

Caracterización de los Patrones de Flujo de Información en el EEG de Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve

S. J. Ruiz-Gómez¹, C. Gómez Peña¹, J. Poza Crespo¹, P. Núñez Novo¹, V. Rodríguez González¹, M. A. Tola-Arribas², M. Cano del Pozo³, R. Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, saul.ruiz@gib.tel.uva.es

² Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

³ Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Resumen

*El objetivo de este trabajo es estudiar los cambios que el deterioro cognitivo leve (DCL) provoca en los patrones de flujo de información cerebral. Para ello, se registró la actividad electroencefalográfica de 41 pacientes con DCL y 37 controles cognitivamente sanos sin diferencias significativas de edad y sexo. Para caracterizar la red neuronal de cada uno de ellos, se calculó una medida de conectividad efectiva: el índice de pendiente de fase (PSI, Phase Slope Index). Nuestros resultados muestran una disminución estadísticamente significativa del PSI en las bandas bajas de frecuencia para los pacientes con DCL, en comparación con el grupo de control (p -valor < 0.05, test *U* de Mann-Whitney). Estos patrones anormales pueden estar debidos a cambios estructurales del cerebro sufridos por los pacientes: disminución del tamaño del hipocampo, atrofia del lóbulo temporal medial o pérdida de volumen de materia gris.*

1. Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una patología caracterizada por un déficit cognitivo superior al esperable teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo, pero insuficiente para cumplir los criterios de demencia [1]. Aunque la actividad cognitiva de los pacientes con DCL está deteriorada, éstos mantienen su independencia en las habilidades funcionales y sociales. Estudios recientes han estimado que la prevalencia del DCL está entre el 12 y el 18% para sujetos mayores de 60 años [2]. Algunos de ellos se mantienen estables con el paso del tiempo, pero más del 50% progresa hacia distintos tipos de demencia como la debida a la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular, la demencia debida a cuerpos de Lewy o la enfermedad de Parkinson [3]. En concreto, la tasa de conversión a demencia debido a la EA es aproximadamente de un 15% al año [3]. Por esta razón, y dado que la medicación utilizada para retrasar los síntomas es más eficaz en las primeras etapas de la demencia, es necesario un diagnóstico temprano del DCL.

La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva que registra los campos eléctricos generados por la actividad cerebral. Su alta resolución temporal permite el estudio de los procesos involucrados en la regularización de sistemas cerebrales complejos. La utilización del EEG está muy extendida gracias a su portabilidad, disponibilidad y bajo coste. Además, el EEG ha mostrado su utilidad para caracterizar la dinámica neuronal en el DCL y la EA [4,5].

Tradicionalmente, los registros cerebrales de pacientes con DCL y EA se han analizado con técnicas espectrales y métodos derivados del análisis no lineal. Las técnicas espectrales muestran una lentificación de la actividad EEG [4], mientras que los métodos no lineales sugieren una disminución de la complejidad y un aumento de la regularidad de la actividad cerebral espontánea [5]. Sin embargo, estos métodos miden la activación local a nivel de sensor sin estimar la posible interacción entre los diferentes canales EEG, lo que no es suficiente para obtener una caracterización completa de la dinámica cerebral. Por esta razón, los análisis de conectividad han centrado una gran atención en los últimos años. Estudios previos han mostrado valores menores de conectividad entre canales EEG en pacientes con DCL utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, el módulo al cuadrado de la coherencia (*MSCOH*, Magnitude Squared Coherence) o el índice de retardo de fase (*PLI*, Phase Lag Index) [6,7]. Todas estas medidas estiman la conectividad funcional, es decir, la dependencia entre eventos neurofisiológicos remotos. Sin embargo, es esencial conocer la direccionalidad de las relaciones para caracterizar completamente la dinámica del flujo de información en la red cerebral. Para superar estas limitaciones, es necesaria la utilización de medidas de conectividad efectiva o causal (la influencia que un sistema neuronal ejerce sobre otro), como el índice de pendiente de fase (*PSI*, Phase Slope Index). La ventaja del *PSI* frente a otras medidas de conectividad efectiva, como la causalidad de Granger (*GC*), es que es insensible a falsas interacciones debidas a la conducción de volumen [8], que pueden provocar que la actividad cerebral de una sola fuente se observe en varios canales.

