



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

**Localización de fuentes cerebrales para la  
caracterización de la demencia debida a la  
enfermedad de Alzheimer**

Autor:

**D. Víctor Rodríguez González**

Tutores:

**Dr. D. Jesús Poza Crespo**

**Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

Valladolid, Julio de 2018



**TÍTULO:** Localización de fuentes cerebrales  
para la caracterización de la demencia  
debida a la enfermedad de Alzheimer

**AUTOR:** D. Víctor Rodríguez González

**TUTORES:** Dr. D. Jesús Poza Crespo  
Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

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

---

**TRIBUNAL**

---

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

**VOCAL:** Dra. D<sup>a</sup>. María García Gadañón

**SECRETARIO** Dr. D. Carlos Gómez Peña

**P. SUPLENTE** Dr. D. Ramón de la Rosa Steinz

**V. SUPLENTE** Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz Sainz de Abajo

**S. SUPLENTE** Dra. D<sup>a</sup>. Miriam Antón Rodríguez

---

**FECHA:** Julio de 2018

**CALIFICACIÓN:**

---



*'Sigue nadando...'*



# AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, me gustaría agradecer a Jesús Poza Crespo y a Roberto Hornero Sánchez, mis tutores de este TFM, por darme la oportunidad de realizar este trabajo y por la paciencia que han demostrado con mis constantes preguntas a lo largo del mismo.

Al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por darme la oportunidad de introducirme en el mundo de esta disciplina, haciendo posible este trabajo.

A mis amigos y compañeros, por vuestro apoyo y amistad, que me han ayudado a seguir adelante cuando las cosas se complicaban.

A Patri, por no abandonarme en ningún momento, por saber ver en mí lo que nadie más veía y por conseguir sacarme una sonrisa incluso en los peores momentos.

Por último, me gustaría agradecer sobre todo a mi familia, especialmente a mis padres y mi hermana, por aguantarme siempre, por la paciencia que han tenido conmigo todos estos años y por creer incondicionalmente en mí. Porque sin vuestra ayuda nada de esto hubiera sido posible.



# RESUMEN

---

En este Trabajo Fin de Máster se ha analizado la actividad electroencefalográfica (EEG) en estado de reposo de 18 sujetos de control de edad avanzada, 10 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) debido a enfermedad de Alzheimer y 32 pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo consistió en localizar las fuentes cerebrales que dan lugar a la actividad EEG, tanto espacial como espectralmente, así como en analizar los cambios que el DCL por EA y la demencia debida a EA provocan en las mismas.

La demencia debida a EA es una enfermedad neurodegenerativa que provoca de manera gradual alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales. Esta patología está adquiriendo una importancia creciente en nuestra sociedad, pues se ha convertido en la demencia más extendida en el mundo occidental. Directamente relacionada con esta enfermedad, el DCL por EA es un estado transicional entre el envejecimiento normal y un estado de demencia. Ambas patologías afectan a la corteza cerebral y provocan alteraciones en la actividad electromagnética del cerebro. Por ello, resulta razonable estudiar esta actividad para entender mejor los substratos neuronales de las mismas y para buscar un biomarcador que nos ayude a diagnosticarlas. La actividad EEG está influenciada por los efectos de conducción de los distintos tejidos de la cabeza, por lo que las señales presentes en la superficie estarán distorsionadas. Para eliminar estos efectos de conducción se llevó a cabo un análisis de las señales proyectando estas a nivel de fuentes mediante la técnica sLORETA por su gran precisión y elevada aceptación en investigación.

Para comprender mejor los cambios que la demencia y el DCL debidos a EA provocan en la actividad cerebral se realizó un análisis en tiempo de los patrones de activación promedio a nivel de fuente. También se estudió la potencia relativa por bandas tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente, y tras ello se analizó la relación entre las medidas a nivel de sensor y a nivel de fuente.

Los resultados muestran que los patrones de activación cerebral coinciden con la *Default Mode Network* (zonas parietal media y lateral, prefrontal media y temporal media y lateral) para los tres grupos del estudio, excepto por la zona temporal izquierda, donde los sujetos analizados presentan una actividad muy baja. También se ha observado una reducción progresiva de la actividad en las zonas temporal izquierda y central izquierda con la aparición de la demencia debida a EA. Al analizar la potencia relativa, se observa, tanto a nivel de fuente como a nivel de sensor, que los pacientes con demencia debida a EA tienen una mayor activación cerebral en bandas de baja frecuencia, produciéndose a partir de 10 Hz un cambio de tendencia donde los sujetos de control pasan a tener mayor actividad. Por su parte, los pacientes con DCL por EA presenta valores de potencia relativa intermedios entre sujetos de control y pacientes de demencia debida a EA. Finalmente, al estudiar la correlación entre la

potencia relativa a nivel de fuente y a nivel de sensor se ve que existe una fuerte relación entre ambas, especialmente en las zonas frontal y occipital.

En resumen, se ha comprobado que la demencia debida a EA produce una lentificación en los ritmos cerebrales. También se ha demostrado, reconstruyendo las fuentes cerebrales con el método sLORETA, que los efectos de la conducción de volumen no afectan de forma relevante a las medidas espectrales básicas. De esta manera se ha aumentado los conocimientos que se tienen acerca de las fuentes cerebrales y su localización, tanto espacial como espectral. Sin embargo, este estudio se trata de un primer paso en la investigación de este tema, el cual necesita de futuros estudios que amplíen el conocimiento adquirido.

## **PALABRAS CLAVE**

---

Electroencefalografía, demencia debida a enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer, análisis espectral, nivel de sensor, nivel de fuente, sLORETA.

# ABSTRACT

---

In this Master Thesis, resting electromagnetic activity has been analysed for 18 healthy older subjects, 10 patients with mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease and 32 patients with dementia due to Alzheimer's disease (AD). Sensor-level and source level analyses were carried out to localise both the spatial and spectral changes that dementia and MCI due to AD produce in brain electric activity.

Dementia due to AD is a neurodegenerative disease, which induces gradual cognitive, behavioural and functional alterations. AD is becoming increasingly important in our society, as it is the most prevalent type of dementia in the western world. Directly related to this disease, MCI due to AD is a transitional state between the cognitive changes associated with normal aging and a stage of dementia. Both pathologies affect cerebral cortex and provoke alterations in brain electromagnetic activity. Therefore, it seems reasonable to study this activity to acquire a better understanding of the alterations that dementia and MCI due to AD induce in brain activity. This will allow us to study neural substrates associated with these pathologies and to identify new biomarkers for dementia due to AD. Electrical brain activity is affected by the volumetric conductivity effects due to the permittivity of different head tissues. Hence, scalp electrical signals are distorted. In order to remove this undesirable effect, we analysed signals at source level, using the well-known sLORETA method because of its high precision.

To better understand the effects of dementia and MCI due to AD in cerebral activity, an analysis of source level average time activation patterns was performed. Both source and sensor level band-limited relative power were studied, as well as the relationship between sensor and source level analyses.

Results show that activation patterns are similar to the Default Mode Network (mid and lateral parietal, mid prefrontal and mid and lateral temporal areas) for all the groups under study, except in the left temporal area, in which the analysed subjects have very low activation power. A progressive activity reduction at left temporal and left central areas with the dementia due to AD onset has also been observed. Relative power analyses show that patients with dementia due to AD have more electrical activity in low frequency bands. Starting from 10 Hz and higher, a change in trends occurs and control subjects become more active. Meanwhile, relative power values for MCI due to AD patients always stay between AD patients and control subjects. Finally, a strong relationship is found between source and sensor level relative power values, especially at the frontal and occipital areas.

To sum up, it has been proven that dementia due to AD induces a slowing in brain waves. It has also been shown, by making a source level analysis using sLORETA, that volume conduction effects do not affect basic spectral measures. In this study, the understanding of cerebral sources and their location has been deepened. However, it is only a first step in the investigation of this topic.

## **KEYWORDS**

---

Electroencephalography, dementia due to Alzheimer's disease, mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease, spectral analysis, sensor level, source level, sLORETA.

# ÍNDICE GENERAL

---

<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Procesado de señales biomédicas.....	3
1.2 La demencia por enfermedad de Alzheimer.....	3
1.3 Localización de fuentes .....	4
1.4 Hipótesis.....	5
1.5 Objetivos .....	5
1.6 Descripción de la memoria.....	6
<b>CAPÍTULO 2: DEMENCIA DEBIDA A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....</b>	<b>9</b>
2.1 Introducción .....	11
2.2 Sistema nervioso .....	11
2.2.1 El encéfalo .....	12
2.2.2 Médula espinal.....	13
2.2.3 Las neuronas.....	14
2.2.4 La sinapsis.....	15
2.3 Fisiología patológica de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer.....	15
2.4 Factores de riesgo .....	16
2.5 Evolución y sintomatología del deterioro cognitivo leve y de la demencia debidos a la enfermedad de Alzheimer.....	17
2.6 Diagnóstico de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer .....	18
<b>CAPÍTULO 3: INTRODUCCIÓN A LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA .....</b>	<b>21</b>
3.1 Introducción .....	23
3.2 Evolución histórica de la electroencefalografía .....	23
3.3 Neurofisiología del electroencefalograma.....	24
3.3.1 Ritmos cerebrales.....	25
3.3.2 <i>Default Mode Network</i> .....	26
3.4 Registros electroencefalográficos .....	27

3.5	Alteraciones electroencefalográficas en el deterioro cognitivo leve y a la demencia debidas a enfermedad de Alzheimer .....	29
<b>CAPÍTULO 4: MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN DE FUENTES .....</b>		<b>35</b>
4.1	Introducción .....	37
4.2	<i>Forward solution</i> .....	38
4.2.1	Modelo de fuente.....	38
4.2.2	Modelo de conducción volumétrica.....	38
4.3	<i>Inverse problem</i> .....	39
4.4	Métodos de localización de fuentes .....	41
4.4.1	LCMV .....	41
4.4.2	DICS .....	41
4.4.3	MUSIC.....	41
4.4.4	MNE/wMNE.....	42
4.4.5	FOCUSS.....	42
4.4.6	LORETA/sLORETA/eLORETA .....	42
<b>CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>		<b>43</b>
5.1	Introducción .....	45
5.2	Descripción de la base de datos.....	45
5.2.1	Datos sociodemográficos y clínicos.....	45
5.2.2	Datos neurofisiológicos .....	46
5.3	Análisis a nivel de sensor.....	48
5.3.1	Transformada de Fourier por el método de Blackman Tukey .....	48
5.3.1.1	Cálculo de la autocorrelación.....	49
5.3.1.2	Enventanado .....	49
5.3.1.3	<i>Fast Fourier Transform</i> .....	49
5.3.2	Potencia Relativa.....	50
5.4	Análisis a nivel de fuentes cerebrales .....	50
5.4.1	sLORETA.....	51
5.4.1.1	LORETA .....	51
5.4.1.2	sLORETA.....	52
5.4.2	Dominio temporal .....	53
5.4.3	Dominio de la frecuencia .....	54

5.5	Herramientas de análisis de resultados .....	55
5.5.1	Test estadísticos .....	55
5.5.1.1	Procedimiento de aplicación del t-test .....	56
5.5.1.2	Procedimiento de aplicación de ANOVA.....	57
5.5.1.2.1	Análisis exploratorio.....	57
5.5.1.2.2	Análisis estadístico .....	57
5.5.2	Coefficiente de correlación de Pearson .....	59
<b>CAPÍTULO 6: RESULTADOS .....</b>		<b>61</b>
6.1	Introducción .....	63
6.2	Resultados a nivel de sensor .....	63
6.3	Resultados a nivel de fuentes cerebrales.....	64
6.3.1	Resultados del análisis en el dominio de la frecuencia.....	64
6.3.2	Resultados del análisis en el dominio temporal.....	68
6.3	Comparación entre los resultados a nivel de sensor y a nivel de fuente.....	80
<b>CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN Y LIMITACIONES .....</b>		<b>89</b>
7.1	Introducción .....	91
7.2	Activación de fuentes en el tiempo.....	91
7.3	Potencia relativa en bandas de frecuencia .....	93
7.4	Correlación: nivel de sensor y nivel de fuente.....	96
7.5	Limitaciones .....	97
<b>CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS .....</b>		<b>99</b>
8.1	Grado de cumplimiento de los objetivos .....	101
8.2	Conclusiones.....	101
8.3	Líneas futuras .....	102
<b>APÉNDICE A: DIFUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>		<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>		<b>107</b>



# ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Esquema del sistema nervioso central. ....	12
<b>Figura 2.</b> Lóbulos cerebrales humanos. ....	13
<b>Figura 3.</b> Esquema de una neurona (Noback <i>et ál.</i> , 1993). ....	14
<b>Figura 4.</b> Tipos de neurona. (a) Neurona troncoencefálica. (b) Neurona de la asta anterior de la médula espinal. (c) Neurona piramidal de la corteza cerebral (Noback <i>et ál.</i> , 1993). ....	14
<b>Figura 5.</b> Esquema de una sinapsis neuronal. ....	15
<b>Figura 6.</b> Placas seniles y ovillos neurofibrilares ....	16
<b>Figura 7.</b> Potenciales de membrana de una neurona (Poza, 2008) ....	25
<b>Figura 8.</b> Representación de ondas cerebrales (Bachiller, 2012). ....	27
<b>Figura 9.</b> Comparación entre la DMN de ratas (izquierda), monos (centro) y humanos (derecha). Figura adaptada de (Lin, 2010) ....	27
<b>Figura 10.</b> Sistema de colocación de los electrodos 10-20 (Novo-Olivas <i>et ál.</i> , 2010). ....	28
<b>Figura 11.</b> Relación entre las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente. ....	38
<b>Figura 12.</b> Respuesta en frecuencia del filtro FIR paso banda entre [0.4 98]Hz empleado en el preprocesado ....	47
<b>Figura 13.</b> Respuesta en frecuencia del filtro FIR elimina banda entre [49.8 50.2] Hz empleado en el preprocesado. ....	47
<b>Figura 14.</b> Época EEG de 5 s antes (arriba) y después (abajo) de aplicar ICA en los electrodos O1 y O2. ....	47
<b>Figura 15.</b> Ejemplo de patrón de activación de sLORETA representado en el visor. ....	54
<b>Figura 16.</b> Valores medianos y desviación estándar del logaritmo de la potencia relativa por ROI y por banda a nivel de sensor. Aparecen remarcadas los puntos donde existen diferencias significativas entre sujetos de control y pacientes de DCL por EA ....	64
<b>Figura 17.</b> Mediana y desviación estándar del logaritmo de la potencia relativa por ROI y por banda a nivel de fuente. Aparecen remarcadas los puntos donde existen diferencias significativas entre sujetos de control y pacientes de DCL por EA ....	66
<b>Figura 18.</b> Patrón de activación promedio para el grupo de sujetos de control. ....	69
<b>Figura 19.</b> Patrón de activación promedio para el grupo de pacientes con DCL por EA. ....	69
<b>Figura 20.</b> Patrón de activación promedio para el grupo de pacientes con demencia debida a EA. ....	69
<b>Figura 21.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA. ....	71
<b>Figura 22.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA. ....	71
<b>Figura 23.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda delta. ....	72

