone, JP 1985, 'Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias', *Neurology*, vol. 35, n.º 6, pp. 834–840.
- Baule, G & McFee, R 1963, 'Detection of the magnetic field of the heart', *American Heart Journal*, vol. 66, pp. 95–96.
- Bendat, J & Piersol, A 2000, *Random Data Analysis and Measurement Procedures*, 3ª edn. Wiley, New York.

- Benmair, Y, Dreyfuss, F, Fischel, B, Frei, EH & Gilat, T 1977, 'Study of gastric emptying using a ferromagnetic tracer', *Gastroenterology*, vol. 73, n.º 5, pp. 1041–1045.
- Berendse, HW, Verbunt, JPA, Scheltens, Ph, van Dijk, BW & Jonkman, EJ 2000, 'Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, n.º 4, pp. 604–612.
- Berizzi, F, Gamba, P, Garzelli, A, Bertini, G & Dell'Acqua, F 2002, 'Fractal behavior of sea SAR ERS1 images', en: *Proceedings of the IEEE Geoscience and Remote Sensing Symposium*, vol. 2, pp. 1114–1116.
- Besthorn, C, Forstl, H, Geiger-Kabisch, C, Sattel, H, Gasser, T & Schreiter-Gasser, U 1994, 'EEG coherence in Alzheimer disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 90, pp. 242–245.
- Besthorn, C, Sattel, H, Geiger-Kabisch, C, Zerfass, R & Förstl, H 1995, 'Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, pp. 84–89.
- Besthorn, C, Zerfass, R, Geiger-Kabisch, C, Sattel, H, Daniel, S, Schreiter-Gasser, U & Förstl, H 1997, 'Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 103, pp. 241–248.
- Bezerianos, A, Tong, S & Thakor, N 2003, 'Time-dependent entropy estimation of EEG rhythm changes following brain ischemia', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, n.º 2, pp. 221–232.
- Bhattacharya, J & Petsche, H 2001, 'Enhanced phase synchrony in the electroencephalograph gamma band for musicians while listening to music', *Physical Review E*, vol. 64, n.º 1, pp. 012902.
- Bhattacharya, J & Petsche, H 2002, 'Shadows of artistry: cortical synchrony during perception and imagery of visual art', *Cognitive Brain Research*, vol. 13, pp. 179–186.
- Bhattacharya, J, Petsche, H, Feldman, U & Rescher, B 2001a, 'EEG gamma-band phase synchronization between posterior and frontal cortex during mental rotation in humans', *Neuroscience Letters*, vol. 311, pp. 29–32.
- Bhattacharya, J, Petsche, H & Pereda, E 2001b, 'Interdependencies in the spontaneous EEG while listening to music', *International Journal of Psychophysiology*, vol. 42, pp. 287–

301.

- Bhattacharya, J, Petsche, H & Pereda, E 2001c, 'Long-range synchrony in the gamma band: role in music perception', *Journal of Neuroscience*, vol. 21, pp. 6329–6337.
- Bhattacharya, J, Edwards, J, Mamelak, AN & Schuman, EM 2005, 'Long-range temporal correlations in the hippocampal-amygdala complex of humans', *Neuroscience*, vol. 131, pp. 547–555.
- Birks, J 2006, 'Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 1, CD005593.
- Bizas, E, Simos, PG, Stam, CJ, Arvanitis, S, Terzakis, D & Micheloyannis, S 1999, 'EEG correlates of cerebral engagement in reading tasks', *Brain Topography*, vol. 12, pp. 99–105.
- Blennow, K, de Leon, MJ & Zetterberg, H 2006, 'Alzheimer's disease', *The Lancet*, vol. 368, n.º 9533, pp. 387–403.
- Block, A, von Bloh, W & Schellnhuber, HJ 1990, 'Efficient box-counting determination of generalized fractal dimensions', *Physical Review A*, vol. 42, pp. 1869–1874.
- Breakspear, M 2002, 'Nonlinear phase desynchronization in human electroencephalographic data', *Human Brain Mapping*, vol. 15, pp. 175–198.
- Breakspear, M & Terry, JR 2002a, 'Detection and description of non-linear interdependence in normal multichannel human EEG data', *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, pp. 735–753.
- Breakspear, M & Terry, JR 2002b, 'Topographic organization of nonlinear interdependence in multichannel human EEG', *Neuroimage*, vol. 16, pp. 822–835.
- Breakspear, M, Terry, JR, Friston, KJ, Harris, AWF, Williams, LM, Brown, K, Brennan, J & Gordon, E 2003, 'A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia', *Neuroimage*, vol. 20, pp. 466–478.
- Brenner, D, Williamson, SJ & Kaufmann, L 1975, 'Visually evoked magnetic fields of the human brain', *Science*, vol. 190, pp. 480–482.
- Brenner, D, Lipton, J, Kaufmann, L & Williamson, SJ 1978, 'Somatically evoked magnetic fields of the human brain', *Science*, vol. 199: 81–83.

- Brenner, RP, Ulrich, RF, Spiker, DG, Sclabassi, RJ, Reynolds III, CF, Marin, RS & Boller, F 1986, 'Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 64, pp. 483–492.
- Brittenham, GM, Farrel, DF, Harris, JW, Feldmann, ES, Danish, EH, Muir, WA, Tripp, JH & Bellon, EM 1982, 'Magnetic susceptibility measurement of human iron stores', *The New England Journal of Medicine*, vol. 307, pp. 1671–1675.
- Bronzino, JD 2006, *The Biomedical Engineering Handbook*, 3^a edn. CRC Press, Boca Raton.
- Bruhn, J, Ropkcke, H, Rehberg, B, Bouillon, Th & Hoeft, A 2000, 'Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect', *Anesthesiology*, vol. 93, pp. 981–985.
- Bruhn, J, Bouillon, TW & Shafer, SL 2001a, 'Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index', *British Journal of Anaesthesia*, vol. 87, pp. 505–507.
- Bruhn, J, Lehmann, LE, Ropcke, H, Bouillon, ThW & Hoeft, A 2001b, 'Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane', *Anesthesiology*, vol. 95, pp. 30–35.
- Capurro, A, Diambra, L, Lorenzo, D, Macadar, O, Martin, MT, Mostaccio, C, Plastino, A, Rofman, E, Torres, ME & Velluti, J 1998, 'Tsallis entropy and cortical dynamics: the analysis of EEG signals', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 257, n.º 1–4, pp. 149–155.
- Carbone, A & Stanley, HE 2004, 'Time-dependent Hurst exponent in financial time series', *Physica A*, vol. 344, pp. 267–271,
- Carbone, A, Castelli, G & Stanley, HE 2004, 'Analysis of clusters formed by the moving average of a long-range correlated time series', *Physical Review E*, vol. 69, pp. 026105.
- Carneiro, AA, Baffa, O & Oliveira, RB 1999, 'Study of stomach motility using the relaxation of magnetic tracers', *Physics in Medicine and Biology*, vol. 44, pp. 1691–1697.
- Carrión, PA, Ródenas, J & Rieta, JJ 2007, *Procesado de Señales Biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca.
- Carvajal, R, Vallverdú, M, Varanowski, R, Chojnowska, L, Rydlewska-Sadowska, W, Jané, R & Caminal, P 1996, 'Non-linear analysis of heart rate variability in patients with