El objetivo de este trabajo es analizar los patrones de conectividad resultantes de la actividad EEG espontánea en un grupo de pacientes con DCL y un grupo de sujetos de control mediante una medida de conectividad efectiva (*PSI*). Con esta metodología se pretenden extraer patrones de normalidad y patrones patológicos asociados al DCL.

2. Materiales

2.1. Sujetos

Se ha analizado la actividad EEG basal de 78 sujetos: 41 pacientes con DCL (17 hombres y 24 mujeres; edad = 76.1 ± 6.8 ; media \pm desviación estándar) y 37 sujetos de control de edad avanzada (12 hombres y 25 mujeres; edad

= 76.3 ± 3.8). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en edad (p -valor > 0.05 , test U de Mann-Whitney) ni en género (p -valor > 0.05 , test chi-cuadrado). Para evaluar el déficit cognitivo de los sujetos se utilizó el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) de Folstein, mientras que el estado funcional se evaluó mediante la escala *Bayer-Activities of Daily Living* (B-ADL) de Erzigkeit. Ninguno de los participantes en el estudio tomaba medicamentos que pudieran influir en el registro EEG. La tabla 1 muestra los datos sociodemográficos y clínicos para cada grupo.

Todos los participantes y los cuidadores de los pacientes fueron informados sobre la investigación y el protocolo del estudio y dieron su consentimiento escrito e informado. El Comité Ético del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, España) aprobó el estudio de acuerdo al Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

2.2. Registro EEG

El registro de las señales EEG se realizó con un equipo de 19 canales (XLTEK®, Natus Medical, Pleasanton, CA). Los sujetos se encontraban relajados, despiertos y con los ojos cerrados durante la adquisición del EEG. El equipo registró las señales EEG con una frecuencia de muestreo de 200 Hz para los siguientes 19 electrodos colocados siguiendo el Sistema Internacional 10-20: Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 y O2.

Para minimizar la presencia de artefactos oculográficos, cardiográficos y miográficos se llevó a cabo un análisis de componentes independientes (ICA, *Independent Component Analysis*). Después, los registros fueron procesados digitalmente con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) con una ventana de Hamming entre 1 y 70 Hz y con un filtro de ranura para eliminar la interferencia de red (50 Hz). Por último, se seleccionaron épocas de 5 segundos libres de artefactos mediante inspección visual.

3. Métodos

3.1. Phase-Slope Index

El *PSI* es un método que estima la dirección del flujo de información entre dos series temporales a partir de la pendiente de la fase del espectro cruzado de las series temporales [8]. El espectro cruzado de las series

	Control	DCL
Número de sujetos	37	41
Edad (años)	76.3 ± 3.8	76.1 ± 6.8
Sexo (H:M) ^a	12:25	17:24
Nivel de estudios (A:B) ^b	11:26	29:12
MMSE ^c	28.8 ± 1.1	27.2 ± 1.7
B-ADL ^d	1.2 ± 0.2	3.0 ± 0.9

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos para cada grupo. Valores medios \pm desviación estándar. ^aH: hombre, M: mujer; ^bA: educación primaria o inferior, B: educación secundaria o superior; ^cMMSE: *Mini-Mental State Examination*; ^dB-ADL: *Bayer-Activities of Daily Living*.

temporales de dos canales EEG, $x_i(t)$ y $x_j(t)$, se define como

$$S_{ij}(j) = \langle \hat{x}_i(f) \hat{x}_j^*(f) \rangle, \quad (1)$$

donde $\langle \cdot \rangle$ denota el valor esperado y $\hat{x}_i(f)$ denota la transformada de Fourier de la señal $x_i(t)$.