<b>Figura 24.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda zeta. ....	73
<b>Figura 25.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda alfa 1. ....	74
<b>Figura 26.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda alfa 2. ....	75
<b>Figura 27.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda beta 1. ....	76
<b>Figura 28.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda beta 2. ....	77
<b>Figura 29.</b> Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda gamma. ....	78
<b>Figura 30.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA en la banda zeta. El $t$ -crítico en esta comparación es -1.723. ....	81
<b>Figura 31.</b> Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda delta. El $t$ -crítico en esta comparación es -2.031. ....	81
<b>Figura 32.</b> Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 1. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.770. ....	82
<b>Figura 33.</b> Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 1. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.939. ....	82
<b>Figura 34.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda zeta. El $t$ -crítico en esta comparación es -1.858. ....	83
<b>Figura 35.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 1. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.775. ....	83
<b>Figura 36.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 2. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.742. ....	84
<b>Figura 37.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 1. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.885. ....	84
<b>Figura 38.</b> Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 2. El $t$ -crítico en esta comparación es 1.862. ....	85
<b>Figura 39.</b> Coeficiente $r^2$ para la RP entre el nivel de fuente y el nivel de sensor para cada banda de frecuencia y ROI. ....	85
<b>Figura 40.</b> Diagramas de dispersión y coeficiente $r^2$ entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI frontal. ....	86
<b>Figura 41.</b> Diagramas de dispersión y coeficiente $r^2$ entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI central. ....	86
<b>Figura 42.</b> Diagramas de dispersión y coeficiente $r^2$ entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI parietal. ....	87

**Figura 43.** Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI temporal..... 87

**Figura 44.** Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI occipital. .... 88



# ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> Criterios para el diagnóstico de la demencia debida a EA. A indica presencia de péptido A $\beta$ o estado patológico asociado, T indica presencia de proteína tau o estado patológico asociado y (N) indica neurodegeneración o daño neuronal. Un + o un – indican respectivamente la presencia o no del biomarcador (Clifford <i>et ál.</i> , 2018). .....	18
<b>Tabla 2.</b> Resumen de los estudios previos analizados (I).....	32
<b>Tabla 3.</b> Resumen de los estudios previos analizados (II).....	33
<b>Tabla 4.</b> Resumen de los estudios previos analizados (III).....	34
<b>Tabla 5.</b> Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos empleada. M: <i>male</i> ; F: <i>female</i> . A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores. m: mediana; IQR: rango intercuartil ( <i>interquartile range</i> ). .....	46
<b>Tabla 6.</b> Bandas de frecuencias empleadas en el análisis.....	49
<b>Tabla 7.</b> Correspondencia entre los electrodos y las ROI. ....	50
<b>Tabla 8.</b> Correspondencia entre las áreas de Brodmann y las ROI. ....	55
<b>Tabla 9.</b> Resultados del test de Lilliefors para datos normales aplicado en los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente. ....	57
<b>Tabla 10.</b> Resultados del test de Lilliefors para datos normales aplicado en los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente tras llevar a cabo una transformación logarítmica. ....	59
<b>Tabla 11.</b> Tabla de ANOVA. ....	60
<b>Tabla 12.</b> <i>P</i> -valores resultantes de aplicar los test ANOVA “ <i>post-hoc</i> ” a nivel de sensor en cada ROI. Los valores marcados en negrita indican que en esa comparación se han encontrado diferencias significativas ( $\alpha = 0.05$ ). .....	65
<b>Tabla 13.</b> <i>P</i> -valores resultantes de aplicar los test ANOVA “ <i>post-hoc</i> ” a nivel de fuente en cada ROI. Los valores marcados en negrita indican que en esa comparación se han encontrado diferencias significativas ( $\alpha = 0.05$ ). .....	67



## GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

---

<b><i>A<math>\beta</math></i></b>	Péptido beta-Amiloide
<b><i>ApoE</i></b>	Apolipoproteína E
<b><i>DCL</i></b>	Deterioro Cognitivo Leve
<b><i>DMN</i></b>	Modo de Red por Defecto ( <i>Default Mode Network</i> )
<b><i>DMPC</i></b>	Cortex Prefrontal Dorsomedial ( <i>Dorsal Medial Prefrontal Cortex</i> )
<b><i>EA</i></b>	Enfermedad de Alzheimer
<b><i>EEG</i></b>	Electroencefalografía
<b><i>FFT</i></b>	Transformada Rápida de Fourier ( <i>Fast Fourier Transform</i> )
<b><i>FIR</i></b>	Respuesta al Impulso Finita ( <i>Finite Impulse Response</i> )
<b><i>ICA</i></b>	Análisis de Componentes Independientes ( <i>Independent Component Analysis</i> )
<b><i>LFM</i></b>	<i>Lead Field Matrix</i>
<b><i>MMSE</i></b>	Mini Examen de Estado Mental ( <i>Mini-Mental Score Examination</i> )
<b><i>MRI</i></b>	Imagen por Resonancia Magnética ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b><i>NIA-AA</i></b>	<i>National Institute on Aging and Alzheimer's Association</i>
<b><i>NINCDS-ADRDA</i></b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
<b><i>P-Tau</i></b>	Proteína Tau Fosforilada ( <i>Phosphorylated Tau</i> )
<b><i>PET</i></b>	Tomografía por Emisión de Positrones ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b><i>POCTEP</i></b>	Programa Operativo de Cooperación Transfronteriza España-Portugal
<b><i>ROI</i></b>	Región de Interés ( <i>Region Of Interest</i> )
<b><i>RP</i></b>	Potencia Relativa ( <i>Relative Power</i> )
<b><i>SNC</i></b>	Sistema Nervioso Central
<b><i>SNP</i></b>	Sistema Nervioso Periférico
<b><i>TFM</i></b>	Trabajo Fin de Máster
<b><i>VMPC</i></b>	Cortex Prefrontal Ventromedial ( <i>Ventral Medial Prefrontal Cortex</i> )



# CAPÍTULO 1

---

## INTRODUCCIÓN

1.1	Procesado de señales biomédicas.....	3
1.2	La demencia por enfermedad de Alzheimer .....	3
1.3	Localización de fuentes .....	4
1.4	Hipótesis.....	5
1.5	Objetivos .....	5
1.6	Descripción de la memoria.....	6



## 1.1 Procesado de señales biomédicas

El presente Trabajo Fin de Máster (TFM) se engloba dentro del campo de la Ingeniería Biomédica, más concretamente en el área de procesado de señales biomédicas. Los estudios en la misma tratan de aprovechar los conocimientos de la ingeniería en el campo del tratamiento de señales y aplicarlos a las señales biomédicas.

Anteriormente, los médicos realizaban el estudio de las señales biomédicas de manera visual, buscando anomalías en la forma, frecuencia y amplitud de las señales. Este análisis visual es muy impreciso, complejo y tiene una fuerte dependencia de la experiencia y pericia del profesional que realiza la inspección (Martí, 1988). El procesado de señales biomédicas trata de extraer las características de las señales biomédicas de una manera precisa y objetiva. De esta manera, aparte de tener información más fiable que realizando un análisis visual, podemos acceder a características más complejas de la señal, imposibles de obtener de otro modo (Martí, 1988).

El procesado de señales biomédicas se divide en tres etapas (Poza, 2008):

### 1. Registro de las señales.

- a. Detección, muestreo, cuantificación y digitalización de la señal.
- b. Preprocesado de la señal para eliminar espurios e interferencias.
- c. Almacenamiento y/o transmisión de la señal preprocesada.

### 2. Procesado.

- a. Segmentación de la señal.
- b. Filtrados y transformaciones de la señal.
- c. Cálculo de los parámetros.

### 3. Clasificación.

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

## 1.2 La demencia debida a enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Cummings *et al.*, 2004). Es la demencia más común del mundo occidental y su incidencia está aumentando en los últimos años en gran medida. Del mismo modo, su impacto aumenta exponencialmente con la edad, pasando de afectar a un 10% de los sujetos por debajo de 65 años, a un 40% de los mayores de 85 (Prince *et ál.*, 2015).

Cuando se comienza a manifestar la demencia por EA, aparecen ciertos déficits cognitivos relacionados con la memoria, que se alejan del envejecimiento normal, pero no cumplen los requisitos para ser considerados demencia. Seguidamente, se recrudecen estos problemas de memoria y aparecen problemas con el habla y la coordinación al realizar secuencias motoras complejas. A esto se le suman cambios conductuales como aparición de irritabilidad y conducta errante. Finalmente, se manifiestan los problemas motores que terminan por dejar al paciente postrado en la cama, convirtiéndose la anterior agresividad en la conducta a un estado de apatía (Cummings, 2004; Blennow *et al.*, 2006). El hecho de que la demencia por EA afecte a tantas personas con unos síntomas tan disruptivos hace que se la considere un problema grave de salud pública (Prince *et ál.*, 2015).

Existe un estado intermedio entre la demencia por EA y el envejecimiento normal. Se denomina deterioro cognitivo leve (DCL) debido a enfermedad de Alzheimer. Este estado, se considera patológico, ya que se aleja del envejecimiento normal, pero no llega a cumplir los requisitos necesarios para considerarse demencia (Petersen, 2004). Concretamente, el DCL amnésico, que tiene asociado un deterioro cognitivo en forma de pérdida de memoria, se considera un estado prodrómico de la demencia debido a EA, pues los datos neuropatológicos de ambas enfermedades confirman esta transición (Blennow *et ál.*, 2006; Petersen *et ál.*, 1999).

Actualmente existen ciertos tratamientos para la demencia debido a EA. La mayoría de ellos se centran en paliar los síntomas y frenar el deterioro cognitivo, pero también existen algunos en fase de desarrollo que tratan de actuar sobre la causa de la enfermedad (Kumar *et al.*, 2015). De cualquier manera, se requiere un diagnóstico precoz y efectivo para que estos tratamientos sean efectivos. A pesar de que se realizan gran cantidad de pruebas a los pacientes con demencia por EA para su diagnóstico, la efectividad resulta insuficiente, especialmente al tratar de detectar la demencia por EA de manera precoz (Blennow *et ál.*, 2006; Morris *et ál.*, 2016; Poza, 2008; Sabbagh, Lue, Fayard, & Shi, 2017). Por este motivo, se está tratando de desarrollar nuevos biomarcadores a partir de diversas técnicas de neurofisiológicas y de neuroimagen, que puedan ayudar a realizar un diagnóstico temprano de la EA (Sabbagh *et ál.*, 2017).

### **1.3 Localización de fuentes**

La localización de fuentes consiste en eliminar de las señales EEG los efectos de conducción de los diferentes tejidos de la cabeza, pudiendo de esta manera dar una localización espacial a los generadores neuronales que han dado lugar a los potenciales registrados en la superficie.

Las diferentes regiones del cerebro, al activarse, generan campos eléctricos y magnéticos provocados por las sinapsis neuronales. Esta actividad puede ser basal, provocada por un estímulo, o asociada a ciertos movimientos (Sanei and Chambers, 2007). El estudio de las fuentes cerebrales es importante para entender los desórdenes

fisiológicos, patológicos, mentales y funcionales en el cerebro. Del mismo modo, el estudio de las fuentes nos puede ayudar a localizar problemas asociados a discapacidades, o incluso a hallar el origen de patologías como epilepsia o tumores (Sanei and Chambers, 2007).

Se han empleado técnicas radiológicas como imagen por resonancia magnética (*MRI, Magnetic Resonance Imaging*) o tomografía por emisión de positrones (*PET, Positron Emission Tomography*) para la localización de fuentes, las cuales ofrecen una resolución espacial alta, pero a costa de una resolución temporal demasiado baja. Por otro lado, existen técnicas neurofisiológicas, que ofrecen una alta resolución temporal, pero con una resolución espacial baja (EEG), o un coste económico alto asociados (MEG). Por ello, es recomendable usar ambos tipos de técnicas simultáneamente para disponer de mayor información sobre la dinámica cerebral (Sanei and Chambers, 2007). A pesar de que la señal MEG ofrece importantes ventajas como independencia respecto del punto de referencia y menor sensibilidad al ruido, en este TFM se trabajará con la señal EEG debido a su bajo coste y a que está mucho más extendida en el entorno clínico.

La localización de fuentes se trata de un problema indeterminado, por lo que no existe una única solución, es decir, una única distribución de fuentes. En función de la información *a priori* de la que dispongamos y del método de localización de fuentes empleado, llegaremos a distintas soluciones. Por este motivo, es vital escoger cuidadosamente el método que mejor se adapte a nuestro problema particular (Sanei and Chambers, 2007; Cohen, 2014).

## 1.4 Hipótesis

Los cambios fisiológicos que la demencia debida a EA y el DCL por EA producen en la corteza cerebral de las personas que los sufren provocan que su actividad electromagnética cerebral se vea alterada. La electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) son dos técnicas que permiten registrar esa actividad para poder posteriormente analizarla en busca de cambios entre sujetos sanos, pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA.

Partiendo de registros EEG de pacientes de EA, pacientes de DCL y sujetos de control, se plantea la hipótesis que **el DCL y la demencia debidos a EA producen alteraciones de la actividad eléctrica cerebral a nivel de fuente respecto al grupo de sujetos de control, las cuales podrán ser cuantificadas empleando un método de localización de fuentes.**

## 1.5 Objetivos

La demencia debida a EA tiene un impacto creciente en la sociedad y se está convirtiendo cada vez más en un problema de salud pública del cual es necesario

ocuparse (Prince *et ál.*, 2015). El diagnóstico clínico de la demencia debida a EA se realiza descartando otras demencias mediante una serie de criterios estandarizados (test cognitivos, escáneres cerebrales, etc.). Sin embargo, la precisión alcanzada se sitúa por debajo del 80%, lo cual no es suficiente para diagnosticar la demencia debida a EA en su estado incipiente y poder aplicar los tratamientos existentes de manera efectiva (Custodio *et ál.*, 2017; Morris *et ál.*, 2016; Sabbagh *et ál.*, 2017). Si se lograra comprender mejor la dinámica cerebral y cómo la demencia debida a EA y el DCL por EA influyen sobre ella, se podría llegar a desarrollar un biomarcador que permitiera lograr una detección precoz. De este modo se lograría reducir el impacto tanto social, como económico y sanitario que esta enfermedad tiene en la sociedad.