-
- hypertrophic cardiomyopathy', en: *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1616–1617.
- Castiglioni, P & Di Renzo, M 2004, 'How to check steady-state condition from cardiovascular time series', *Physiological Measurement*, vol. 25, pp. 985–996.
- Cerf, R, Sefrioui, M, Toussaint, M, Luthringer, R & Macher, JP 1996, 'Low dimensional dynamic self-organization in delta-sleep: effect of partial sleep deprivation', *Biological Cybernetics*, vol. 74, pp. 395–403.
- Chan, HL, Lin, MA & Fang, SC 2004, 'Linear and nonlinear analysis of the electroencephalogram of the coma', en: *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 593–595.
- Chang, WP, Koelsch, G, Wong, S, Downs, D, Da, H, Weerasena, V, Gordon, B, Devasamudram, T, Bilcer, G, Ghosh, AK & Tang, J 2004, 'In vivo inhibition of A β production by memapsin 2 (β -secretase) inhibitors', *Journal of Neurochemistry*, vol. 89, n.º 6, pp. 1409–1416.
- Chatfield, C 1996, *The Analysis of Time Series: An Introduction*, Chapman & Hall, London.
- Chau, T, Chau, D, Casas, M, Berall, G & Kenny, DJ 2005, 'Investigating the Stationarity of Paediatric Aspiration Signals', *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 13, n.º 1, pp. 99–105.
- Chen, F, Xu, J, Gu, F, Yu, X, Meng, X & Qiu, Z 2000, 'Dynamic process of information transmission complexity in human brains', *Biological Cybernetics*, vol. 83, pp. 355–366.
- Coenen, AML 1998, 'Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: from cellular mechanisms to electroencephalographic patterns', *Consciousness and Cognition*, vol. 7, pp. 42–53.
- Cohen, A 2006, 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics; Frequency-domain analysis', en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook. Medical Devices and Systems*, 3^a edn. CRC Press, Boca Raton, pp. 1.
- Cohen, D 1968, 'Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alphas rhythm currents', *Science*, vol. 161, pp. 784–786.
- Cohen, D 1972, 'Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a

- superconducting magnetometer', *Science*, vol. 175, pp. 664–666.
- Costa, M, Goldberger, AL & Peng, CK 2002, 'Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series', *Physical Review Letters*, vol. 89, pp. 068102.
- Costa, M, Goldberger, AL & Peng, CK 2005, 'Multiscale entropy analysis of biological signals', *Physical Review E*, vol. 71, pp. 021906.
- Crum, D 1985, 'Design and use of dewars in biomagnetism measurements', en *Biomagnetism: applications/theory*, Pergamon Press, New York, pp. 21–28.
- Cummings, JL 2004a, 'Drug therapy: Alzheimer's disease', *New England Journal of Medicine*, vol. 351, n.º 1, pp. 56–67.
- Cummings, JL 2004b, *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*, Atlas Medical Publishing Ltd, Sedgefield-Cleveland.
- Daalmans, G, Seifert, H, Bommel, FD & Hoenig, HE 1989, 'DC SQUIDS for a 31-channel SQUID gradiometer array for biomagnetic diagnosis', en: *Proceedings of the 2nd Workshop on High-Temperature Superconducting Electronics*, pp. 219–222.
- Daffertshofer, A & Stam, CJ 2007, 'Influences of volume conduction on phase distributions', *International Congress Series*, vol. 1300, pp. 209–212.
- De Bruin, EA, Bijl, S, Stam, CJ, Bocker, BE, Kenemans, JL & Verbaten, MN 2004, 'Abnormal EEG synchronisation in heavily drinking students', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, pp. 2048–2055.
- de Haan, W, Stam, CJ, Daffertshofer, A, Jones, B, Manshanden, I, van Walsum, A, Montez, T, Verbunt, J, de Munck, J & van Dijk, B 2008, 'Random brain networks in Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, vol. 4, n.º 4, p. T14.
- de LaCoste, MC & White, CL 1993, 'The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system', *Neurobiology of Aging*, vol. 14, n.º 1, pp. 1–16.
- Donoso, A 2003, 'La enfermedad de Alzheimer', *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, vol. 41, pp. 13–22.
- Douw, L, Baayen, H, Bosma, I, Klein, M, Vandertop, P, Heimans, J, Stam, K, de Munck, J & Reijnenveld, J 2008, 'Treatment-related changes in functional connectivity in brain

-
- tumor patients: A magnetoencephalography study', *Experimental Neurology*, vol. 212, pp. 285–290.
- Doyle, TLA, Dugan, EL, Humphries, B & Newton, RU 2004, 'Discriminating between elderly and young using a fractal dimension analysis of centre of pressure', *International Journal of Medical Sciences*, vol. 1, n.º 1, pp. 11–20.
- Duchene, J & Goubel, F 1993, 'Surface electromyogram during voluntary contraction: processing tools and relation to physiological events', *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 21, n.º 4, pp. 313–397.
- Eckmann, JP & Ruelle, D 1992, 'Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems', *Physica D*, vol. 56, pp. 185–187.
- Ehlers, CL, Havstad, J, Prichard, D & Theiler, J 1998, 'Low doses of ethanol reduce evidence for nonlinear structure in brain activity', *Journal of Neuroscience*, vol. 18, pp. 7474–7486.
- Elbert, Th, Lutzenberger, W, Rockstroh, B, Berg, P & Cohen, R 1992, 'Physical aspects of the EEG in schizophrenics', *Biological Psychiatry*, vol. 32, pp. 595–606.
- Elger, CE & Lehnertz, K 1998, 'Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity', *European Journal of Neuroscience*, vol. 10, pp. 786–789.
- Escudero, J, Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P & López, M 2006, 'Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy', *Physiological Measurement*, vol. 27, pp. 1091–1106.
- Esteller, R, Vachtsevanos, G, Echauz, J & Litt, B 2001, 'A comparison of waveform fractal dimension algorithms', *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, vol. 48, pp. 177–183.
- Farbiarz, J & Alvarez DL 2000, 'Complejidad, caos y sistemas biológicos', *Medicina*, vol. 22, n.º 1.
- Fell, J, Röschke, J & Beckmann, P 1993, 'Deterministic chaos and the first positive Lyapunov exponent: a nonlinear analysis of the human electroencephalogram during sleep', *Biological Cybernetics*, vol. 69, pp. 139–46.

- Fell, J, Röschke, J, Mann, K & Schäffner, C 1996, 'Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 98, n.º 5, pp. 401–410.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Gil-Gregorio, P & Ortiz, T 2006a, 'MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, pp 306–314.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Maestú, F & Ortiz, T 2006b, 'Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 20, n.º 3, pp 153–159.
- Fernández, S, Feijóo, S & Balsa, R 1999, 'Fractal characterization of Spanish fricatives', en: *XIV International Congress of Phonetic Sciences*, pp. 2145–2148.
- Ferrario, M, Signorini, M & Cerutti, S 2004, 'Complexity analysis of 24 hours heart rate variability time series', en: *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3956–3959.
- Ferri, R, Rundo, F, Bruni, O, Terzano, MG & Stam, CJ 2005, 'Dynamics of the EEG slow-wave synchronization during sleep', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 12, pp. 2783–2795.
- Fleisher, LA, Pincus, SM & Rosenbaum, SH 1993, 'Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction', *Anesthesiology*, vol. 78, pp. 683–692.
- Folstein, MF, Folstein, SE & McHugh, PR 1975, 'Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, n.º 3, pp. 189–198.
- Franciotti, R, Iacono, D, Della Penna, S, Pizzella, V, Torquati, K, Onofri, M & Romani, GL 2006, 'Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects. A quantitative MEG study', *Neurobiology of Aging*, vol. 27, n.º 8, pp. 1100–1109.
- Fraser, AM & Swinney, HL 1986, 'Independent coordinates for strange attractors from mutual information', *Physical Review A*, vol. 33, n.º 2, pp. 1134–1140.
- Frei, E, Benmair, Y, Yerushalmi, S & Dreyfuss, F 1970, 'Measurements of the emptying of the