El *PSI* se basa en el retardo asociado a la relación de causa-efecto entre las señales de dos canales EEG. Suponiendo que una serie temporal es una versión retardada de la otra, se podría escribir

$$x_j(t) = cx_i(t - \tau), \quad (2)$$

siendo c una constante de amplificación o atenuación. A partir de la definición en la Ecuación (1), el espectro cruzado de las señales $x_i(t)$ y $x_j(t)$ resulta

$$S_{ij}(f) = \langle \hat{x}_i(f) \hat{x}_j^*(f) \rangle \propto e^{i2\pi f\tau} \equiv e^{i\Phi(f)}. \quad (3)$$

A partir de la Ecuación (3) se puede observar que la fase del espectro $\Phi(f) = 2\pi f\tau$ es lineal y proporcional al retardo temporal τ . Por lo tanto, una pendiente positiva de $\Phi(f)$ indica un τ positivo, por lo que el flujo de información va desde $x_i(t)$ a $x_j(t)$. En caso contrario, una pendiente negativa indica un τ negativo y un flujo de información desde $x_j(t)$ a $x_i(t)$.

Teniendo en cuenta requisitos adicionales, como la robustez estadística y la insensibilidad de partes de la señal que no interactúan, la formulación final del *PSI* es

$$\tilde{\Psi}_{ij} = \Im(\sum_{f \in F} Coh_{ij}^*(f) Coh(f + \delta f)), \quad (4)$$

donde $Coh_{ij}(f) = S_{ij}(f) / \sqrt{S_{ii}(f) S_{jj}(f)}$ es la Coherencia compleja, S es la matriz del espectro cruzado, δf es la resolución en frecuencia en la banda de frecuencia F en la que se estima la pendiente, e $\Im(\cdot)$ denota la parte imaginaria.

Finalmente, para evaluar su nivel de significación, es conveniente normalizar $\tilde{\Psi}$ con una estimación de su desviación estándar

$$\Psi = \tilde{\Psi} / \text{std}(\tilde{\Psi}), \quad (5)$$

con $\text{std}(\tilde{\Psi})$ estimado mediante el método Jackknife [8]. Por lo tanto, un resultado dentro de un intervalo de confianza en torno a cero no sería interpretable. De esta forma se consigue mejorar la robustez y fiabilidad del método [8].

3.2. Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo para analizar la distribución de los valores de *PSI*. Puesto que no cumplían las hipótesis de normalidad y homocedasticidad de los test paramétricos, se utilizó el test U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre grupos.

4. Resultados

Los resultados obtenidos mediante el *PSI* son dependientes de la frecuencia, se promediaron para cada una de las bandas clásicas: δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).

La Figura 1 muestra los valores promedios para cada uno de los grupos en aquellas conexiones que mostraron diferencias estadísticamente significativas. Esta figura muestra también los p -valores correspondientes siguiendo el código de color mostrado, de tal forma que los tonos rojos indican un incremento significativo de los valores

de conectividad en los pacientes con DCL en comparación con los controles, mientras que los tonos azules denotan decrementos significativos. Es importante mencionar que no se ha utilizado ningún tipo de corrección para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples.