Por tanto, el objetivo principal de este TFM es **aplicar un método apropiado de localización de fuentes sobre señales EEG con el fin de localizar espacial y espectralmente los cambios que el DCL por EA y la demencia debida a EA provocan en las señales eléctricas del cerebro**. Para ello, se localizarán las fuentes cerebrales y se realizarán comparaciones entre grupos tanto en el dominio temporal como en el espacial. Para conseguir dicho objetivo principal, es necesario realizar previamente los siguientes objetivos específicos:

- i. Realizar una búsqueda bibliográfica de los principales métodos de localización de fuentes, escogiendo el que mejor se adapta a los requerimientos de nuestro problema
- ii. Adquirir habilidad en el manejo del método de localización de fuentes empleado e implementar el desarrollo adicional necesario en MATLAB®.
- iii. Procesar las señales EEG de pacientes con demencia debida a EA, pacientes con DCL por EA y sujetos de control.
- iv. Evaluar estadísticamente si los patrones de activación neuronal difieren entre grupos y analizar si los parámetros extraídos a nivel de sensor y a nivel de fuente están relacionados.
- v. Analizar los resultados obtenidos comparándolos con los presentes en la literatura existente.
- vi. Extraer conclusiones en base al análisis realizado y publicar los resultados novedosos.

## 1.6 Descripción de la memoria

A continuación, se describe la estructura de este TFM, que se divide en ocho capítulos. El presente capítulo es el primero de ellos y consiste en una introducción al TFM. El contenido del resto de los capítulos se describe a continuación.

- 
- **Capítulo 2: Demencia debida a enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se realizará una introducción a la demencia debida a EA. Se explicará su impacto en la sociedad, así como sus principales características fisiológicas. También se describirá su evolución y sintomatología, para acabar hablando de las principales vías de diagnóstico existentes en la actualidad.
  - **Capítulo 3: Electroencefalografía.** Se describirá brevemente la historia y evolución de la electroencefalografía hasta nuestros días. Tras ello se verá la neurofisiología subyacente a las señales EEG y cómo se realiza su captación. Después se verán las alteraciones que la demencia debida a EA provoca en las señales EEG, para acabar haciendo una comparación entre la electroencefalografía y la magnetoencefalografía.
  - **Capítulo 4: Métodos de localización de fuentes cerebrales.** Se comenzará con un preámbulo en el que se introducirá el concepto de localización de fuentes. Tras ello, se describirán los conceptos “*forward solution*” e “*inverse problem*”. Finalmente, se explicarán brevemente los métodos de localización de fuentes más empleados.
  - **Capítulo 5: Materiales y métodos.** Se describirán los detalles de la base de datos empleada. Tras ello, se van a detallar los métodos empleados a nivel de sensor y a nivel de fuente, incluyendo el método de localización de fuentes seleccionado. Por último, se describirán los análisis estadísticos realizados para analizar los resultados obtenidos.
  - **Capítulo 6: Resultados.** Se describirán los resultados de los análisis a nivel de sensor en primer lugar. Después se hará lo propio con los resultados del análisis a nivel de fuentes. Por último, se expondrán los resultados de la correlación de las medidas tomadas en ambos niveles.
  - **Capítulo 7: Discusión y limitaciones.** Se repasarán los resultados obtenidos, comparándolos y haciendo analogías con otras investigaciones similares llevadas a cabo por otros grupos de investigación. La estructura de este capítulo es análoga a la del capítulo 6.
  - **Capítulo 8: Conclusiones y líneas futuras.** Se presentan las principales conclusiones obtenidas y se indicarán las futuras líneas de trabajo para seguir con la investigación.
  - **Apéndice A: Difusión de resultados.** En este anexo se muestran las contribuciones científicas relacionadas con este TFM en las que ha colaborado el autor.
  - **Bibliografía.** Muestra las fuentes bibliográficas que se han consultado.



## CAPÍTULO 2

---

# DEMENCIA DEBIDA A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1	Introducción .....	11
2.2	Sistema nervioso .....	11
2.2.1	El encéfalo .....	12
2.2.2	Médula espinal .....	13
2.2.3	Las neuronas.....	14
2.2.4	La sinapsis.....	15
2.3	Fisiología patológica de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer.....	15
2.4	Factores de riesgo .....	16
2.5	Evolución y sintomatología del deterioro cognitivo leve y de la demencia debidos a la enfermedad de Alzheimer.....	17
2.6	Diagnóstico de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer .....	18



## 2.1 Introducción

La demencia debida a enfermedad de Alzheimer es una enfermedad la cual afecta al sistema nervioso central provocando alteraciones del tipo cognitivo, conductual y funcional (Cummings, 2004). Fue descrita por primera vez en 1906 por el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, siendo actualmente la demencia más extendida en el mundo occidental (Prince *et ál.*, 2015). El impacto de la demencia debida a EA ha crecido en los últimos años, afectando a más de 46 millones de personas en 2015 y esperándose que llegue a los 131 millones en 2050. Además la incidencia de la demencia debida a EA aumenta con la edad, pasando de afectar a menos del 10% de los sujetos por debajo de los 65 años, a casi el 40% de los mayores de 85 (Prince *et ál.*, 2015).

La demencia debida a EA no tiene una manifestación inmediata desde que comienza la neurodegeneración, pudiendo llegar a transcurrir hasta 30 años desde que esta comienza hasta que tiene una manifestación clínica (Barclay *et al.*, 1985). La esperanza de vida una vez se ha manifestado la enfermedad oscila entre los 7 y los 10 años (Barclay *et ál.*, 1985; Dubois *et ál.*, 2016). Durante el desarrollo se produce un deterioro paulatino de las funciones mentales del cerebro, provocado por una destrucción progresiva de las células cerebrales.

En este capítulo se verá una breve introducción a la demencia debida a EA. Se comenzará contextualizándola, describiendo brevemente nuestra fisiología cerebral y del sistema nervioso. En el siguiente apartado se verán las principales características anatómicas y fisiológicas de la enfermedad y su sintomatología. Por último, se detallará cómo se realiza actualmente el diagnóstico de la demencia debida a EA.

## 2.2 Sistema nervioso

La demencia debida a EA tiene su origen en nuestro sistema nervioso, el cual es un conjunto de células encargadas de conducir las señales eléctricas a través de nuestro cuerpo, permitiendo al individuo percibir los estímulos (tanto internos como externos), interpretarlos y reaccionar a ellos. Además, el sistema nervioso lleva a cabo una labor integradora de todas las funciones cerebrales (Noback *et al.*, 1993). La célula básica del sistema nervioso es la neurona (Salazar, 2009).

El sistema nervioso se divide en dos partes:

- **Sistema nervioso central (SNC):** a él pertenecen el encéfalo y la médula espinal. En la Figura 1 se puede ver un esquema del SNC.
- **Sistema nervioso periférico (SNP):** al cual pertenecen los nervios periféricos sensitivos y motores.

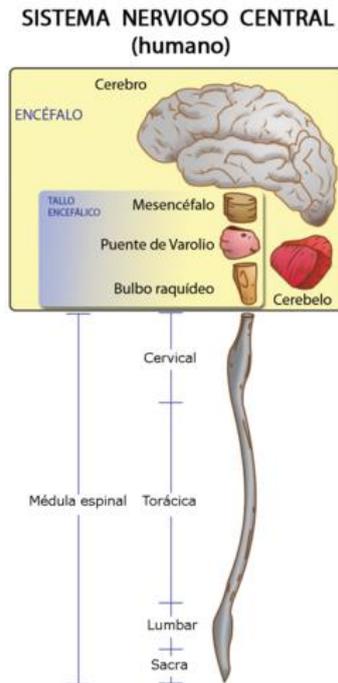


Figura 1. Esquema del sistema nervioso central (Snell, 2012).

Los estímulos son captados por los nervios sensitivos del SNP, de ahí se envían al SNC, donde se procesan e interpretan, produciendo una reacción. Esta reacción provocará que el SNC genere unos impulsos que serán enviados al SNP, el cual los enviará a los nervios motores, donde se podrán producir secreciones glandulares, respuestas motoras, etc. (Latarjet and Ruiz-Liard, 1995; Netter, 2014).

### 2.2.1 El encéfalo

El encéfalo es la parte del SNC que se encuentra bajo los huesos del cráneo. Controla el pensamiento, la memoria, las emociones, los sentidos, la capacidad de movimiento, la respiración, el apetito, la temperatura y todos los procesos que regulan el organismo. (Latarjet and Ruiz-Liard, 1995; Netter, 2014). Consta de las siguientes partes:

- **Cerebro.** Es la parte más voluminosa y evolucionada del encéfalo y se encuentra dividido en dos hemisferios, que se comunican a través del cuerpo calloso y están relacionados con la parte opuesta del cuerpo. La parte más exterior del cerebro se conoce como corteza; en ella se ubica la sustancia gris y, por debajo de esta, la sustancia blanca (Netter, 2014). Cada hemisferio tiene varias fisuras que lo divide en lóbulos, los cuales aparecen representados en la Figura 2:
  - a) **Lóbulo frontal.** Está en la parte anterior del cerebro. Es el área más moderna desde el punto evolutivo y se encarga de la producción lingüística y oral y del movimiento de los órganos fonarticuladores (Jódar-Vicente, 2004; Netter, 2014).

- b) **Lóbulo temporal.** Se sitúa en una posición lateral detrás del lóbulo frontal. Realiza tareas visuales complejas, se encarga del lenguaje, descifra la información auditiva, contribuye al equilibrio y regula emociones (Manes and Niro, 2015).
  - c) **Lóbulo parietal.** Se extiende por la cara externa del hemisferio, por encima del lóbulo temporal. Es la zona encargada de recibir las sensaciones de tacto, calor, frío, presión, dolor y coordinar el equilibrio (Netter, 2014).
  - d) **Lóbulo occipital.** Se encuentra en la parte posterior del hemisferio. Se encarga de la interpretación de imágenes, el procesamiento visuo-espacial y la discriminación del movimiento y el color (Christine, 2000).
  - e) **Lóbulo límbico.** Se encuentra en la parte interna del hemisferio por encima del cuerpo calloso. Regula los instintos humanos, es decir, la memoria involuntaria, el hambre, la atención, los instintos sexuales, las emociones, la personalidad y la conducta (Legg, 1990).
- **Tronco del encéfalo.** Compuesto por el mesencéfalo, la protuberancia anular y el bulbo raquídeo. Realiza labores de conexión entre el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. También controla diversas funciones como la respiración o el ritmo cardíaco (Netter, 2014).
  - **Cerebelo.** Está localizado en la parte inferior y posterior del encéfalo. Su función principal es la de integrar las vías sensitivas y las motoras (Latarjet and Ruiz-Liard, 1995).

### 2.2.2 Médula espinal

Es una prolongación del encéfalo. Es la encargada de comunicar el encéfalo con el resto del cuerpo, llevando los impulsos de los nervios sensitivos al encéfalo y de este a los nervios motores (Cherches, 2016).

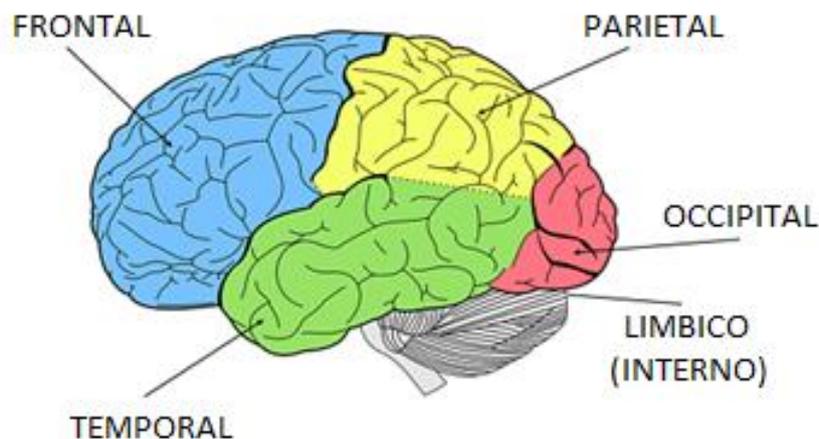


Figura 2. Lóbulos cerebrales humanos.

### 2.2.3 Las neuronas

Como ya hemos dicho, el SNC está compuesto por unidades llamadas neuronas. Se encuentran en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios y tienen la peculiaridad de no ser capaces de reproducirse (Carr and Brown, 2001). En la Figura 3 se muestra un esquema con las distintas partes de una. En la Figura 4 se pueden ver varios tipos de neuronas al microscopio, teñidas por el método de Golgi. En las neuronas se pueden distinguir las siguientes partes:

- **Soma.** Es el cuerpo celular de la neurona, donde se encuentra el núcleo rodeado por el citoplasma. El soma es el centro metabólico de la neurona, y mantiene la vida y las funciones de la célula.
- **Dendritas.** Son ramificaciones cortas de la célula, las cuales reciben e integran los potenciales sinápticos de otras neuronas.
- **Axón.** Se encarga de propagar el impulso nervioso que será transmitido a otras neuronas.

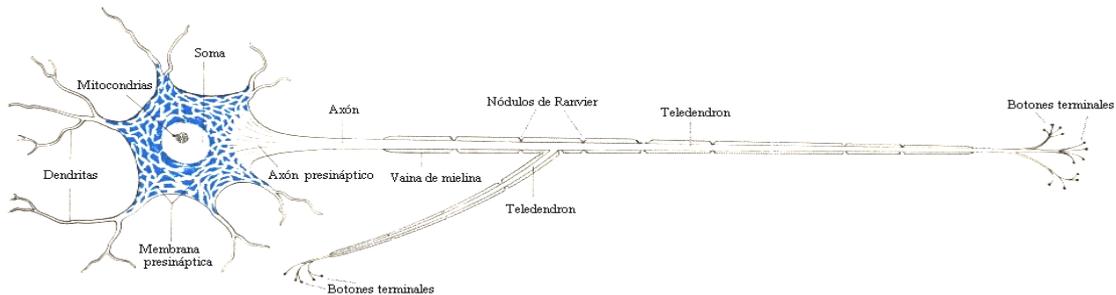


Figura 3. Esquema de una neurona (Noback *et ál.*, 1993).