-
- stomach with a magnetic tracer material', *IEEE Transactions on Magnetics*, vol. 6, n.º 2, pp. 348–349.
- Gibbons, J 1997, *Nonparametric Methods for Quantitative Analysis*, 3ª edn. American Science, Columbus.
- Gimeno, R, Manchado, B & Minguez, R 1998, 'Stationarity tests for financial time series', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 269, n.º 1, pp. 72–78.
- Goldberger, AL 1990, 'Nonlinear dynamics, fractals and chaos: Applications to cardiac electrophysiology', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 18, pp.195–198.
- Goldberger, AL, Ringey D & West, B 1990, 'Caos y fractales en la fisiología humana', *Investigación y ciencia*, vol. 163, pp. 30–38.
- Goldberger, AL, Amaral, LA, Hausdorff, JM, Ivanov, PCh, Peng, CK & Stanley, HE 2002a, 'Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 99, pp. 2466–2472.
- Goldberger, AL, Peng, CK & Lipsitz, LA 2002b, 'What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?', *Neurobiology of Aging*, vol. 23, pp. 23–26.
- Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Abásolo, D & López, M 2005a, 'Decreased Lempel-Ziv complexity in Alzheimer's disease patients' magnetoencephalograms', en: *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4514–4517.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, Ortiz, T & López, M 2005b, 'Approximate entropy analysis of the magnetoencephalograms in Alzheimer's disease patients', en: *Proceedings of the 2nd International Conference on Computational Bioengineering*, pp. 1055–1065.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2005c, 'Estudio de la complejidad de la actividad base del magnetoencefalograma en pacientes con la enfermedad de Alzheimer', en: *Libro de Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 399–402.
- Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Poza, J, García, M & López, M 2005d, 'Aplicación de la Entropía Aproximada a la señal de magnetoencefalografía en la enfermedad de

- Alzheimer', en: *Libro de Resúmenes del XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio*, pp. 157–158.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006a, 'Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients', *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 9, pp. 851–859.
- Gómez, C, Hornero, R, Fernández, A, Abásolo, D & Escudero J 2006b, 'Magnetoencephalogram background activity analysis in Alzheimer's disease patients using auto mutual information', en: *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6181–6184.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006c, 'Regularity analysis of the magnetoencephalogram background activity in patients with Alzheimer's disease in a tele-diagnosis system', en: *Telemedicine in the Health of the Future*.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D & Fernández, A 2006d, 'Análisis de la actividad magnética cerebral con la entropía aproximada. Aplicación a la enfermedad de Alzheimer', en: *Libro de Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 177–180.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007a, 'Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information', *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 87, n.º 3, pp. 239–247.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007b, 'Analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients with sample and multiscale entropies', en: *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6183–6186.
- Gómez, C, Mediavilla, A, Hornero, R, Fernández, A & Escudero, J 2007c, 'Estimación de la dimensión fractal de Higuchi en magnetoencefalogramas de enfermos de Alzheimer', en: *Libro de Actas del XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 168–171.
- Gómez, C, Hornero, R, Mediavilla, A, Fernández, A & Abásolo, D 2008a, 'Nonlinear forecasting measurement of magnetoencephalogram recordings from Alzheimer's disease patients', en: *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 2153–2156.

-
- Gómez, C, Hornero, R, Mediavilla, A, Fernández, A & Escudero, J 2008b, 'Análisis de la predictibilidad de registros MEG pertenecientes a enfermos de Alzheimer', en: *Libro de Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 37–40.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2008c, 'Regularity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients using auto mutual information', en: N Wickramasinghe & E Geisler (eds.), *Encyclopedia of Healthcare Information Systems*, Editorial IGI Global, Estados Unidos, pp. 1146–1152.
- Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2009a, 'Analysis of MEG background activity in Alzheimer's disease using non-linear methods and ANFIS', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 37, n.º 3, pp. 586–594.
- Gómez, C, Mediavilla, A, Hornero, R, Abásolo, D & Fernández, A 2009b, 'Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients', *Medical Engineering and Physics*, vol. 31, n.º 3, pp. 306–313.
- Gómez, C, Stam, CJ, Hornero, R, Fernández, A & Maestú, F 2009c, 'Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a MEG study', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Aceptado para su publicación (doi: 10.1109/TBME.2009.2018454).
- Gregson, RAM, Campbell, EA & Gates, GR 1992, 'Cognitive load as a determinant of the dimensionality of the electroencephalogram: a replication study', *Biological Psychology*, vol. 35, pp. 165–178.
- Hämäläinen, M 1989, '24 channel planar gradiometer: system, design and analysis of neuromagnetic data', en: SJ Williamson, M Hoke, G Stroink & M Kotani (eds.), *Advances in Biomagnetism*, Plenum Press, New York, pp. 639–644.
- Hämäläinen, M, Ilmoniemi, RJ, Knuutila, J & Reinikainen K 1985, 'Analysis of magnetoencephalographic obtained with a four channel SQUID magnetometer', en: H Weinberg, G Stroink & TE Katila (eds.), *Biomagnetism: applications/theory*, Pergamon Press, New York, pp. 299–303.
- Hämäläinen, M, Hari, R, Ilmoniemi, RJ, Knuutila J, & Lousnasmaa, OV 1993, 'Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain', *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, n.º 2, pp. 413–497.

- Hampel, H, Buerger, K, Zinkowski, R, Teipel, SJ, Goernitz, A, Andreasen, N, Sjoegren, M, DeBernardis, J, Kerkman, D, Ishiguro, K, Ohno, H, Vanmechelen, E, Vanderstichele, H, McCulloch, C, Möller, HJ, Davies, P & Blennow, K 2004, 'Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease. A comparative cerebrospinal fluid study', *Archives of General Psychiatry*, vol. 61, pp. 95–102.
- Hari, R 2005, 'Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions,' en: E Niedermeyer & F Lopes da Silva (eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5ª edn., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1165–1197.
- Hari, R & Forss, N 1999, 'Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, vol. 354, n.º 1387, pp. 1145–1154, 1999.
- Hausdorff, JM, Mitchell, SL, Firtion, R, Peng, CK, Cudkowicz, ME, Wei, JY & Goldberger, AL 1997, 'Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease', *Journal of Applied Physiology*, vol. 82, n.º 1, pp. 262–269.
- Henderson, G, Ifeachor, E, Hudson, N, Goh, C, Outram, N, Wimalaratna, S, Del Percio, C & Vecchio, F 2006, 'Development and assessment of methods for detecting dementia using the human electroencephalogram', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, n.º 8, pp. 1557–1568.
- Heneghan, C & McDarby, G 2000, 'Establishing the relation between detrended fluctuation analysis and power spectral analysis for stochastic processes', *Physical Review E*, vol. 62, pp. 6103–6110.
- Higuchi, T 1988, 'Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory', *Physica D*, vol. 31, pp. 277–283.
- Hornero, R, Espino, P, Alonso, A & López, M 1999, 'Estimating complexity from EEG background activity of epileptic patients', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 18, n.º 6, pp. 73–79.
- Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Gómez, C, Espino, P, & Fernández, A 2007, 'Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta

-
- (eds.), *Procesado de señales biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 117–145.
- Hornero, R, Escuero, J, Fernández, A, Poza, J & Gómez, C 2008a, ‘Spectral and nonlinear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer’s disease’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 6, pp. 1658–1665.
- Hornero, R, Aboy, M, Gómez, C, Hagg, DS & Phillips, CR 2008b, ‘Complexity analysis of arterial pressure during periods of abrupt hemodynamic changes’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, n.º 2, pp. 797–801.
- Hornero, R, Abásolo, D, Escudero, J & Gómez, C 2009, ‘Non-linear analysis of EEG and MEG in patients with Alzheimer’s disease’, *Philosophical Transactions of the Royal Society A Journal*, vol. 367, pp. 317–336.
- Hosmer, DW & Lemeshow, S 1989, *Applied Logistic Regression*, John Wiley & sons, New York.
- Hu, K, Ivanov, PC, Chen, Z, Carpena, P & Stanley, E 2001, ‘Effects of trends on detrended fluctuation analysis’, *Physical Review E*, vol. 64, pp. 011114.
- Huang, L, Yu, P, Ju, F & Cheng, J 2003, ‘Prediction of response to incision using mutual information of electroencephalograms during anaesthesia’, *Medical Engineering and Physics*, vol. 25, pp. 321–327.
- Hwa, RC & Ferree, TC 2002, ‘Scaling properties of fluctuations in the human electroencephalogram’, *Physical Review E*, vol. 66, pp. 021901.
- Iasemidis, LD, Sackellares, JCh, Zaveri, HP & Williams, WJ 1990, ‘Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures’, *Brain Topography*, vol. 2, pp. 187–201.
- Ikawa, M, Nakanishi, M, Furukawa, T, Nakaaki, S, Hori, S & Yoshida, S 2000, ‘Relationship between EEG dimensional complexity and neurophysiological findings in Alzheimer’s disease’, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 54, pp. 537–541.
- Inouye, T, Shinosaki, K, Sakamoto, H, Toi, S, Ukai, S, Iyama, A, Katsuda, Y, & Hirano, M 1991, ‘Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, n.º 3, pp. 204–210.
- Jasper, HH 1958, ‘Report of the committee on methods of clinical examination in

- electroencephalography', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 10, n.º 2, pp. 371–375.
- Jelic, V, Johansson, SE, Almkvist, O, Shigeta, M, Julin, P, Nordberg, A, Winblad, B & Wahlund, LO 2000, 'Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, vol. 21, n.º 4, pp. 533–540.
- Jelles, B, Jonkman, EJ, van Birgelen, JH, Slaets, JPI, Hekster, REM, Jonkman, EJ & Stam, CJ 1999a, 'Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to controls', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, pp. 1159–1167.
- Jelles, B, Strijers, RLM, Hooijer, Ch, Jonker, C, Stam, CJ & Jonkman, EJ 1999b, 'Nonlinear EEG analysis in early Alzheimer's disease', *Acta Neurologica Scandinava*, vol. 100, pp. 360–368.
- Jelles B, Scheltens, Ph, van der Flier, WM, Jonkman EJ, Loopes da Silva, FH & Stam, CJ 2008, 'Global dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease: Frequency-specific changes of functional interactions', *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, pp. 837–841.
- Jeong, J 2002, 'Nonlinear dynamics of EEG in Alzheimer's disease', *Drug Development Research*, vol. 56, pp. 57–66.
- Jeong, J 2004, 'EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 7, pp. 1490–1505.
- Jeong, J, Kim, DJ, Chae, JH, Kim, SY, Ko, HJ & Paik, IH 1998a, 'Nonlinear analysis of the EEG of schizophrenics with optimal embedding dimension', *Medical Engineering and Physics*, vol. 20, pp. 669–676.
- Jeong, J, Kim, DJ & Han, SL 1998b, 'Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, pp. 220–228.
- Jeong, J, Chae, JH, Kim, SY & Han, SH 2001a, 'Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, pp. 58–67.
- Jeong, J, Gore, KC & Peterson, BS 2001b, 'Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, pp. 827–835.

-
- Jerger, KK, Netoff, TI, Francis, JT, Sauer, T, Pecora, L, Weinstein, SL, Schiff, SJ 2001, 'Early seizure detection', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, pp. 259–268.
- Jing, H & Takigawa, M 2000, 'Comparison of human ictal, interictal and normal non-linear component analyses', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, pp. 1282–1292.
- Jobson, JD 1991, *Applied Multivariate Data Analysis. Volume II: Categorical and Multivariate Methods*, Springer, New York.
- Kantelhardt, JW, Koscielny-Bunde, E, Rego, HHA, Havlin, S & Bunde, A 2001, 'Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis', *Physica A*, vol. 295, pp. 441–454.
- Katz, M 1988, 'Fractals and the analysis of waveforms', *Computers in Biology and Medicine*, vol. 18, pp. 145–156.
- Kim, YW, Kriebler, KK, Kim, ChB, Reed, J & Rae-Grant, AD 1996, 'Differentiation of alpha coma from awake alpha by nonlinear dynamics of electroencephalography', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 98, pp. 35–41.
- Kim, DJ, Jeong, J, Chae, JH, Park, S, Kim, SY, Go, HJ, Paik, IH, Kim, KS & Choi, B 2000, 'An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia', *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, vol. 98, pp. 177–189.
- Kim, DJ, Kim, JJKS, Chae, JH, Jin, SH, Ahn, KJ, Myrick, H, Yoon, SJ, Kim, H R & Kim, SY 2003, 'Complexity changes of the EEG induced by alcohol cue exposure in alcoholics and social drinkers', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 27, pp. 1955–1961.
- Kim, WS, Yoon, YZ, Bae, JH & Soh, KS 2005, 'Nonlinear characteristics of heart rate time series: influence of three recumbent positions in patients with mild or severe coronary artery disease', *Physiological Measurement*, vol. 26, pp. 517–529.
- Knoll, GF 1983, 'Single-photon emission computed tomography', *Proceedings of the IEEE*, vol. 71, n.º 3, pp. 320–329.
- Knopman, DS, DeKosky, ST, Cummings, JL, Chui, H, Corey-Bloom, J, Relkin, N, Small, GW, Millar, B & Stevens, JC 2001, 'Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, vol. 56, n.º 9, pp. 1143–1153.

- Kotini, A & Anninos, P 2002, 'Detection of non-linearity in schizophrenic patients using magnetoencephalography', *Brain Topography*, vol. 15, pp. 107–113.
- Koukkou, M, Lehmann, D, Wackermann, J, Dvorak, I, Henggeler, B 1993, 'Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia', *Biological Psychiatry*, vol. 33, pp. 397–407.
- Kowalik, ZJ, Schnitzler, A, Freund, HJ & Witte, OW 2001, 'Local Lyapunov exponents detect epileptic zones in spike-less interictal MEG recordings', *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, pp. 60–67.
- Kugiumtzis, D & Larsson, PG 2000, 'Linear and nonlinear analysis of EEG for the prediction of epileptic seizures', en: K Lehnertz, J Arnhold, P Grassberger & CE Elger (eds.), *Chaos in Brain?*, World Scientific, Singapore, pp. 329–332.
- Kwon, KY & Kish, RJ 2002, 'Technical trading strategies and return predictability: NYSE', *Applied Financial Economics*, vol. 12, n.º 9, pp. 639–653.
- Lake, DE, Richman, JS, Griffin, MP & Moorman, JR 2002, 'Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability', *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 282, pp. R789–R797.
- Lamberts, J, van den Broek, PLC, Bener, L, van Egmond, J, Dirksen, R & Coenen, AM 2000, 'Correlation dimension of the human electroencephalogram corresponds with cognitive load', *Neuropsychobiology*, vol. 41, pp. 149–153.
- Le van Quyen, M, Adam, C, Baulac, M, Martinerie, J & Varela, FJ 1998, 'Nonlinear interdependencies of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizures', *Brain Research*, vol. 792, pp. 24–40.
- Le van Quyen, M, Martinerie, J, Navarro, V, Boon, P, D'Have, M, Adam, C, Renault, B, Varela, F & Baulac, M 2001, 'Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings', *The Lancet*, vol. 357, pp. 183–188.
- Lee, JM, Kim, DJ, Kim, IY, Park, KS & Kim, SI 2004, 'Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis', *Medical Engineering and Physics*, vol. 26, n.º 9, pp. 773–776.
- Lehnertz, K & Elger, CE 1998, 'Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity', *Physical Review Letters*, vol. 80, pp.