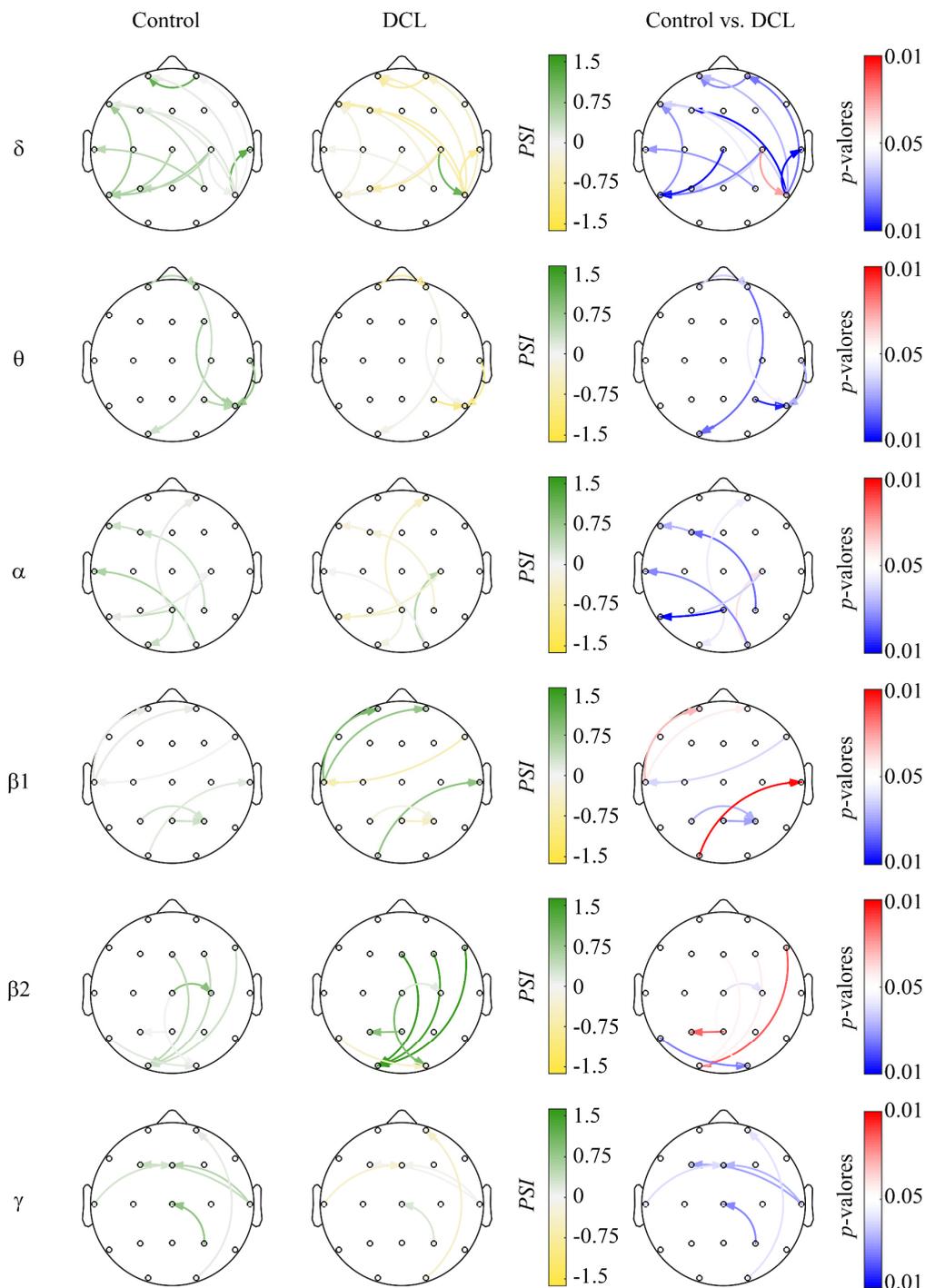


Figura 1. Patrones de conectividad obtenidos con el PSI para los sujetos de control y los pacientes con DCL. Las flechas indican el sentido del flujo de información. La columna de la derecha muestra las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: los tonos rojos indican un aumento significativo de la conectividad en los pacientes con DCL en comparación con los controles, mientras que los tonos azules indican un decremento. Únicamente se han mostrado las conexiones en las que se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p -valores < 0.05 ; test U de Mann-Whitney)

Nuestros resultados reflejan que la actividad EEG en pacientes con DCL está caracterizada por un decremento de la conectividad para la mayoría de las bandas de frecuencia. En cuanto a los patrones de conectividad, el *PSI* muestra una disminución significativa del flujo de información desde las regiones laterales hacia la región frontal en las bandas δ y γ , desde la zona frontal hacia la zona posterior en la banda θ , y desde las zonas central y posterior hacia la zona lateral izquierda en las bandas δ y α . Por el contrario, las bandas β_1 y β_2 parecen bandas de transición, pues aparecen tanto aumentos como decrementos significativos de los valores de *PSI*.

5. Discusión y conclusiones

En este estudio se han analizado los registros EEG de 41 pacientes con DCL y 37 sujetos de control utilizando el *PSI* como medida de conectividad. Nuestros resultados muestran que los valores obtenidos para el *PSI* son significativamente menores para los pacientes con DCL en las bandas bajas de frecuencia. Estudios previos aplicando medidas causales a registros EEG y fMRI muestran un menor nivel de conectividad entre diferentes áreas cerebrales [9,10]. Esta disminución de la conectividad efectiva entre los canales EEG puede estar asociada a los déficits cognitivos y de memoria del DCL.