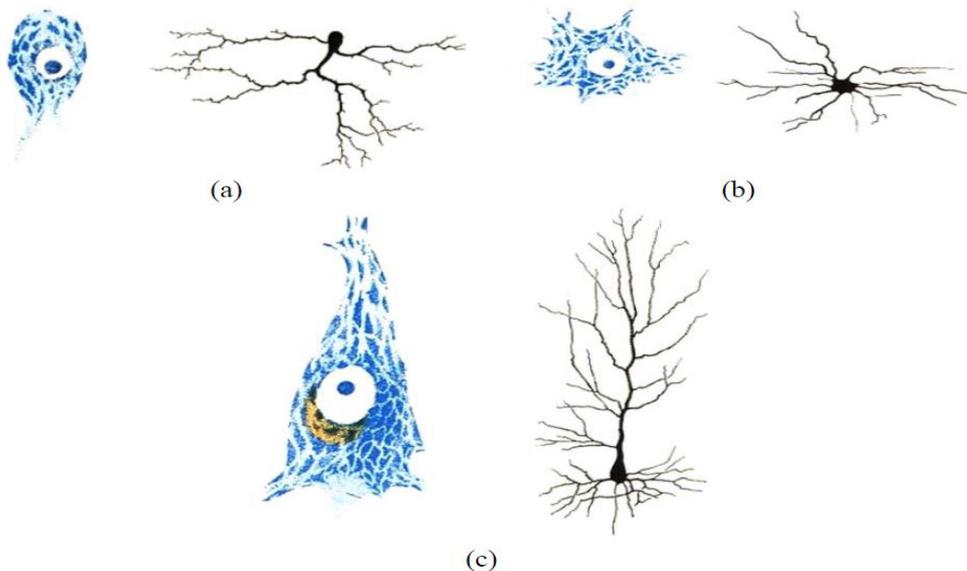


Figura 4. Tipos de neurona. (a) Neurona troncoencefálica. (b) Neurona de la asta anterior de la médula espinal. (c) Neurona piramidal de la corteza cerebral (Noback *et ál.*, 1993).

### 2.2.4 La sinapsis

Llamamos sinapsis al punto de unión entre neuronas, o entre una neurona y una célula receptora o efectora. Estos enlaces también se pueden realizar entre una neurona y muchas, entre muchas y muchas o entre muchas y una (Carr and Brown, 2001).

La transmisión del impulso nervioso comienza con una descarga química que origina una corriente eléctrica en la membrana celular de la célula presináptica. Cuando la corriente llega al extremo del axón se liberan neurotransmisores, que son los compuestos químicos encargados de excitar o inhibir la acción de la otra célula, la postsináptica (Young and Young, 2001; Hormuzdi *et al.*, 2004). De esta manera, se crea (o no) un nuevo potencial de membrana que actuaría como nuevo estímulo (Carr and Brown, 2001). En la Figura 5 podemos ver un esquema de una sinapsis neuronal.

## 2.3 Fisiología patológica de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a EA es una enfermedad neurodegenerativa, que produce alteraciones en la memoria y otros procesos cognitivos y de comportamiento de manera lenta, progresiva y fatal (Blennow *et ál.*, 2006). La demencia debida a EA provoca las siguientes lesiones (Blennow *et ál.*, 2006; Cummings, 2004; Poza, 2008; Pradilla, 2004):

- **A nivel microscópico.** Surcos cerebrales amplios y atrofia cerebral con dilatación ventricular secundaria.
- **A nivel macroscópico.** Aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares, que provocan la degeneración de las neuronas y las sinapsis, con mayor densidad en los lóbulos occipitales y temporales. En la

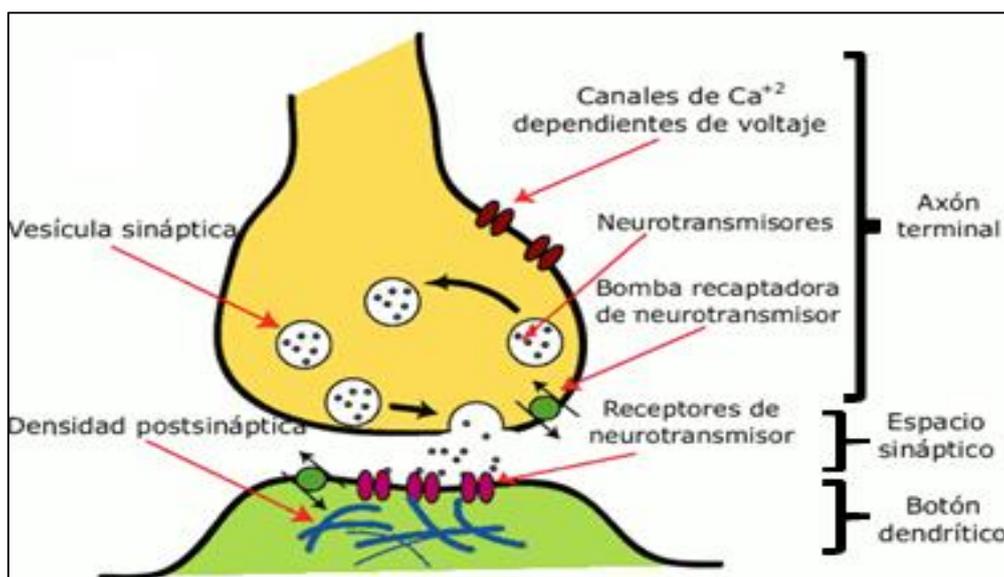


Figura 5. Esquema de una sinapsis neuronal (Snell, 2012).

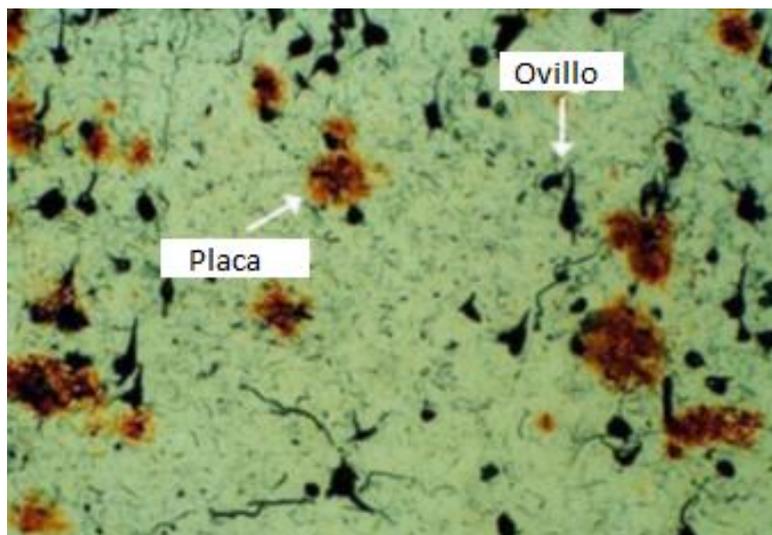


Figura 6. Placas seniles y ovillos neurofibrilares.

Figura 6 se presenta una fotografía en la que se pueden ver los ovillos neurofibrilares y las placas seniles.

- **Ovillos neurofibrilares.** Son lesiones neuronales provocadas por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau fosforilizada. Estos impiden el transporte intracelular llevando a la muerte neuronal.
- **Placas seniles.** Son depósitos de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ) y apolipoproteína E (ApoE), que se acumulan entre las células nerviosas, impidiendo la sinapsis.

Cabe destacar que diversos estudios han encontrado una relación entre la concentración de  $A\beta$  y proteína tau y el grado de avance de la demencia debida a EA (Bloom, 2014; Goedert, 2015; Herukka *et ál.*, 2007). Existe una correlación entre el número de placas seniles y la severidad de la demencia, por lo que se las relaciona directamente con la patogénesis de la enfermedad.

## 2.4 Factores de riesgo

El origen de la demencia debida a EA es aún desconocido. Sin embargo, se cree que aunque tiene un componente genético, los factores ambientales y el estilo de vida influyen más en la aparición de la enfermedad (Baumgart *et ál.*, 2015). Los factores más influyentes en la aparición de la demencia debida a EA son:

1. **Sociodemográficos.** La edad es el factor de riesgo más importante, aumentando su incidencia exponencialmente a partir de los 65 años. Otro factor importante es el género, produciéndose un mayor impacto de la demencia debida a EA en las mujeres (Baumgart *et ál.*, 2015).
2. **Genéticos.** La historia familiar es un factor de riesgo importante, pues establece que entre el 50% y el 60% de los casos de demencia debida a EA

tienen antecedentes de la enfermedad en familiares de primer grado. Por otro lado, las mutaciones patogénicas también influyen, aunque no se consideran un factor de riesgo *per se* (Baumgart *et ál.*, 2015).

3. **Condiciones premórbidas.** Existen estudios que relacionan la capacidad mental en la infancia con la propensión a padecer demencia. También se ha encontrado una relación inversa entre el nivel educativo alcanzado y la probabilidad de sufrir demencia (Baumgart *et ál.*, 2015). También se ha observado relación entre algunos contaminantes ambientales como plomo, mercurio, aluminio, cadmio y arsénico y la incidencia de la demencia debida a EA (Chin-Chan *et al.*, 2015).

## 2.5 Evolución y sintomatología del deterioro cognitivo leve y de la demencia debidos a la enfermedad de Alzheimer

En la evolución de la demencia debida a EA se pueden distinguir tres etapas, a pesar de que sus límites son imprecisos:

- 1 **Primera etapa.** Esta fase se conoce como deterioro cognitivo leve por EA. En esta etapa se presentan déficits cognitivos que se alejan del envejecimiento normal, pero que no cumplen los criterios para ser considerados como demencia. Destacan los trastornos en la memoria del tipo amnésico de anomalía en el almacenamiento de información aprendida recientemente (Cummings, 2004; Petersen, 2004).

Distintos estudios han estimado que en personas mayores de 65 años la incidencia del DCL por EA oscila entre un 14% y un 18%, siendo el más frecuente el DCL amnésico. El riesgo de padecer demencia en los pacientes con DCL oscila entre el 10% y el 15%, siendo este porcentaje mucho mayor que en individuos mayores de 65 años que no padecen DCL, donde el riesgo es tan solo entre un 1% y un 2% (Roberts *et ál.*, 2008).

El DCL es una patología muy heterogénea, por lo que se clasifica en cuatro categorías (Sánchez, 2007):

- **DCL amnésico de dominio único.** Presenta leves pérdidas de memoria. Es el que más incidencia tiene y por tanto el más presente en los estudios.
- **DCL amnésico de dominio múltiple.** Manifiesta trastornos en la memoria y en al menos otro dominio cognitivo, pero de manera leve. Los otros dominios cognitivos que suelen verse afectados son el lenguaje y las funciones ejecutivas.
- **DCL no amnésico de dominio único.** Presenta un trastorno leve en cualquier dominio cognitivo, pero no en el de la memoria.
- **DCL no amnésico de dominio múltiple.** Manifiesta trastornos leves en al menos dos dominios cognitivos, pero no en el de la memoria.

- 2 **Segunda etapa.** En esta etapa se agravan los problemas de memoria y se añaden trastornos del habla y pérdida de coordinación en secuencias motoras complejas (apraxia). Además, suelen aparecer cambios en el comportamiento como conducta errante, irritabilidad y llanto (Donoso, 2003).
- 3 **Tercera etapa.** En esta fase se manifiestan problemas motores y sensoriales, tales como rigidez, disfagia e incontinencia, perdiendo finalmente el enfermo la capacidad para trasladarse (Cummings, 2004). En esta etapa, la anterior agresividad suele sustituirse por apatía (Jeong, 2004).

## 2.6 Diagnóstico de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer

La única manera de realizar un diagnóstico definitivo de la demencia debida a EA es *post-mortem*, mediante una necropsia, es decir, un análisis histológico al microscopio del cerebro del paciente (Sabbagh *et ál.*, 2017). En la práctica clínica el diagnóstico se realiza descartando otro tipo de demencias mediante diversas técnicas (exámenes clínicos, tests neurocognitivos, estudios de neuroimagen, etc.) de acuerdo con los criterios desarrollados por el NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*), según el cual, el diagnóstico de la demencia debida a EA se puede dividir en tres categorías, las cuales podemos ver en la Tabla 1 (Clifford *et ál.*, 2018).

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

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la demencia debida a EA. A indica presencia de péptido A $\beta$  o estado patológico asociado, T indica presencia de proteína tau o estado patológico asociado y (N) indica neurodegeneración o daño neuronal. Un + o un - indican respectivamente la presencia o no del biomarcador (Clifford *et ál.*, 2018).

---

El diagnóstico clínico se complementa con test neuropsicológicos como el MMSE (*Mini-Mental Score Examination*) (McKhann *et ál.*, 1984). Sin embargo, la precisión alcanzada se sitúa por debajo del 80%, lo cual no es suficiente para poder diagnosticar la demencia debida a EA en su estado incipiente y poder aplicar los tratamientos existentes de manera efectiva (Custodio *et ál.*, 2017; Morris *et ál.*, 2016; Sabbagh *et ál.*, 2017).

Para lograr un diagnóstico precoz de la demencia debida a EA se trabaja en el desarrollo de nuevos biomarcadores, como: (i) concentraciones anormales de los marcadores tau total, (ii) tau fosforilada, (iii) péptido beta-amiloide, (iv) ubiquitina y aspartato aminotransferasa, y (v) la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (Baumgart *et ál.*, 2015; Dubois *et ál.*, 2016). Además, ciertas técnicas de neuroimagen como la PET o la MRI se emplean en como método en el diagnóstico ya que permiten detectar la presencia de proteína tau y nos ayudan a excluir otras causas de demencia, ya que permiten detectar anomalías estructurales (Blennow *et ál.*, 2006; Dubois *et ál.*, 2016). Sin embargo, a pesar de las ventajas que ofrecen las técnicas de neuroimagen como el EEG, a día de hoy su aplicación en la práctica clínica es limitado. Aunque la utilización del EEG en las guías diagnósticas de la demencia por EA no está recomendado, diversos estudios indican que es sensible a los mecanismos neurodegenerativos asociados a la demencia debida a EA (Babiloni *et ál.*, 2016; D.-H. Jeong, Kim, Song, Chung, & Jeong, 2015; Stam *et ál.*, 2009). Además, el uso de estas técnicas de neuroimagen está aumentando, ya que se están comenzando a incluir como herramientas de diagnóstico por parte de organizaciones de referencia como la *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Attal *et ál.*, 2010; Clifford *et ál.*, 2018; Dubois *et ál.*, 2016).



### INTRODUCCIÓN A LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA

3.1	Introducción .....	23
3.2	Evolución histórica de la electroencefalografía .....	23
3.3	Neurofisiología del electroencefalograma .....	24
3.3.1	Ritmos cerebrales.....	25
3.3.2	<i>Default Mode Network</i> .....	26
3.4	Registros electroencefalográficos .....	27
3.5	Alteraciones electroencefalográficas en el deterioro cognitivo leve y a la demencia debidas a enfermedad de Alzheimer .....	29



### 3.1 Introducción

La electroencefalografía es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra en el cuero cabelludo mediante electrodos los campos eléctricos generados por la actividad neuronal del cerebro. Esta técnica está muy extendida tanto en entornos clínicos como en investigación, debido a su alta resolución temporal y a su bajo coste, lo cual la hace fácilmente accesible (Babiloni *et al.*, 2009).