5019–5022.

- Lempel, A & Ziv, J 1976, 'On the complexity of finite sequences', *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 22, pp. 75–81.
- Linkenkaer-Hansen, K, Nikouline, VV, Palva, JM & Ilmoniemi, RJ 2001, 'Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations', *The Journal of Neuroscience*, vol. 21, n.º 4, pp. 1370–1377.
- Llibre, JJ & Guerra, MA 1999, 'Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas', *Revista Cubana de Medicina*, vol. 38, n.º 2, pp. 134–142.
- Locatelli, T, Cursi, M, Liberati, D, Franceschi, M & Comi, G 1998, 'EEG coherence in Alzheimers disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, pp. 229–237.
- Lobo, A, Ezquerra, J, Gómez Burgada, F, Sala, JM & Seva Díaz, A 1979, 'Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)', *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, vol. 7, n.º 3, pp. 189–202.
- Lorentz, EN 1963, 'Deterministic nonperiodic flow', *Journal of the Atmospheric Sciences*, vol. 20, pp. 130–141.
- Maestú, C, Gómez-Utrero, E, Piñeiro, R & Sola, RG 1999, 'Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia', *Revista de Neurología*, vol. 28, n.º 11, pp. 1077–1090.
- Maestú, F, Fernández, A, Simos, PG, Gil-Gregorio, P, Amo, C, Rodríguez, R, Aráosla, J & Ortiz, T 2001, 'Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease', *Neuroreport*, vol. 12, n.º 18, pp. 3917–3922.
- Mäkijärvi, M, Montonen, J, Toivonen, L, Siltanen, P, Nieminen, MS, Leiniö, M & Katila, T 1993, 'Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction by high-resolution magnetocardiography and electrocardiography', *Journal of Electrocardiology*, vol. 26, n.º 2, pp 117–124.
- Mandelbrot, B 1977, *Fractals: Form, Chance, and Dimension*, Freeman, San Francisco.

- Maragos, P & Sun, FK 1993, 'Measuring the fractal dimension of signals: morphological covers and iterative optimization', *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 41, n.º 1, pp. 108–121.
- Martí, J 1988, 'Medidas en el sistema nervioso y muscular', en: J Mompín (ed.), *Introducción a la Bioingeniería*. Marcombo Boixareu, Barcelona, pp.103–116.
- Martín, MA, Morán, M & Reyes, M 1995, *Iniciación al caos*, Síntesis, Madrid.
- Martinerie, J, Adam, C, Le van Quyen, M, Baulac, M, Clemenceau, S, Renault, B & Varela, FJ 1998, 'Epileptic seizures can be anticipated by nonlinear analysis', *Nature Medicine*, vol. 4, pp. 1173–1176.
- Massart, DL, Smeyers-Verbeke, J, Capron, X & Schlesier, K 2005, 'Visual presentation of data by means of box plots', *LC-GC Europe*, vol. 18, n.º 4, pp. 215–218.
- May, RM 1976, 'Simple mathematical models with very complicated dynamics', *Nature*, vol. 261, pp. 459–467,
- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D & Stadlan, EM 1984, 'Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease', *Neurology*, vol. 34, n.º 7, pp. 939–944.
- McSharry, PE, He, T, Smith, LA, Tarassenko, L 2002, 'Linear and non-linear methods for automatic seizure detection in scalp electro-encephalogram recordings', *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 4, pp. 447–461.
- Meyer-Lindenberg, A 1998, 'The topography of non-linear cortical dynamics at rest, in mental calculation and moving shape perception', *Brain Topography*, vol. 10, pp. 291–299.
- Micheloyannis, S, Papanikolaou, E, Bizas, E, Stam, CJ & Simos, PG 2002, 'Ongoing electroencephalographic signal study of simple arithmetic using linear and non-linear measures', *International Journal of Psychophysiology*, vol. 44, pp. 231–238.
- Micheloyannis, S, Vourkas, M, Bizas, M, Simos, P & Stam, CJ 2003, 'Changes in linear and non-linear EEG measures as a function of task complexity: evidence for local and distant signal synchronization', *Brain Topography*, vol. 15, pp. 239–247.
- Minnaard, C, Condesse, V, Minnaard, V & Rabino, C 2005, 'Los gráficos de caja: un recurso innovador', *Revista Iberoamericana de Educación*, vol. 35, n.º 8.

-
- Molle, M, Marshall, L, Lutzenberger, W, Pietrowsky, R, Fehm, HL & Born, J 1996, 'Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking', *Neuroscience Letters*, vol. 208, pp. 61–64.
- Molle, M, Schwank, I, Marshall, L, Klohn, A & Born, J 2000, 'Dimensional complexity and power spectral measures of the EEG during functional versus predicative problem solving', *Brain and Cognition*, vol. 44, pp. 547–563.
- Molnar, M, Skinner, JE, Csepe, V, Winkler, I & Karmos, G 1995, 'Correlation dimension changes accompanying the occurrence of the mismatch negativity and the P3 event-related potential component', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, pp. 118–126.
- Montez, T, Linkenkaer-Hansen, K, van Dijk, BW & Stam, CJ 2006, 'Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors', *Neuroimage*, vol. 33, n.º 4, pp. 1117–1125.
- Mormann, F, Kreuz, Th, Andrzejak, RG, David, P, Lenertz, K & Elger, ChE 2003a, 'Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization', *Epilepsy Research*, vol. 53, pp. 173–185.
- Mormann, F, Andrzejak, RG, Kreuz, Th, Rieke, Ch, David, P, Elger, ChE & Lehnertz, K 2003b, 'Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial EEG recordings from epilepsy patients', *Physical Review E*, vol. 67, pp. 021912.
- Mueller, I 2007, *A history of thermodynamics*, Springer, New York.
- Muller, V, Lutzenberger, W, Pulvermuller, F, Mohr, B & Birbaumer, N 2001, 'Investigation of brain dynamics in Parkinson's disease by methods derived from nonlinear dynamics', *Experimental Brain Research*, vol. 137, pp. 103–110.
- Muller, V, Lutzenberger, W, Preissl, H, Pulvermuller, F & Birbaumer, N 2003, 'Complexity of visual stimuli and non-linear EEG dynamics in humans', *Brain Research. Cognitive Brain Research*, vol. 16, pp. 104–110.
- Myles, PS, Leslie, K, McNeil, J, Forbes, A & Chan, MTV 2004, 'For the B-Aware trial group. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial', *The Lancet*, vol. 363, pp. 1757–1763.