Además, el *PSI* muestra una alteración de los patrones de flujo de información en todas las bandas de frecuencia, siendo más destacables en conexiones de larga distancia y en bandas bajas de frecuencia. Estos resultados coinciden con estudios previos que muestran una disminución de conectividad entre la región frontal y las zonas lateral y posterior en las bandas δ y θ , utilizando medidas funcionales como el *PLI* [6] y la *MSCOH* [7]. Otros estudios que utilizan medidas causales como la *GC* y la *Directed Transfer Function (DTF)* también evidencian una disminución de la conectividad entre las zonas frontal y posterior, a pesar de que las bandas de frecuencia afectadas difieren [7,11]. Esta disparidad puede deberse a la heterogeneidad del DCL, a las diferentes técnicas de neuroimagen utilizadas, a las distintas medidas de conectividad aplicadas o a varios de estos factores. Desde el punto de vista clínico, estos patrones anormales observados pueden estar debidos a cambios estructurales del cerebro sufridos por los pacientes con DCL: disminución del tamaño del hipocampo, atrofia del lóbulo temporal medial o pérdida de volumen de materia gris [12].

Es importante mencionar varias limitaciones de este estudio. En primer lugar, la población analizada es insuficiente para obtener conclusiones significativas, por lo que sería necesario contar con una población de sujetos mayor para aumentar la potencia estadística de los resultados. En segundo lugar, en este trabajo se han analizado todas las combinaciones posibles entre los distintos electrodos EEG, por lo que sería interesante dividir el cerebro en regiones para tratar de facilitar la interpretación de los resultados a pesar de perder resolución espacial. Además, únicamente se ha utilizado una medida de conectividad para caracterizar los patrones de conectividad (*PSI*), por lo que se podrían calcular otras

medidas de conectividad efectiva como la *GC*, la *DTF* o la *Partial Directed Coherence (PDC)*.

Se concluye que el análisis de la actividad EEG mediante el *PSI* muestra que el DCL provoca cambios significativos en la actividad cerebral de los pacientes. Este estudio constituye un paso inicial para demostrar la posible aplicación de novedosas medidas de conectividad efectiva, como el *PSI*, para la caracterización del DCL en etapas tempranas.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el proyecto TEC2014-53196-R del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, el proyecto ‘Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer’ (Programa de cooperación inter-regional V-A España-Portugal POCTEP 2014-2020) de la Comisión Europea y FEDER, y el proyecto VA037U16 de la Consejería de Educación y FEDER. Pablo Núñez y Saúl José Ruiz disfrutaron de una beca predoctoral cofinanciada por la Junta de Castilla y León y FEDER.

Referencias

- [1] Winblad B *et al.* Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med.*, vol. 256, 2004, pp. 240–6.
- [2] Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Contin. (Minneapolis)*, vol. 22, 2016, pp. 404–18.
- [3] Davatzikos C *et al.* Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol. Aging*, vol. 32, 2011, pp. 1–17.
- [4] Baker M *et al.* EEG Patterns in mild cognitive impairment patients. *Open Neuroimag. J.*, vol. 2, 2008, pp. 52–5.
- [5] Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, 2005, pp. 2266–301.
- [6] Tóth B *et al.* EEG network connectivity changes in mild cognitive impairment - Preliminary results. *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 92, 2014, pp. 1–7.
- [7] Gómez C *et al.* Alterations of Effective Connectivity patterns in Mild Cognitive Impairment: An MEG study. *J. Alzheimer's Dis.* Aceptado, 2017.
- [8] Nolte G *et al.* Robustly estimating the flow direction of information in complex physical systems. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 100, 2008, pp. 1–5.
- [9] Dauwels J *et al.* A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *Neuroimage*, vol. 49, 2010, pp. 668–93.
- [10] Liu Z *et al.* Exploring the effective connectivity of resting state networks in mild cognitive impairment: an fMRI study combining ICA and mGCA. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2012, pp. 5454–7.
- [11] Vecchio F & Babiloni C. Direction of information flow in Alzheimer's Disease and MCI patients. *Int. J. Alzheimers. Dis.*, vol. 2011, 2011, pp. 1–7.
- [12] Karas GB *et al.* Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, vol. 23, 2004, pp. 708–16.