La actividad eléctrica que el EEG detecta se debe a las corrientes iónicas que se generan durante la sinapsis neuronal. Esta actividad es la suma de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales verticales de la corteza cerebral activadas en cada momento (Gil-Nagel *et al.*, 2001). El EEG detecta la actividad eléctrica cortical con una resolución temporal que se halla en torno a los milisegundos. Esto le proporciona al EEG una importante ventaja sobre técnicas de neuroimagen radiológicas como el PET o el fMRI cuya resolución temporal no baja de 1 segundo, además de tener un coste significativamente mayor (Vu *et al.*, 2017). La principal desventaja de la electroencefalografía es su resolución espacial. Esta dependerá del número de sensores que tenga el electroencefalógrafo, siendo las configuraciones más comunes las de 19, 32 y 64 electrodos (J. Song *et al.*, 2015). Las otras desventajas importantes del EEG frente a otras técnicas de neuroimagen como el MEG, son su alta sensibilidad al ruido y la dependencia de las señales registradas de la referencia escogida, dado que realiza medidas diferenciales (Babiloni *et al.*, 2009). La señal EEG es una señal compleja, variable y no uniforme. Por esto los registros presentan una gran variabilidad entre sujetos. La forma de representar la señal EEG es una gráfica en la que se muestra el voltaje en función del tiempo (Gil-Nagel *et al.*, 2001).

En función de la forma de registrar el electroencefalograma se distinguen tres tipos diferentes:

- **Local Field Potential (LFP)**. Se registra el EEG cerca de los generadores neuronales.
- **Electrocorticograma (ECoG, *electrocorticography*)**. Se registra en la superficie de la corteza cerebral.
- **Electroencefalograma estándar (EEG, *electroencephalography*)**. Se registra en el cuero cabelludo.

### 3.2 Evolución histórica de la electroencefalografía

Ya en los siglos XVIII y XIX se comenzó a estudiar lo que se llamaba “electricidad animal intrínseca”, que no era otra cosa que la actividad eléctrica neuronal de los animales. Sin embargo, estos estudios no tuvieron demasiada aceptación, al ser criticados por Alessandro Volta, que decía que la actividad eléctrica registrada no era más que artefactos (Wyllie, 1993). En 1870, los médicos alemanes Fritsch y Hitzig

documentaron un estudio de la actividad eléctrica cerebral en humanos. En él, estimularon con una corriente galvánica ciertas áreas del cerebro, observando que al hacerlo se producían movimientos en el lado opuesto del cuerpo (Guevara Pérez *et al.*, 2010). No obstante, el primer electroencefalograma realizado en humanos fue llevado a cabo por el psiquiatra alemán Hans Berger en 1924. Este llevó a cabo un registro de la actividad eléctrica neuronal de su hijo Klaus (Paciente K) de 17 años, que tenía una trepanación descompresiva en el cráneo. El registro se llevó a cabo a través de la trepanación, mediante un galvanómetro de cuerda. Hans Berger registró un minuto de actividad eléctrica neuronal. Cinco años más tarde, en 1929 publicó sus investigaciones. En ellas, diferenció las ondas cerebrales en reposo y al realizar tareas del tipo intelectual. Mostró el cese de la actividad eléctrica alrededor de un tumor y las diferencias entre el estado del cerebro durante el sueño y al pensar (Gloor, 1969; Palacios, 2002; Kaplan, 2011). La investigación de Hans Berger fue mirada con escepticismo en un primer momento, pero posteriormente fue ampliamente reconocida, abriendo la puerta a numerosos estudios posteriores en el campo de la electroencefalografía (Kaplan, 2011).

Los avances en electrónica han permitido que los electroencefalógrafos puedan registrar la actividad de una manera mucho más sencilla y precisa, permitiendo su uso en entornos clínicos como apoyo diagnóstico, especialmente en el campo de la neurología. En los últimos años han aparecido nuevos métodos de registro de la actividad cerebral como la magnetoencefalografía (MEG), la tomografía por emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética (MRI). Sin embargo, estas técnicas, bien por sus características o bien por su coste, no han conseguido reemplazar al EEG, sino que han pasado a ser herramientas complementarias a este (Babiloni *et ál.*, 2009; Guevara Pérez *et ál.*, 2010; Palacios, 2002).

### **3.3 Neurofisiología del electroencefalograma**

La actividad eléctrica que se registra en el electroencefalograma se produce por los potenciales sinápticos excitadores (PPSE) e inhibidores (PPSI) de las neuronas piramidales con orientación vertical en la corteza cerebral. Estos potenciales tienen menor amplitud que los potenciales de acción, pero como tienen una mayor duración la su influencia espacial es superior (Gil-Nagel *et ál.*, 2001). En la Figura 7 se muestra un esquema con los potenciales en una neurona y su amplitud.

Para poder registrar la actividad eléctrica se precisa la sincronización de numerosas neuronas, requiriéndose actividad sináptica en un mínimo de unos 6 cm<sup>2</sup> de corteza cerebral para que dicha actividad sea detectada en la superficie del cuero cabelludo (Gil-Nagel *et ál.*, 2001). Estas áreas de activación se denominan generadores. Cuanto mayor sea la sincronización, mayor será el generador, dando lugar a actividad eléctrica de más amplitud y menor frecuencia (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013). Se pueden distinguir tres tipos de generadores, según su origen (Gil-Nagel *et ál.*, 2001):

- **Generador A.** Se sitúa a unos 500  $\mu\text{m}$  de la superficie cortical. Genera ondas negativas al despolarizarse las dendritas apicales de las células piramidales.
- **Generador B.** Se sitúa a 900  $\mu\text{m}$  de la superficie cortical. Origina ondas positivas por la despolarización del cuerpo celular de las células piramidales.
- **Generador C.** También se sitúa a 900  $\mu\text{m}$  de la superficie cortical. Produce ondas negativas al hiperpolarizarse las células piramidales.

El campo eléctrico generado por la actividad neuronal resulta atenuado y distorsionado como consecuencia de su interacción con los distintos tejidos de la cabeza (estructuras cerebrales, líquido cefalorraquídeo, cráneo, cuero cabelludo, etc.) (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013).

### 3.3.1 Ritmos cerebrales

Se llama ritmos cerebrales a la actividad eléctrica que oscila en un determinado rango de frecuencias, situada en una localización específica y asociada a alguna condición fisiológica concreta. En la Figura 8 se muestran los principales tipos de ondas cerebrales, que se detallan a continuación (Guevara Pérez *et ál.*, 2010):

- **Ondas delta ( $\delta$ ).** Son las ondas más lentas, con una frecuencia inferior a 4 Hz. Se localizan en la zona frontal y parieto-occipital y tienen una amplitud entre 100 y 200  $\mu\text{V}$ . Están asociadas al sueño profundo y la respiración forzada, apareciendo con más frecuencia en niños y adolescentes.
- **Ondas zeta ( $\theta$ ).** Oscilan entre 4 y 8 Hz. En niños predominan en las

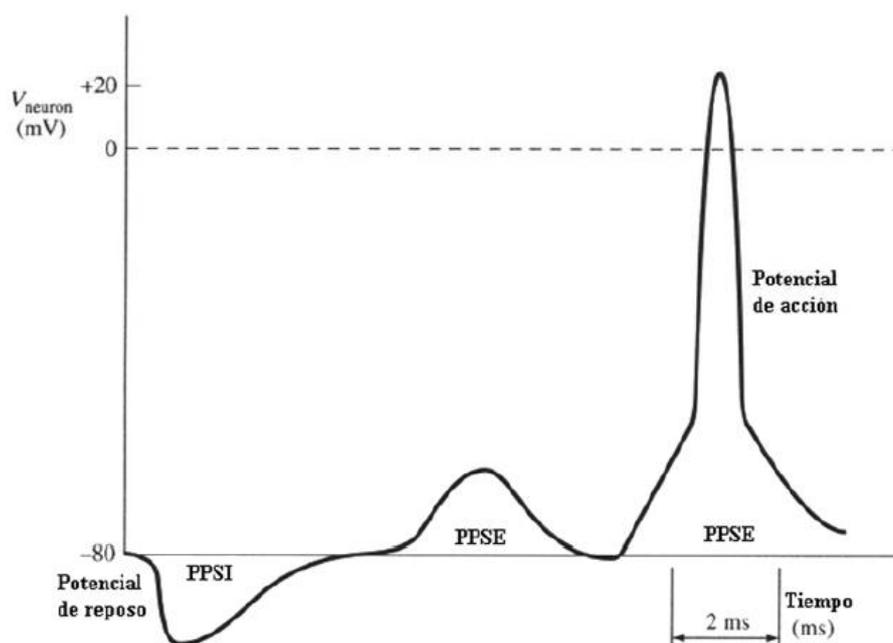


Figura 7. Potenciales de membrana de una neurona (Poza, 2008)

regiones parietal y temporal, mientras que en adultos en la región occipital. Su amplitud es de unos 70  $\mu\text{V}$ . Aparecen en el estado de reposo con los ojos abiertos y en las primeras fases del sueño.

- **Ondas alfa ( $\alpha$ ).** Fueron los primeros ritmos cerebrales en ser descubiertos. El alemán Hans Berger fue quien llevó a cabo este hito. Su frecuencia varía entre 8 y 13 Hz, y predominan en el área parieto-occipital. Su amplitud se sitúa cerca de los 50  $\mu\text{V}$ . Están asociadas al estado de reposo en adultos, especialmente cuando se tienen los ojos cerrados.
- **Ondas beta ( $\beta$ ).** Oscilan entre 13 y 30 Hz. Predominan en las regiones frontal y fronto-polar. Su amplitud está entre 20 y 30  $\mu\text{V}$ . Su aparición está asociada a la actividad en el sistema nervioso central.
- **Ondas gamma ( $\gamma$ ).** Su frecuencia se sitúa entre 30 y 100 Hz. Son las ondas de menor amplitud, unos 10-20  $\mu\text{V}$  y predominan en las zonas frontal y central. Están asociadas a pensamientos abstractos y que impliquen un alto grado de procesamiento de información.

### 3.3.2 *Default Mode Network*

La “*Default Mode Network*” (DMN) fue descubierta por Shulman y colaboradores (1997) al observar que un grupo de áreas cerebrales disminuían su actividad mientras realizaban diferentes tipos de tareas al compararlas con su actividad en el estado de reposo. Posteriormente, este descubrimiento ha sido respaldado por numerosos estudios que han empleado diferentes técnicas de neuroimagen, tanto radiológicas como neurofisiológicas (Lin, 2010; M E Raichle *et ál.*, 2001; Marcus E. Raichle, 2011; Washington *et ál.*, 2014). Se trata de una serie de áreas corticales en las zonas parietal media y lateral, prefrontal media y temporal media y lateral, que se activan durante el estado de reposo, sin realizar ningún tipo de tarea. Dicha red se ha estudiado en humanos, pero también se ha demostrado que aparece en primates, gatos y roedores (Raichle, 2015). En la Figura 9 podemos ver una comparación de la DMN entre ratones, monos y humanos.

La DMN está relacionada con el procesamiento emocional (cortex prefrontal ventromedial, VMPC), la actividad mental “*self-referential*” (cortex prefrontal dorsomedial, DMPC) y la evocación de experiencias pasadas (parte posterior de la DMN) (Raichle, 2015). Estos elementos de la DMN se pueden ver más o menos alterados durante las tareas cognitivas, en función de la naturaleza de esta (p.ej., si tiene un componente emocional o trabaja con conceptos “*self-referent*”). La DMN nunca se desactiva, sino que se transforma y modifica, adaptándose a los requerimientos concretos de la tarea que se esté llevando a cabo (Gusnard *et al.*, 2001; Andrews-Hanna *et al.*, 2010; Raichle, 2015).

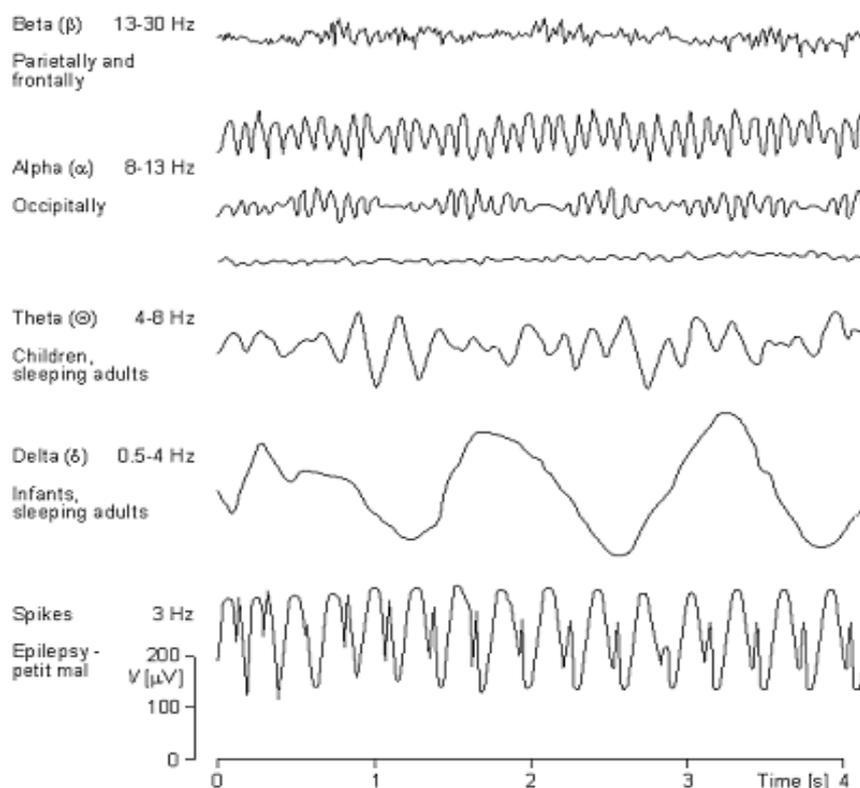


Figura 8. Representación de ondas cerebrales (Bachiller, 2012)

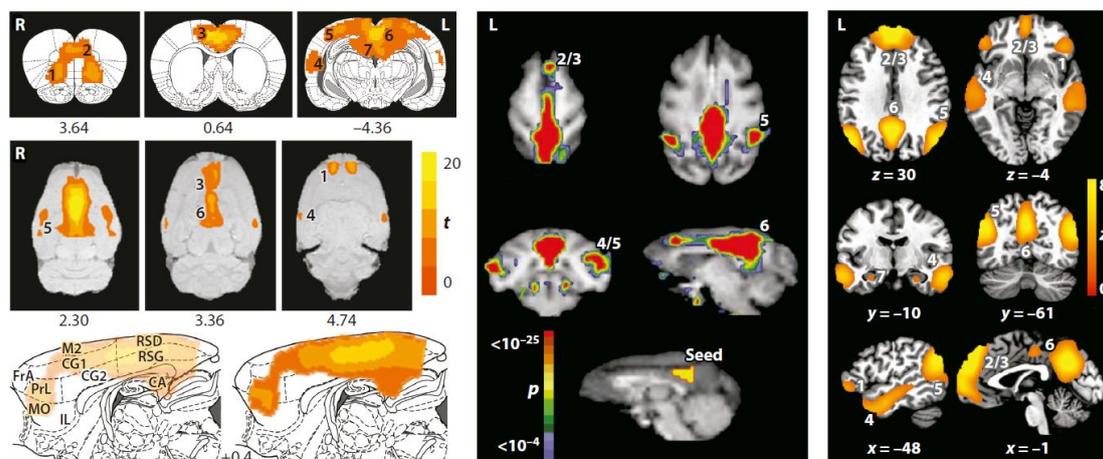


Figura 9. Comparación entre la DMN de ratas (izquierda), monos (centro) y humanos (derecha). Figura adaptada de (Lin, 2010)

### 3.4 Registros electroencefalográficos

A la hora de hablar de los registros electroencefalográficos hay que tener en cuenta tres puntos fundamentales, que tendrán una gran influencia en el registro de las señales (Gil-Nagel *et al.*, 2001; J. Song *et al.*, 2015):

- **Número de electrodos.** Influirá en la resolución espacial del registro. Un mayor número de electrodos aumenta la resolución espacial, pero a costa de un procesamiento más pesado de EEG y un mayor coste del equipo.