- Na, SH, Jin, SH, Kim, SY & Ham, BJ 2002, 'EEG in schizophrenic patients: mutual information analysis', *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, pp. 1954–1960.
- Nan, X & Jinghua, X 1988, 'The fractal dimension of EEG as a physical measure of conscious human brain activities', *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 50, pp. 559–565.
- Nagarajan, R 2002, 'Quantifying physiological data with Lempel-Ziv complexity—certain issues', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, n.º 11, pp. 1371–1373.
- Nakadate, T, Aizawa, Y, Yagami, T, Zheg, YQ, Kotani, M & Ishiwata, K 1998, 'Change in obstructive pulmonary function as a result of cumulative exposure to welding fumes as determined by magnetopneumography in Japanese arc welders', *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 55, n.º 10, pp. 673–677.
- Nandrino, JL, Pezard, L, Martinerie, J, Massiou, FL, Renault, B, Jouvent, R, Allilaire, JF & Widlocher, D 1994, 'Decrease of complexity in EEG as symptom of depression', *Neuroreport*, vol. 5, pp. 528–530.
- Nestor, PJ, Scheltens, P & Hodges, JR 2004, 'Advances in the early detection of Alzheimer's disease', *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, pp. S34–S41.
- Ning, X, Xu, Y, Wang, J & Ma, X 2005, 'Approximate entropy analysis of short-term HFECG based on wave mode', *Physica A*, vol. 346, pp. 475–483.
- Nunez, PL, Srinivasan, R, Westdorp, AF, Wijesinghe, RS, Tucker, DM, Silberstein, RB & Cadusch, PJ 1997, 'EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 103, n.º 5, pp. 499–515.
- Nunez, PL, Silberstein, RB, Shi, Z, Carpenter, MR, Srinivasan, R, Tucker, DM, Doran, SM, Cadusch, PJ & Wijesinghe, RS 1999, 'EEG coherency. II: Experimental comparisons of multiple measures', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.º 3, pp. 469–486.
- Osipova, D, Ahveninen, J, Kaakkola, S, Jääskeläinen, IP, Huttunen, J & Pekkonen, E 2003, 'Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n.º 10, pp. 1902–1907.
- Osipova, D, Ahveninen, J, Jensen, O, Ylikoski, A & Pekkonen, E 2005, 'Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease', *Neuroimage*, vol. 27, n.º 4, pp. 835–841.

-
- Osipova, D, Pekkonen, E & Ahveninen, J 2006a, 'Enhanced magnetic auditory steady-state response in early Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 9, pp. 1990–1995.
- Osipova, D, Rantanen, K, Ahveninen, J, Ylikoski, R, Paola, O, Strandberg, T & Pekkonen, E 2006b, 'Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment', *Neuroscience Letters*, vol. 405, n.º 1–2, pp. 57–61.
- Ossadnik, SM, Buldyrev, SV, Goldberger, AL, Havlin S, Mantegna RN, Peng, CK, Simons, M & Stanley, HE 1994, 'Correlation approach to identify coding regions in DNA sequences', *Biophysical Journal*, vol. 67, pp. 64–70.
- Palus, M 1996a, 'Coarse-grained entropy rates for characterization of complex time series', *Physica D*, vol. 93, n.º 1, pp. 64–77.
- Palus, M 1996b, 'Nonlinearity in normal human EEG: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos', *Biological Cybernetics*, vol. 75, pp. 389–396.
- Palus, M, Komarek, V, Prochazka, T, Hrnčir, Z & Sterbova, K 2001, 'Synchronization and information flow in EEGs of epileptic patients', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 20, pp. 65–71.
- Parish, LM, Worrell, GA, Cranstoun, SD, Stead, SM, Pennell, P & Litt, B 2004, 'Long-range temporal correlations in epileptogenic and non-epileptogenic human hippocampus', *Neuroscience*, vol. 125 n.º 4, pp. 1069–1076.
- Paulus, MP, Geyer, MA, Gold, LH & Mandell, AJ 1990, 'Application of entropy measures derived from the ergodic theory of dynamical systems to rat locomotor behavior', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 87, n.º 2, pp. 723–727.
- Pekkonen, E, Jääskeläinen IP, Hietanen, M, Huotilainen, M, Näätänen, R, Ilmoniemi, RJ & Erkinjuntti, T 1999, 'Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, n.º 11, pp. 1942–1947.
- Pekkonen, E, Jääskeläinen IP, Kaakkola, S & Ahveninen, J 2005, 'Cholinergic modulation of preattentive auditory processing in aging', *Neuroimage*, vol. 27, n.º 2, pp. 387–392.

- Peng, CK, Mietus, J, Hausdorff, JM, Havlin, S, Stanley, HE & Goldberger, AL 1993, 'Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat', *Physical Review Letters*, vol. 70, pp.1343–1346.
- Peng, CK, Buldyrev, SV, Havlin, S, Simons, M, Stanley, HE & Goldberger, AL 1994, 'Mosaic organization of DNA nucleotides', *Physical Review E*, vol. 49, n.º 2, pp. 1685–1689.
- Peng, CK, Havlin, S, Stanley, HE & Goldberger, AL 1995, 'Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series', *Chaos*, vol. 5, n.º 1, pp. 82–87.
- Petrosian, A 1995, 'Kolmogorov complexity of finite sequences and recognition of different preictal EEG patterns', en: *Proceeding of the IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, pp. 212–217
- Pezard, L, Martinerie, J, Breton, F & Renault, B 1992, 'Nonlinear forecasting and correlation dimension of brain dynamics: A multichannel study', en: *Proceedings of the 14th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 979–981.
- Pezard, L, Martinerie, J, Varela, FJ, Bouchet, F, Guez, D, Derouesné, C & Renault, B 1998, 'Entropy maps characterize drug effects on brain dynamics in Alzheimer's disease', *Neuroscience Letters*, vol. 253, pp. 5–8.
- Pezard, L, Jech, R & Ruzicka, E 2001, 'Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, pp. 38–45.
- Pijnenburg, YAL, van de Made, Y, van Cappellen van Walsum, AM, Knol, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ 2004, 'EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 6, pp. 1332–1339.
- Pincus, SM 1991, 'Approximate entropy as a measure of system complexity', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 88, pp. 2297–2301.
- Pincus, SM 1996, 'Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly and joint more asynchronously, than younger males', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 93, pp. 14100–14105.

-
- Pincus, SM 2001, 'Assesing serial irregularity and its implications for health', *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 954, pp. 245–267.
- Pompe, B 1993, 'Measuring statistical dependencies in a time series', *Journal of Statistical Physics*, vol. 73, pp. 587–610.
- Pompe, B, Blidh, P, Hoyer, D & Eiselt, M 1998, 'Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 17, n.º 6, pp. 32–39.
- Powell, GE & Percival, IC 1979, 'A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of Hamiltonian systems', *Journal of Physics A: Mathematical and General*, vol. 12, n.º 11, pp. 2053–2071.
- Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A & Sánchez, CI 2008, 'Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 36, n.º 1, pp. 141–152.
- Pradilla, G 2004, 'Enfermedad de Alzheimer', *Salud UIS*, vol. 35, pp. 146–153.
- Pritchard, WS, Duke, DW & Coburn, KL 1991, 'Altered EEG dynamical responsivity associated with normal aging and probable Alzheimer's disease', *Dementia and Geriatric Disorders*, vol. 2, n.º 2, pp. 102–105.
- Pritchard, WS & Duke, DW 1992, 'Dimensional analysis of no-task human EEG using the Grassberger-Procaccia method', *Psychophysiology*, vol. 29, pp. 182–192.
- Pritchard, WS, Duke, DW, Coburn, KL, Moore, NC, Tucker, KA, Jann, MW & Hostetler, RM 1994, 'EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by nonlinear EEG measures', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 91, pp. 118–130.
- Pritchard, WS, Duke, DW & Krieble, KK 1995a, 'Dimensional analysis of resting human EEG II: Surrogate data testing indicates nonlinearity but not low-dimensional chaos', *Psychophysiology*, vol. 32, pp. 486–91.
- Pritchard, WS, Krieble, KK & Duke, DW 1995b, 'No effect of cigarette smoking on electroencephalographic nonlinearity', *Psychopharmacology*, vol. 119, pp. 349–351.
- Radhakrishnan, N & Gangadhar, BN 1998, 'Estimating regularity in epileptic seizure time-series data', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 17, n.º 3, pp.

89–94.

Rapp, PE, Bashore, ThR, Martinerie, JM, Albano, AM, Zimmerman, ID & Mees, AI 1989, 'Dynamics of brain electrical activity', *Brain Topography*, vol. 2, pp. 99–118.

Reisberg, B 1988, 'Functional assessment staging (FAST)', *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 24, n.º 4, pp. 653–659.

Reite, M, Teale, P & Rojas, DC 1999, 'Magnetoencephalography: applications in psychiatry', *Biological Psychiatry*, vol. 45, pp. 1553–1563.

Richman, JS & Moorman, JR 2000, 'Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy', *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, pp. H2039–H2049.

Romanelli, L 2006, 'Teoría del caos en los sistemas biológicos', *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 74, n.º 6, pp.478–482.

Röschke, J, Fell, J & Beckmann, P 1993, 'The calculation of the first positive Lyapunov exponent in sleep EEG data', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 86, pp. 348–352.

Rossor, M 2001, 'Alzheimer's disease', en: M Donaghy (ed.), *Brain's Diseases of the Nervous System*, University Press, Oxford, pp. 750–754.

Ruelle, D & Takens, F 1971, 'On the nature of turbulence', *Communications in Mathematical Physics*, vol. 20, n.º 3, pp. 167–192.

Sánchez, G 2000, 'Regresión logística', en: T. Luque (ed.), *Técnicas de análisis de datos en investigación de mercados*, Ediciones Pirámide, Madrid, pp. 431–468.

Savi, MA 2005, 'Chaos and order y biomedical rhythms', *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, vol. 27, n.º 2, pp. 157–169.

Schmitz, O, Juhl, CB, Hollingdal, M, Veldhuis, JD, Porksen, N & Pincus, SM 2001, 'Irregular circulating insulin concentrations in type 2 diabetes mellitus: An inverse relationship between circulating free fatty acid and the disorderliness of an insulin time series in diabetic and healthy individuals', *Metabolism*, vol. 50, n.º 1, pp. 41–46.

Schreiber, T 1997, 'Detecting and analyzing nonstationarity in a time series using nonlinear cross predictions', *Physical Review Letters*, vol. 78, n.º 5, pp. 843–846.

-
- Serletis, A & Rosenberg, AA 2007, 'The Hurst exponent in energy futures prices', *Physica A*, vol. 380, pp. 325–332.
- Shannon, CE 1948a, 'A mathematical theory of communication. Part I', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379–423.
- Shannon, CE 1948b, 'A mathematical theory of communication. Part II', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 623–656.
- Signorino, M, Pucci, E, Belardinelli, N, Nolle, G & Angeleri, F 1995, 'EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 94, n.º 5, pp. 313–325.
- Signorino, M, Pucci, E, Brizioli, E, Cacchio, G, Nolfe, G & Angeleri, F 1996, 'EEG power spectrum typical of vascular dementia in a subgroup of Alzheimer patients', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, vol. 23, n.º 2, pp. 139–151.
- Simon, O 1983, *Electroencefalografía. Introducción y atlas*, Salvat, Barcelona.
- Simon, R, Radmacher, MD, Dobbin, K & McShane, KM 2003, 'Pitfalls in the use of DNA microarray data for diagnostic and prognostic classification', *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 95, pp. 14–18.
- Sleigh, JW, Steyn-Ross, DA, Grant, C & Ludbrook, G 2004, 'Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment', *Physiological Measurement*, vol. 25, n.º 4, pp. 921–934.
- Sörnmo, K & Laguna, P 2007, 'El procesamiento de señales en medicina', en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de Señales Biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 7–26.
- Sosa, M, Bernal Alvarado, JJ, González, JL, Gutiérrez Juárez, G & Vargas Luna M 2002, 'Técnicas biomagnéticas y su comparación con los métodos bioeléctricos', *Revista Mexicana de Física*, vol. 48, n.º 5, pp. 490–500.
- Sparks, DL, Scheff, SW, Hunsaker III, JC, Liu, H, Landers, T & Gross, DR 1994, 'Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol', *Experimental Neurology*, vol. 126, n.º 1, pp. 88–94,
- Stam, CJ 2005, 'Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 10, pp. 2266–2301.

- Stam, CJ & van Dijk, BW 2002, 'Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets', *Physica D*, vol. 163, pp. 236–251.
- Stam, CJ, Tavy, DLJ, Jelles, B, Achtereekte, HAM, Slaets, JPJ & Keunen, RWM 1994, 'Non-linear dynamical analysis of multi channel EEG data: clinical applications in dementia and Parkinson's disease', *Brain Topography*, vol. 7, pp. 141–150.
- Stam, CJ, Jelles, B, Achtereekte, HAM, Rombouts, SARB, Slaets, JPJ & Keunen, RWM 1995, 'Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, pp. 309–317.
- Stam, CJ, van Woerkom, TCAM & Pritchard, WS 1996a, 'Use of non-linear EEG measures to characterize EEG changes during mental activity', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 99, pp. 214–224.
- Stam, CJ, Jelles B, Achtereekte, HAM, van Birgelen, JH & Slaets, JPJ 1996b, 'Diagnostic usefulness of linear and nonlinear quantitative EEG analysis in Alzheimer's disease', *Clinical Electroencephalography*, vol. 27, pp. 69–77.
- Stam, CJ, van Woerkom, TCAM & Keunen, RWM 1997, 'Non-linear analysis of the electroencephalogram in Creutzfeldt-Jakob disease', *Biological Cybernetics*, vol. 77, pp. 247–256.
- Stam, CJ, van Cappellen van Walsum, AM, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, de Munck, JC, Scheltens, Ph & van Dijk, BW 2002, 'Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 19, pp. 562–574.
- Stam, CJ, Breakspear, M, van Cappellen van Walsum, AM & van Dijk, BW 2003, 'Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects', *Human Brain Mapping*, vol. 19, n.º 2, pp. 63–78.
- Stam, CJ, Montez, T, Jones, BF, Rombouts, SARB, van der Made, Y & Pijnenburg, YAL 2005, 'Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 708–715.
- Stam, CJ, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JP, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P 2006,