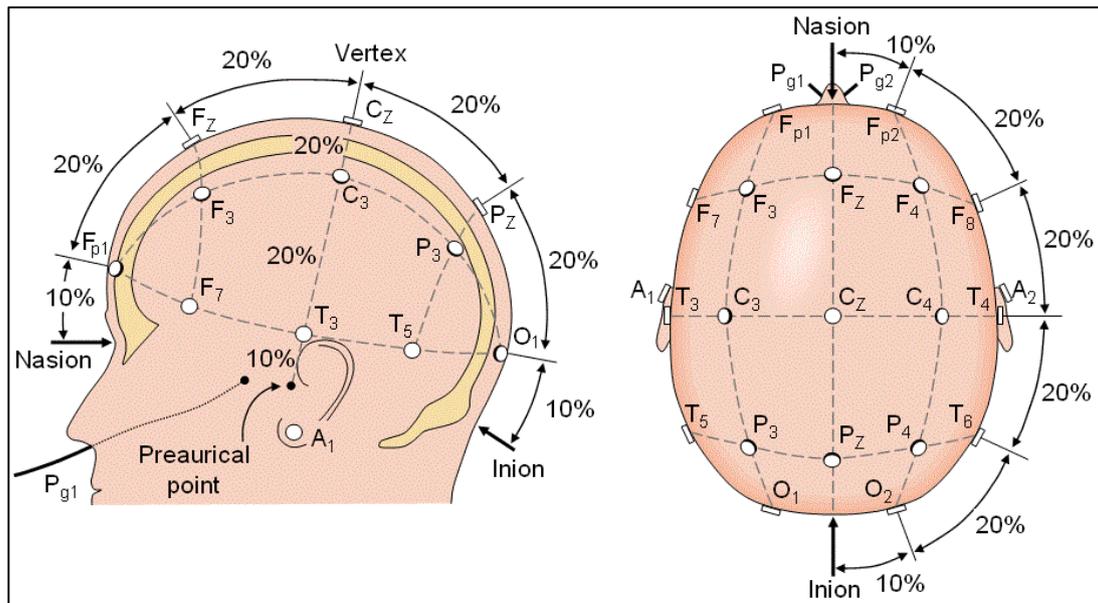


Figura 10. Sistema de colocación de los electrodos 10-20 (Novo-Olivas *et al.*, 2010).

Los electroencefalógrafos más extendidos son los de 19 y 32 canales (J. Song *et al.*, 2015).

- **Posición de los electrodos.** Tiene una gran importancia debido a la variabilidad de las señales bioeléctricas. El método de colocación más extendido es el sistema internacional 10-20. Se puede ver la posición de los electrodos en dicho sistema en la Figura 10. El sistema 10-20 fue ideado por el neurólogo canadiense Henri Jasper en 1949, buscando unificar la forma de colocar los electrodos (Klem *et al.*, 1958). Los electrodos toman su nombre de la zona donde se encuentran: Fp, frontopolar; F, frontal; C, central; P, parietal; T, temporal; O, occipital y A, auricular. Además, el número que lo acompaña nos indica en qué lado de la cabeza se encuentra, si en el derecho (número par), izquierdo (número impar) o en la línea central (subíndice z).
- **Electrodo referencia.** Por el carácter diferencial de las medidas que se realizan en el EEG, el electrodo escogido como referencia tiene una gran influencia en las señales registradas. Existen dos maneras de realizar los registros según la referencia:
  - **Registro monopolar.** Las señales se miden entre cada electrodo y una referencia común. Esta referencia puede ser tomada en el cuerpo del individuo (en una zona eléctricamente nula como el mentón o el lóbulo de la oreja) o como la media de la actividad registrada en todos los electrodos.
  - **Registro bipolar.** Se registra la actividad de los electrodos tomándoles de dos en dos y midiendo la diferencia de señal entre ellos.

Dentro de los registros EEG estándar se pueden distinguir dos paradigmas:

- **EEG en reposo.** Se realiza el registro con el paciente en reposo, con el fin de registrar la actividad basal del cerebro.
- **Potenciales evocados (*Event Related Potentials*, ERP.** Este tipo de registros tienen como finalidad estudiar cómo reacciona el cerebro ante determinados estímulos, que suelen ser auditivos o visuales. Normalmente buscan caracterizar ciertos tipos de ondas que aparecen como respuesta a ciertos estímulos como pueden ser los potenciales P300 o la “*mismatch negativity*”.

### 3.5 Alteraciones electroencefalográficas en el deterioro cognitivo leve y a la demencia debidas a enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, la cual produce alteraciones en los ritmos cerebrales (Cummings, 2004). Por ello, cabe esperar que sus efectos se reflejen en la actividad eléctrica neuronal. La demencia debida a EA provoca tres alteraciones fundamentales en la actividad eléctrica del cerebro: una lentificación del espectro, una desconexión de las distintas áreas del cerebro y una pérdida de complejidad de la señal (Dauwels *et al.*, 2010).

La lentificación del espectro es una de las características más importantes que la demencia debida a EA provoca en la actividad cerebral. No está claro cuál es su origen, pero se cree que puede tener estar en una pérdida de la inervación colinérgica en la corteza cerebral, pues este sistema está íntimamente relacionado con funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje (Hampel *et ál.*, 2017, Hampel *et ál.*, 2018). Se ha encontrado una relación directa entre el grado de lentificación y la severidad de la demencia debida a EA, demostrando una relación directa entre el resultado del MMSE y el grado de desplazamiento del espectro hacia frecuencias más bajas (Dauwels *et ál.*, 2011; Roh *et ál.*, 2011; Babiloni *et ál.*, 2013).

Con el fin de profundizar en la comprensión de la dinámica cerebral se han realizado estudios de localización de fuentes cerebrales para poner de manifiesto las zonas más afectadas por la demencia, observándose un desplazamiento de los generadores neuronales de las zonas parietal y occipital a las zonas central y frontal conforme avanza la enfermedad (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013). Del mismo modo, algunos estudios han comprobado que mediante un análisis espectral a nivel de fuentes cerebrales, se puede apreciar la progresiva influencia de la demencia debida a EA, apareciendo una disminución de la potencia en los ritmos alfa y un aumento en la banda delta (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Babiloni *et ál.*, 2014). También se ha encontrado una relación inversa entre el grado de lentificación del espectro (medido a través de la disminución de los ritmos alfa y el aumento de los delta a nivel de fuentes cerebrales) y la cantidad de materia gris presente en el cerebro medida

mediante MRI (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013). Se ha propuesto incluso un biomarcador para detectar la presencia de la demencia debida a EA, consistente en el ratio entre la potencia relativa en la banda alfa y en la banda zeta (Fahimi, Tabatabaei, Fahimi, & Rajebi, 2017; Schmidt *et ál.*, 2013). También se ha demostrado una alteración de la relación entre los ritmos alfa y la actividad de la DMN medida a través de la señal Blood-Oxygen-Level Dependent Contrast Imaging (BOLD) (Brueggen *et ál.*, 2017).

Otra característica relevante que la demencia debida a EA provoca en la actividad eléctrica cerebral, es un síndrome de desconexión cortical (Brier *et ál.*, 2014; Delbeuck, Van der Linden, Collette, & Linden, 2003; Gili *et ál.*, 2011). Este provoca un deterioro cognitivo debido a una disfunción estructural y funcional en las conexiones corticales de larga distancia (Y. Liu *et ál.*, 2014). Esto es así debido a que las placas seniles y los ovillos neurofibrilares afectan más a las sinapsis de las neuronas encargadas de los enlaces largos (Besthorn *et ál.*, 1994; J. Jeong, 2004; Y. Liu *et ál.*, 2014). Este hecho ha impulsado numerosos estudios que trataban de analizar los patrones de conectividad cerebral funcional en la demencia debida a EA. Algunas investigaciones se han centrado en el estudio de medidas de sincronización neuronal como la coherencia, mientras que otras se han centrado en medidas basadas la teoría de grafos.

Al analizar el impacto de la demencia debida a la EA sobre la coherencia se ha podido apreciar una disminución significativa de ésta con la aparición de la demencia debida a la EA (Sankari, Adeli, & Adeli, 2011; Wang *et ál.*, 2015). También se ha modificado la definición original de coherencia, adaptándola a la aplicación de la transformada wavelet demostrándose de nuevo que esta es menor en pacientes con demencia debida a la EA (D.-H. Jeong *et ál.*, 2015; Sankari & Adeli, 2011). De igual forma, se ha demostrado que la aparición de daños en el hipocampo tiene influencia sobre la conectividad cerebral, provocando esta una disminución de la conectividad en la banda alfa y un aumento en las bandas delta, beta y gamma (Vecchio *et ál.*, 2017).

Respecto a las medidas basadas en teoría de grafo, se ha observado que la demencia debida a la EA provoca una disminución de la modularidad y del coeficiente de agrupamiento, implicando esto una pérdida de conexiones cerebrales (Brier *et ál.*, 2014). Además, se ha demostrado simultáneamente que esta pérdida de conexiones es progresiva conforme evoluciona la EA (Brier *et ál.*, 2014). También se ha visto que la aparición de la demencia debida a la EA influye en la conectividad aumentando la longitud de camino de la red (Stam *et al.*, 2007). Otro estudio ha conseguido relacionar el aumento de la desconexión cerebral con la presencia de genes que suponen un factor de riesgo para la aparición de la demencia debida a la EA (Daianu *et ál.*, 2015).

La última de las alteraciones destacables que la EA provoca en la actividad cerebral es la pérdida de complejidad (Dauwels *et ál.*, 2010). La pérdida de complejidad y la lentificación han demostrado tener una cierta dependencia entre sí, al descubrirse una correlación negativa entre complejidad de la señal y potencia relativa en bandas bajas (Dauwels *et ál.*, 2011).

---

Algunos estudios han investigado la cantidad de información que contiene la señal EEG a través de medidas de entropía y complejidad. Se ha estudiado la complejidad de la señal, medida a través de la complejidad de Lempel-Ziv, viendo que esta decrece con la aparición de la enfermedad (Simons *et al.*, 2015). Un estudio demostró que la pérdida de complejidad se produce en los ritmos alfa, y va acompañada de un aumento de ésta (aunque de menor magnitud que la disminución en alfa) en la banda zeta, planteándose así una posible relación entre lentificación del espectro y pérdida de complejidad (Dauwels *et ál.*, 2011; Wang, Yang, Wang, & Shi, 2017). También se han propuesto otras medidas de la complejidad de la señal como la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias, mostrando también esta una reducción de la complejidad de la señal con la aparición de la demencia debida a EA (Simons and Abásolo, 2017). Asimismo, se ha demostrado que la influencia de la demencia debida a EA provoca una disminución de la complejidad de la señal mediada a través de la autoinformación mutua, la entropía espectral y la entropía multiescala, apreciándose una relación positiva entre el resultado del MMSE y la pérdida de complejidad (Coronel *et ál.*, 2017). También se han evaluado entropías basadas en la varianza, descubriendo que estas reflejan mejor que las entropías clásicas la pérdida de complejidad por la aparición de la demencia debida a la EA (Azami *et al.*, 2017). Asimismo, se han estudiado otro tipo de entropías como la entropía de transferencia o la entropía de permutación ponderada multiescala multivariante, apreciándose de nuevo con estas medidas una pérdida de complejidad en la señal EEG (Deng *et ál.*, 2017; McBride *et ál.*, 2015). Además, en el caso de la entropía de transferencia, ha demostrado ser capaz de discriminar pacientes con demencia debida a la EA de enfermos con DCL por EA (McBride *et ál.*, 2015).

A pesar de las evidencias mostradas en los últimos años, hasta hace poco no se recomendaba el uso de la señal EEG en ningún manual clínico como herramienta de diagnóstico, se limitaba a indicarse como medio de apoyo mediante el cual se podían descartar otros trastornos neurológicos (Attal *et ál.*, 2010; Dubois *et ál.*, 2016; J. Jeong, 2004). No obstante, su uso está aumentando pues diversos estudios están viendo que la demencia debida a EA tiene impacto sobre las señal EEG (Babiloni *et ál.*, 2016; Hata *et ál.*, 2016; D.-H. Jeong *et ál.*, 2015; Stam *et ál.*, 2009).