-
- ‘Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *Neuroimage*, vol. 32, n.º 3, pp. 1335–1344.
- Stam, CJ, Nolte, G & Daffertshofer, A 2007, ‘Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources’, *Human Brain Mapping*, vol. 28, pp. 1178–1193.
- Stam, CJ, de Haan, W, Daffertshofer, A, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JPA, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P 2009, ‘Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *Brain*, vol. 132, n.º 1, pp. 213–224.
- Sternickel, K & Braginski, AI 2006, ‘Biomagnetism using SQUIDs: status and perspectives’, *Superconductor Science and Technology*, vol. 19, n.º 3, pp. S160–S171.
- Streletz, LJ, Reyes, PF, Zalewska, M, Katz, L & Fariello, RG 1990, ‘Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer’s type and Huntington’s disease’, *Neurobiology of Aging*, vol. 11, pp. 15–20.
- Strogatz, SH 1994, *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*, Westview, Cambridge.
- Sugihara, G & May, RM 1990, ‘Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series’, *Nature*, vol. 344, pp. 734–741.
- Taboada, O 2006, ‘Farmacoterapia en la enfermedad de Alzheimer. Diez años después’, *Informaciones Psiquiátricas*, vol. 184, pp. 111–118.
- Takens, F 1981, ‘Detecting strange attractors in turbulence’, *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 898, pp 366–381.
- Talkner, P & Weber, RO 2000, ‘Power spectrum and detrended fluctuation analysis: Application to daily temperatures’, *Physical Review E*, vol. 62, pp. 150–160.
- Talluri, S & Sarkis, J 2002, ‘A model for performance monitoring of suppliers’, *International Journal of Production Research*, vol. 40, n.º 16, pp. 4257–4269.
- ter Brake, HJM 2000, ‘Cryogenic Systems for Superconducting Devices’, en: H Weinstock (ed.), *Applications of Superconductivity*, Kluwer Academic, Dordrecht, pp. 561–639.
- Theiler, J 1986, ‘Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series

- data', *Physical Review A*, vol. 34, n.º 3, pp. 2427–2432.
- Theiler, J & Rapp, PE 1996, 'Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 98, pp. 213–222.
- Timmer, J 1998, 'Power of surrogate data testing with respect to nonstationarity', *Physical Review E*, vol. 58, n.º 4, pp. 5153–5156.
- Tolosa, E & Alom, J 1990, *Enfermedad de Alzheimer*, Doyma, Barcelona.
- Tomberg, C 1999, 'Focal enhancement of chaotic strange attractor dimension in the left semantic (Wernicke) human cortex during reading without concomitant change in vigilance level', *Neuroscience Letters*, vol. 263, pp. 177–180.
- Tong, S, Bezerianos, A, Paul, J, Zhu, Y & Thakor N, 2002, 'Nonextensive entropy measure of EEG following brain injury from cardiac arrest', *Physica A*, vol. 305, pp. 619–628.
- Tukey, J 1977, *Exploratory Data Analysis*, Addison-Wesley, Massachusetts.
- van Cappellen van Walsum, AM, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, van Dijk, BW, Knol, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ 2003, 'A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, pp. 1034–1040.
- van den Berg, G, Pincus, SM, Frolich, M, Veldhuis, JD & Roelfsema F 1998, 'Reduced disorderliness of growth hormone release in biochemically inactive acromegaly after pituitary surgery', *European Journal of Endocrinology*, vol. 138, pp. 164–169.
- Varela, C & Oliviero, A 2007, 'Procesado de señales biomédicas en el SESCAM', en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de Señales Biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 189–205.
- Viertiö-Oja, H, Maja V, Särkela, M, Talja, P, Tenkanen, N, Tolvanen-Laakso, H, Paloheimo, M, Vakkuri, A, Yli-Hankala, A & Meriläinen, P 2004, 'Description of the EntropyTM algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5TM entropy module', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 48, n.º 2, pp. 154–161.
- Vjushin, D, Govindan, RB, Monetti, RA, Havlin, S & Bunde, A 2001, 'Scaling analysis of trends using DFA', *Physica A*, vol. 302, pp. 234–243.
- von Neumann, J 1991, *Fundamentos matemáticos de la mecánica cuántica*, 2ª edn., Consejo

Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.

- von Sachs, R & Neumann, M 2000, 'A wavelet-based test for stationarity', *Journal of Time Series Analysis*, vol. 21, n.º 5, pp. 597–613.
- Vrba, J & Robinson, SE 2001, 'Signal Processing in Magnetoencephalography', *Methods*, vol. 25, n.º 2, pp. 249–271.
- Wackermann, J, Lehmann, D, Dvorak, I & Michel ChM 1993, 'Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 86, pp. 193–198.
- Wakai, RT, Leuthold, AC & Martin, CB 1998, Atrial and ventricular fetal heart rate patterns in isolated congenital complete heart block detected by magnetocardiography, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 179, n.º 1, pp. 258-260.
- Welch, BL 1947, 'The generalization of Student's problem when several different population variances are involved', *Biometrika*, vol. 34, pp. 28–35.
- Widman, G, Schreiber, T, Rehberg, B, Hoefl, A & Elger, CE 2000, 'Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity', *Physical Review E*, vol. 62, pp. 4898–4903.
- Woynshville, MJ & Calabrese, JR 1994, 'Quantification of occipital EEG changes in Alzheimer's disease utilizing a new metric: fractal dimension', *Biological Psychiatry*, vol. 35, n.º 6, pp. 381–387.
- Wu, X & Xu, J 1991, 'Complexity and brain functions', *Acta Biophysica Sinica*, vol. 7, pp. 103–106.
- Xu, J, Rong Liu, Z, Liu, R & Fei Yang, Q 1997, 'Information transmission in human cerebral cortex', *Physica D*, vol. 106, pp. 363–374.
- Xu, L, Ivanov, PCh, Hu, K, Chen, Z, Carbone, A & Stanley, HE 2005, 'Quantifying signals with power-law correlations: A comparative study of detrended fluctuation analysis and detrended moving average techniques', *Physical Review E*, vol. 71, pp. 051101.
- Yagy, T, Wackermann, J, Shigeta, M, Jelic, V, Kinoshita, T, Kochi, K, Julin, P, Almkvist, O, Wahlund, LO, Kondakor, I & Lehmann, D 1997, 'Global dimensional complexity of

- multichannel EEG in mild Alzheimer's disease and age-matched controls', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 8, pp. 343–347.
- Yeh, A, Lin, D, Zhou, H & Venkataramani, C 2003, 'A multivariate exponentially weighted moving average control chart for monitoring process variability', *Journal of Applied Statistics*, vol. 30, n.º 5, pp. 507–536.
- Yeragani, VK, Sobolewski, E, Jampala, VC, Kay, J, Yeragani, S & Igel, G 1998, 'Fractal dimension and approximate entropy of heart period and heart rate: awake versus sleep differences and methodological issues', *Clinical Science*, vol. 95, pp. 295–301.
- Yordanova, J, Kolev, V, Rosso, OA, Schürmann, M, Sakowitz, OW, Özgören, M & Basar, E 2002, 'Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance', *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 117, n.º 1, pp. 99–109.
- Yunfan, G, Jianxue, X, Wei, R, Sanjue, H & Fuzhou, W 1998, 'Determining the degree of chaos from analysis of ISI time series in the nervous system: a comparison between correlation dimension and nonlinear forecasting methods', *Biological Cybernetics*, vol. 78, pp. 159–165.
- Zhang, XS & Roy, RJ 2001, 'Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, n.º 3, pp. 312–323.
- Zhang, XS, Zhu, YS, Thakor, NV & Wang, ZZ 1999, 'Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, pp. 548–555.
- Zhang, XS, Roy, RJ & Jensen, EW 2001, 'EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, pp. 1424–1433.
- Zimmerman, JE, Thiene, P & Harding, JT 1970, 'Design and operation of stable rf-biased superconducting point contact, quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts', *Journal of Applied Physics*, vol. 41, pp. 1572–1580.
- Zozor, S, Ravier, P & Buttelli, O 2005, 'On Lempel-Ziv complexity for multidimensional data analysis', *Physica A*, vol. 345, pp. 285–302.
- Zweig, MH & Campbell, G 1993, 'Receiver-Operating Characteristic plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine' *Clinical Chemistry*, vol. 39, pp. 561–577.