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Babiloni <i>et al.</i> , 2013)	123 (88 con EA y 35 controles)	Medida de la potencia relativa con sLORETA	Los pacientes con EA tienen más potencia en la banda delta y menos en la alfa a nivel de fuentes. Con la evolución de la demencia se comprueba que estos cambios en el espectro se acentúan. Los generadores se desplazan de las zonas parietal y occipital a las zonas frontal y central
(Roh <i>et al.</i> , 2011)	118 (41 con EA, 38 con MCI y 39 controles)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, se produce un desplazamiento de las frecuencias desde las bandas alfa y beta a la banda zeta
(Dauwels <i>et al.</i> , 2011)	98 (17 con EA, 26 con DCL y 56 controles)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, se produce un aumento de la potencia en la banda zeta
(Babiloni, Carducci <i>et al.</i> , 2013)	267 (108 con EA, 102 con DCL y 57 controles)	Medida de la potencia relativa y del volumen de materia gris mediante PET	Con la aparición de la enfermedad, se produce un desplazamiento de las frecuencias desde las bandas alfa y beta a la banda delta a nivel de fuentes. También se observó una relación inversa entre este desplazamiento de las potencias y el volumen de materia gris. Los generadores se desplazan de las zonas parietal y occipital a las zonas frontal y central
(Babiloni <i>et al.</i> , 2014)	95 (50 con MCI y 45 controles)	Medida de la potencia relativa	Los pacientes con EA tienen menos potencia en la banda alfa a nivel de fuentes. Al medir a los MCI en dos momentos, se ve que este deterioro en los ritmos alfa se hace mayor con la progresión de la enfermedad
(Schmidt <i>et al.</i> , 2013)	107 (50 con EA y 57 controles)	Medida de la potencia relativa	Se mide el índice de potencia alfa/zeta para clasificar los pacientes con demencia debida a EA obteniendo un área bajo la curva ROC de 0.92
(Fahimi <i>et al.</i> , 2017)	100 (50 con EA y 50 controles)	Medida de la potencia relativa	Se mide el índice de potencia zeta/alfa, viendo que este ratio es significativamente mayor en los pacientes con demencia debida a EA
(Brueggen <i>et al.</i> , 2017)	28 (14 con EA y 14 controles)	Medida de la potencia relativa y de la señal BOLD	En los ritmos alfa se produce una alteración de la DMN con la aparición de la demencia

Tabla 2. Resumen de los estudios previos analizados (1)

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Sankari <i>et al.</i> , 2011)	27 (20 con EA y 7 controles)	Estudio de coherencia	Se produce un descenso de la coherencia, con algunas excepciones en algunas ROI y bandas en las que esta aumenta
(Wang <i>et al.</i> , 2015)	18 (14 con EA y 4 controles)	Estudio de potencia relativa y de la coherencia	Con la aparición de la enfermedad, se produce un desplazamiento de las frecuencias desde las bandas alfa y beta a la banda zeta. También se ve una disminución de la coherencia en la EA, especialmente la inter-hemisférica
(Sankari and Adeli, 2011)	27 (20 con EA y 7 controles)	Estudio de coherencia normal y con wavelets	Se consigue una mejor clasificación de los pacientes con demencia debida a la EA empleando la coherencia basada en <i>wavelets</i>
(Jeong <i>et al.</i> , 2015)	52 (26 con EA y 26 controles)	Estudio de coherencia wavelet	Se produce un descenso de la coherencia estudiada mediante <i>wavelets</i> , permitiéndonos esta una precisión del 80% en la clasificación
(Vecchio <i>et al.</i> , 2017)	144 (110 con EA y 34 controles)	Estudio de daños en el hipocampo mediante MRI y de la conectividad	Se demuestra que existe una relación entre los daños que aparecen en el hipocampo y la pérdida de conectividad neuronal
(Brier <i>et al.</i> , 2014)	326 (31 con EA, 90 con MCI y 205 controles)	Estudio de medidas basadas en teoría de grafos	Se produce un descenso de la modularidad y el coeficiente de agrupamiento, viéndose que esta pérdida es progresiva con la enfermedad
(Stam <i>et al.</i> , 2009)	56 (18 con EA y 18 controles)	Estudio de medidas basadas en teoría de grafos	La aparición de la demencia debida a la EA provoca un aumento de la longitud de camino
(Daianu <i>et al.</i> , 2015)	92 (42 con EA y 50 controles)	Estudio genético y de medidas basadas en teoría de grafos	Se demuestra una correlación entre el aumento de la desconexión cortical y la presencia de ciertos genes relacionados con la demencia debida a la EA

Tabla 3. Resumen de los estudios previos analizados (II)

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Simons <i>et al.</i> , 2015)	22 (11 con EA y 11 controles)	Medida de la complejidad de Lempel-Ziv	Se produce un descenso de la complejidad de Lempel-Ziv con la aparición de la demencia debida a la EA
(Wang <i>et al.</i> , 2017)	30 (15 con EA y 15 controles)	Medida de la complejidad de Lempel-Ziv	La complejidad disminuye en la banda alfa y aumenta, aunque en menor medida, en la banda zeta
(Simons and Abásolo, 2017)	22 (11 con EA y 11 controles)	Medida de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias	Se produce un descenso de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias con la aparición de la demencia debida a la EA
(Coronel <i>et al.</i> , 2017)	79 con EA	Medidas de cantidad de información	Aparece una relación directa entre el resultado del MMSE e autoinformación mutua, entropía espectral y entropía multiescala
(Azami <i>et al.</i> , 2017)	22 (11 con EA y 11 controles)	Medidas de entropía	Las entropías basadas en varianza reflejan mejor que las clásicas la pérdida de información asociada a la demencia debida a EA
(McBride <i>et al.</i> , 2015)	48 (17 con EA, 16 con DCL y 15 controles)	Medida de la entropía de transferencia	La entropía de transferencia muestra una pérdida de complejidad de la señal EEG con la aparición de la demencia debida a EA. Esta entropía permite clasificar pacientes con una precisión del 92,75%
(Deng <i>et al.</i> , 2017)	28 (14 con EA y 14 controles)	Medida de la entropía de permutación ponderada multiescala multivariante	La entropía de permutación ponderada multiescala multivariante muestra una pérdida de complejidad de la señal EEG con la aparición de la demencia debida a EA

Tabla 4. Resumen de los estudios previos analizados (III)

## MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN DE FUENTES

4.1	Introducción .....	37
4.2	<i>Forward solution</i> .....	38
4.2.1	Modelo de fuente.....	38
4.2.2	Modelo de conducción volumétrica.....	38
4.3	<i>Inverse problem</i> .....	39
4.4	Métodos de localización de fuentes .....	41
4.4.1	LCMV .....	41
4.4.2	DICS .....	41
4.4.3	MUSIC.....	41
4.4.4	MNE/wMNE.....	42
4.4.5	FOCUSS.....	42
4.4.6	LORETA/sLORETA/eLORETA .....	42



## 4.1 Introducción

El término localización de fuentes hace referencia a proyectar las señales presentes a nivel de sensor, llevándolas al punto espacial concreto en el que fueron generadas. De esta manera se consigue eliminar los efectos de conducción de volumen que provocan distorsión en la señal. El estudio de las fuentes cerebrales es importante para entender desórdenes fisiológicos, patológicos, mentales y funcionales en el cerebro. Del mismo modo, nos puede ayudar a localizar problemas asociados a discapacidades, o incluso a hallar el origen de problemas como epilepsia o tumores (Sanei and Chambers, 2007).

Puede llevarse a cabo el estudio de las fuentes cerebrales con dos tipos de técnicas (Sanei and Chambers, 2007):

- **Radiológicas.** Tienen una alta resolución espacial y una baja resolución temporal.
- **Neurofisiológicas.** Tienen una alta resolución temporal y una baja resolución espacial, en el caso de EEG, o un alto coste en el caso de MEG.

Las diferentes características de estas técnicas las han llevado a ser empleadas de manera complementaria, pudiendo así estudiar simultáneamente las fuentes cerebrales con una alta resolución espacial y temporal (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Cohen, 2014; Babiloni *et ál.*, 2016).

La localización de fuentes se trata de un problema indeterminado. Por tanto, la distribución de fuentes concreta que obtengamos dependerá en gran medida del método de localización escogido y de la información *a priori* con la que se cuente. Por esta razón, es muy importante escoger adecuadamente el método de localización de fuentes a emplear, teniendo en cuenta los requisitos de nuestro problema concreto (Sanei and Chambers, 2007; Cohen, 2014).

En localización de fuentes hay dos conceptos muy importantes: (i) “*forward solution*”, e (ii) “*inverse problem*”. Podemos describir estos problemas de la siguiente manera: dada una distribución concreta de activación en las fuentes, obtendremos, a través de la matriz de transformación  $\mathbf{L}$ , una distribución eléctrica a nivel de sensor (Escalona, 2014). La matriz  $\mathbf{L}$  contendrá información acerca del volumen de los distintos tejidos de la cabeza y su permeabilidad eléctrica. Pasar de nivel de fuente a nivel de sensor, es un problema con una única solución (“*forward solution*”). Pasar de nivel de sensor a nivel de fuente no es tan fácil pues existirán infinitas soluciones y tendremos que, de alguna manera, restringir nuestras soluciones (“*inverse problem*”) (Cohen, 2014). La Figura 11 muestra la relación entre ambos conceptos.

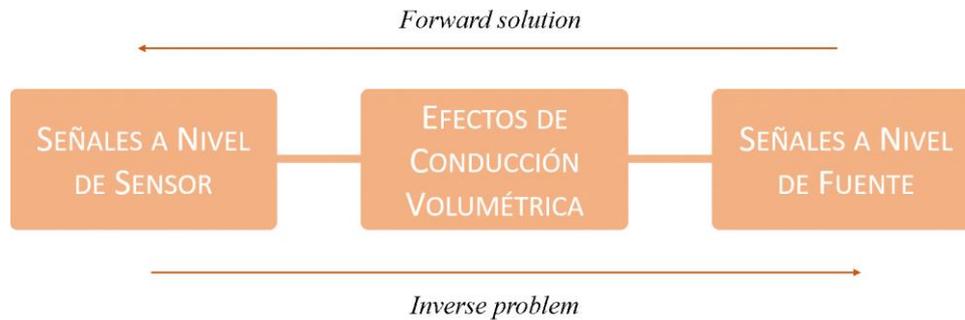


Figura 11. Relación entre las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente.

## 4.2 Forward solution

La “*forward solution*” consiste en hallar la distribución eléctrica presente en los electrodos de registro del EEG, a partir de una distribución de fuentes cerebrales de características conocidas (Blenkmann, 2012). Para poder solucionar este problema, tenemos que conocer el **modelo de fuente**, que nos dará las características de las fuentes, y el **modelo de conducción volumétrica**, que describirá el volumen de los distintos tejidos de la cabeza y su permeabilidad eléctrica. La “*forward solution*” se trata de un problema determinado, es decir, tiene una única solución.

### 4.2.1 Modelo de fuente

Este modelo describe la orientación, posición e intensidad de todas las fuentes cerebrales que se van a tener en cuenta. En función del tipo de fuente que queramos generar debemos recurrir a un modelo u otro. Se puede modelizar un grupo de neuronas activas (un generador) mediante un dipolo eléctrico. Por ello, podemos generar un modelo de fuente puntual mediante el modelado de un único dipolo, simplificando las expresiones que involucren la fuente eléctrica (Bourgeois & Minker, 2009; Hincapié *et al.*, 2017). Poder disponer de una imagen cerebral estructural del paciente a evaluar permite ubicar el dipolo en el lugar deseado con mayor precisión (Antelis-Ortiz, 2009).

Para el caso de fuentes más extensas se pueden emplear modelos multidipolo o modelos de fuentes linealmente distribuidas (LD) (Gorodnitsky and Rao, 1997; Pascual-Marqui, 2002). En los modelos LD también resulta conveniente disponer de una imagen cerebral estructural del paciente a evaluar, para así poder generar una superficie de corriente adaptada al volumen concreto de su cabeza (Antelis-Ortiz, 2009).

### 4.2.2 Modelo de conducción volumétrica

Este modelo nos da información acerca del tamaño, forma y permeabilidad eléctrica de los diferentes tejidos de la cabeza: materia blanca, materia gris, líquido cefalorraquídeo, cráneo, cuero cabelludo, etc.

Una buena aproximación para este modelo considera la cabeza como una única esfera dentro de la cual fluyen las corrientes de manera homogénea e isotrópica, pero

sin poder salir de ella (Montes-Restrepo, 2009). Sin embargo, en la cabeza hay distintos tipos de tejidos, por lo que considerar todos iguales es una importante fuente de error. Otra aproximación, más realista consiste en emplear tres esferas concéntricas, una para el cerebro, otra para el cráneo y otra para el cuero cabelludo, cada una con su propia conductividad homogénea e isotrópica (Montes-Restrepo, 2009). Estos modelos se pueden resolver de manera analítica y numérica con una complejidad relativamente baja (Brody *et al.*, 1973; Kavanagk *et al.*, 1978; Zhang, 1995). Cuando la aproximación por esferas no resulta suficiente, pues buscamos una precisión mayor, hay que recurrir a técnicas que incluyan información anatómica. Estos métodos discretizan el cerebro en unidades volumétricas como cubos o tetraedros y calculan el potencial en cada unidad de volumen. La información anatómica necesaria se suele obtener mediante técnicas radiológicas como PET o MRI. La solución a estos métodos no se puede calcular analíticamente, por lo que se recurre a métodos numéricos, siendo “*Finite Element Model*” (FEM) y “*Boundary Element Model*” (BEM) los dos más utilizados (De Munck, 1992; Roth *et al.*, 1997).

- ***Boundary Element Model***. Define las fronteras entre tejidos, dentro de los cuales se considera una conductividad homogénea e isotrópica. Se define la frontera entre tejidos como una malla con pequeños elementos de superficie como triángulos o pentágonos (Antelis-Ortiz, 2009; Montes-Restrepo, 2009).
- ***Finite Element Model***. Divide cada tejido en unidades pequeñas de volumen, de forma que se pueda definir un perfil de conducción anisotrópico para cada una de ellas. Se acerca más a la realidad que el modelo BEM, pero a costa de una mayor complejidad computacional (Antelis-Ortiz, 2009).

Idealmente habría que emplear información anatómica de cada paciente para poder localizar las fuentes cerebrales con mayor precisión. Sin embargo, en la mayoría de los casos esto no es posible por falta de recursos. Por lo tanto, es común emplear plantillas de MRI creadas para tal fin, como la *New York Head* o la *MNI158* (Mazziotta *et al.*, 1995; Huang *et al.*, 2016).

### 4.3 *Inverse problem*

El “*inverse problem*” parte de la distribución eléctrica presente en un registro EEG, y trata de averiguar las fuentes cerebrales que lo han originado. Se trata de un problema indeterminado; es decir, tiene más de una solución y, por lo tanto, debemos contar con cierta información *a priori* o restringir de alguna manera las posibles soluciones.

Existen tres grandes familias de métodos para resolver el “*inverse problem*” (Antelis-Ortiz, 2009):

- ***Equivalent Current Dipole (ECD)***. Se asume que las señales a nivel de electrodo están generadas por un número relativamente bajo de fuentes

puntuales (Sanei and Chambers, 2007). Generan una distribución eléctrica en los sensores mediante un modelo directo y definen de alguna manera una medida de la distancia entre esa distribución y la observada. Posteriormente, se ajusta el modelo modificando sus parámetros para reducir de manera iterativa esa medida de distancia lo máximo posible (Escalona, 2014).

Estos métodos requieren información *a priori* como la cantidad de fuentes a utilizar y la posición de éstas, por lo cual se les considera métodos paramétricos. En estos modelos, las fuentes se modelan como dipolos magnéticos situados en lugares fijos dentro del espacio tridimensional limitado por el cerebro. Cada uno de los dipolos tendrá una orientación y posición fijas, y amplitud variable. Por tanto, se resuelve un problema no lineal para un número determinado de fuentes. Cada uno de los dipolos se modela de la siguiente manera (Antelis-Ortiz, 2009):

$$\mathbf{J}_o(\mathbf{r}) = \mathbf{q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (4.1)$$

siendo  $\mathbf{q}$  el vector intensidad de la fuente,  $\delta(\mathbf{r})$  la delta de Dirac,  $\mathbf{r}_0$  la posición de la fuente y  $\mathbf{J}_o(\mathbf{r})$  la densidad de corriente.

Sus desventajas han hecho que su uso sea limitado, excepto en los casos en los que se necesite localizar fuentes muy puntuales como en estimulación somatosensorial o en el análisis de la actividad cerebral durante un ataque epiléptico (Oostenveld, 2003; Antelis-Ortiz, 2009).

- **Linear Distributed (LD).** Se considera que las fuentes ocupan todo el volumen disponible, ofreciendo soluciones más realistas que el modelo ECD. El único parámetro desconocido es el momento de cada fuente, por lo que se resuelve un problema lineal de distribución de fuentes. Tienen la ventaja de no precisar de información *a priori* al ser modelos no paramétricos. Sin embargo, esto implica enfrentarse a un problema indeterminado (Blenkmann, 2012).

Estos métodos restringen las soluciones posibles buscando la solución que minimice una función de coste concreta. Por ejemplo, *Minimum Norm Estimation* (MNE) busca minimizar la energía empleada. Son los más utilizados cuando se trata de detectar fuentes volumétricamente diseminadas (Antelis-Ortiz, 2009; Blenkmann, 2012).

- **Métodos híbridos.** Mezclan características de dos métodos de localización de fuentes. Son métodos que generalmente ofrecen buenos resultados, pero conllevan una elevada complejidad de cálculo (Khemakhem, Ben Hamida, Feki, & Taleb-Ahmed, 2008; H. Liu *et ál.*, 2005; C. Song, Zhuang, & Wu, 2005).

## 4.4 Métodos de localización de fuentes

Cómo ya hemos explicado, existen tres grandes familias de métodos de localización de fuentes, ahora se va a pasar a ver algunos ejemplos de dos de ellas. No se tratarán ejemplos de métodos híbridos debido a su bajo uso por su elevada complejidad. Concretamente, se analizarán *Linearly Constrained Minimum Variance* (LCMV), *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (DICS) y *Multiple Signal Classification* (MUSIC) como ejemplos de métodos ECD. Por otro lado, se analizarán los métodos LD: *Minimum Norm Estimation* (MNE), *Weighted Minimum Norm Estimation* (wMNE), *Focal Undetermined System Solution* (FOCUSS), *Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (LORETA), *Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA) y *Exact Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (eLORETA).

### 4.4.1 LCMV

Es un método basado en el filtrado espacial (*beamforming*). En cada electrodo, se separan las señales provenientes de distintos lugares en función de si el origen es de interés o no, situando ceros en las fuentes de señal interferentes. Como todos los métodos ECD, busca de manera iterativa minimizar una función de coste concreta. En este caso, la función que se minimiza es la de la varianza a la salida (Frost, 1972; Bourgeois and Minker, 2009).

### 4.4.2 DICS

DICS también está basado en un filtrado espacial, en el cual se seleccionan fuentes coherentes entre sí, es decir, fuentes funcionalmente relacionadas. Este método trabaja en el dominio de la frecuencia, buscando relaciones entre las fuentes cerebrales a nivel espectral. Es un método similar al LCMV pero en el dominio de la frecuencia, proporcionando resultados muy similares a éste, pero con un coste computacional menor (Belardinelli, Ortiz, & Braun, 2012; Gross *et al.*, 2001; Hincapié *et al.*, 2017).

### 4.4.3 MUSIC

Este método no emplea “*beamforming*”, sino que se basa en localización de fuentes en subespacios. MUSIC separa el subespacio de la señal del subespacio del ruido. Tras ello, busca la mejor proyección en el subespacio de la señal, que serán los lugares donde su ubicarán las fuentes (Schmidt, 1986). Este método ofrece mejores resultados que LCMV y que DICS, pero presenta problemas en entornos ruidosos. Además, es un método que conlleva una alta carga computacional (Mosher and Leahy, 1998; Montes-Restrepo, 2009). Se han publicado mejoras de este método como *Recursive MUSIC* (R-MUSIC) (Mosher and Leahy, 1998), *Recursively Applied and Projected MUSIC* (RAP-MUSIC) (Mosher and Leahy, 1999) y *Truncated RAP-MUSIC* (TRAP-MUSIC) (Mäkelä *et al.*, 2018).

#### 4.4.4 MNE/wMNE

Estos métodos son LD y cómo tal tienen que restringir las infinitas soluciones posibles de alguna manera. MNE restringe las soluciones buscando la de norma mínima, es decir aquella solución que menos potencia requiera. Este método presenta problemas para la localización de fuentes profundas, debido a la manera en la que restringe las soluciones (Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994). wMNE es una mejora de MNE, en la cual se les da distintos pesos a las fuentes. Las fuentes más profundas tendrán un peso mayor que las fuentes superficiales, de este modo se corrige la infraestimación de fuentes profundas que sufría MNE (Gorodnitsky *et al.*, 1995).

#### 4.4.5 FOCUSS

Este algoritmo restringe las soluciones en dos fases. En la primera realiza una estimación de baja resolución de las fuentes empleando MNE. Tras ello, la segunda fase refinará la solución obtenida inicialmente, aplicando recursivamente un algoritmo wMNE (I.F. Gorodnitsky & Rao, 1997; Irina F. Gorodnitsky *et ál.*, 1995; Montes-Restrepo, 2009). Lo que busca FOCUSS con esto es dispersar las fuentes halladas inicialmente. Este método de localización de fuentes tiene la ventaja de trabajar bien localizando fuentes focalizadas, pero necesita que la estimación inicial sea robusta (Jung *et al.*, 2007).

#### 4.4.6 LORETA/sLORETA/eLORETA

LORETA y sus variantes son los métodos de localización de fuentes más usados al trabajar con EEG. Ofrecen buenos resultados, pero con una baja resolución espacial debido al fuerte suavizado al que se someten sus soluciones (Pascual-Marqui, 2007). LORETA restringe las soluciones basándose en el hecho de que la actividad de generadores neuronales cercanos estará correlada. Es decir, busca la solución que maximice la sincronización en potencia de los generadores neuronales vecinos. El problema de LORETA consiste en que no hace diferenciaciones anatómicas, pudiendo dar lugar a fuentes demasiado suavizadas que sean fisiológicamente incorrectas, como por ejemplo una fuente que se extienda por ambos hemisferios cerebrales (Pascual-Marqui *et al.*, 1994; Antelis-Ortiz, 2009).

sLORETA es una mejora de LORETA que tiene en cuenta las restricciones fisiológicas de las fuentes llegando a lograr “*zero-error localization*” (Pascual-Marqui, 2002; Antelis-Ortiz, 2009; Jatoi *et al.*, 2014).

eLORETA introduce una mejora sobre los dos métodos anteriores. Modifica la matriz de pesos de sLORETA, aumentando el peso que se le da a las fuentes profundas con el fin de que estas sean localizadas con más eficacia. Este método alcanza “*exact, zero-error localization*” en presencia de ruido biológico estructurado, aunque sigue presentando una baja resolución, al igual que sus dos predecesores (Jatoi *et ál.*, 2014; Pascual-Marqui, 2007).

# CAPÍTULO 5

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

5.1	Introducción .....	45
5.2	Descripción de la base de datos.....	45
5.2.1	Datos sociodemográficos y clínicos.....	45
5.2.2	Datos neurofisiológicos .....	46
5.3	Análisis a nivel de sensor.....	48
5.3.1	Transformada de Fourier por el método de Blackman Tukey .....	48
5.3.1.1	Cálculo de la autocorrelación.....	49
5.3.1.2	Enventanado .....	49
5.3.1.3	<i>Fast Fourier Transform</i> .....	49
5.3.2	Potencia Relativa.....	50
5.4	Análisis a nivel de fuentes cerebrales .....	50
5.4.1	sLORETA.....	51
5.4.1.1	LORETA .....	51
5.4.1.2	sLORETA.....	52
5.4.2	Dominio temporal .....	53
5.4.3	Dominio de la frecuencia .....	54
5.5	Herramientas de análisis de resultados .....	55
5.5.1	Test estadísticos .....	55
5.5.1.1	Procedimiento de aplicación del t-test .....	56
5.5.1.2	Procedimiento de aplicación de ANOVA.....	57
5.5.1.2.1	Análisis exploratorio.....	57
5.5.1.2.2	Análisis estadístico .....	57
5.5.2	Coefficiente de correlación de Pearson .....	59



## 5.1 Introducción

Se van a aplicar diferentes técnicas de procesado de señal sobre señales electroencefalográficas. Dichas técnicas se engloban dentro del procesado de señales biomédicas que se realiza en la Ingeniería Biomédica. Comenzaremos este capítulo describiendo la base de datos con la que se ha trabajado. Se detallarán los datos sociodemográficos, clínicos y neurofisiológicos de la misma con el fin de que quede completamente detallada.

Tras describir la base de datos, se presentan los métodos empleados. Se detallan en primer lugar los métodos usados a nivel de sensor, donde se ha medido la potencia relativa en las bandas de frecuencia convencionales de EEG. Seguidamente, se explican los métodos a nivel de fuentes cerebrales, tanto en el dominio temporal, como en el dominio espectral. En el dominio temporal se han analizado los patrones de activación para evaluar si coincidían con los de la DMN, mientras que en el dominio de la frecuencia se ha calculado de nuevo la potencia relativa en las bandas de frecuencia habituales en neurofisiología. Finalmente, se describen las técnicas de análisis estadístico empleadas.

## 5.2 Descripción de la base de datos

### 5.2.1 Datos sociodemográficos y clínicos

Se ha trabajado con una base de datos de 76 sujetos, que actualmente está expandiéndose mediante nuevos registros. Esta base de datos está disponible gracias al proyecto europeo “Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer” financiado por “Comisión Europea - Programa de Cooperación Interreg V-A España – Portugal (POCTEP) 2014-2020”. De los 76 sujetos iniciales, 16 fueron descartados debido al mal funcionamiento de los equipos o al exceso de artefactos en la señal. Los sujetos restantes se han dividido en 18 sujetos de control, 10 pacientes con DCL por EA y 32 pacientes con demencia debida a EA. El diagnóstico por grupo se ha realizado de acuerdo a las recomendaciones del NIA-AA (Clifford *et ál.*, 2018). Se llevó a cabo un análisis estadístico de la edad de cada grupo aplicando el test U de Mann-Whitney, no obteniéndose diferencias significativas ( $p$ -valor  $> 0.05$ ). También se aplicó un test Chi-Cuadrado sobre género y edad, no obteniéndose diferencias significativas en género ( $p$ -valor  $> 0.05$ ), pero sí en nivel de estudios ( $p$ -valor = 0.02). En la Tabla 5 podemos ver la información sociodemográfica y clínica completa de la base de datos que estamos utilizando.

### 5.2.2 Datos neurofisiológicos

Los registros se adquirieron empleando un electroencefalógrafo digital Nihon Kohden Neurofax JE-921A EEG System de 19 electrodos (F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz y Pz del sistema internacional 10-20). Se registraron cinco minutos de actividad basal EEG por cada sujeto. Los registros fueron llevados a cabo en un entorno sin ruido con los sujetos relajados, sentados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos visuales y musculares. La adquisición de señales se realizó con una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

El preprocesado de la señal abarca varias etapas: (i) filtrado; (ii) eliminación de componentes ruidosas mediante Análisis de Componentes Independientes (ICA, *Independent Component Analysis*); y (iii) eliminación visual de épocas de 5 s contaminadas por artefactos. En primer lugar, las señales EEG se procesaron con un filtro FIR (*finite impulse response*) paso banda entre 0.4 y 98 Hz de orden 2000 con ventana de Hamming con el fin de eliminar la mayor parte de la potencia de ruido y artefactos posibles sin afectar a la información relevante de la señal. Podemos ver la representación de este filtro en la Figura 12. Del mismo modo se aplicó un filtro FIR elimina banda de orden 2000 con ventana de Hamming entre 49.8 y 50.2 Hz para eliminar el ruido debido a la señal de red. Podemos ver la representación de este filtro en la Figura 13. Tras el filtrado, se ha llevado a cabo el rechazo de artefactos. Este, se realizó en primer lugar mediante ICA y posteriormente de manera visual. El análisis ICA consiste en separar la señal multivariante EEG en componentes independientes asumiendo que la señal EEG tiene independencia estadística y no es gaussiana. De esta manera, ICA es capaz de aislar en ciertas componentes determinadas señales que se asemejan a artefactos no relacionados con la actividad cerebral. Estas componentes ruidosas se pueden eliminar y la señal EEG se reconstruiría con las componentes restantes. En la Figura 14 podemos ver una época de cinco segundos con artefactos (arriba) y la misma época con los artefactos de O1 y O2 eliminados mediante ICA (abajo). Como última parte del preprocesado, se realizó un rechazo visual de artefactos. Para ello, se dividió la señal en épocas de 5 segundos, y se analizó cada una de ellas visualmente. En el caso de que una época estuviera contaminada por algún tipo de artefacto no se emplearía en posteriores análisis.

DATOS	GRUPOS		
	Pacientes EA	Pacientes DCL	Controles
Número sujetos	32	10	18
Edad (m[IQR]) (años)	80 [75 86.5]	81.5 [78 87]	76 [73 82]
Género (M:F)	9:23	2:8	10:8
Nivel educativo (A:B)	27:5	8:2	9:9
MMSE (m[IQR])	14 [7 19.5]	24 [23 25]	29 [28 30]

Tabla 5. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos empleada. M: *male*; F: *female*. A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores. m: mediana; IQR: rango intercuartil (*interquartile range*).

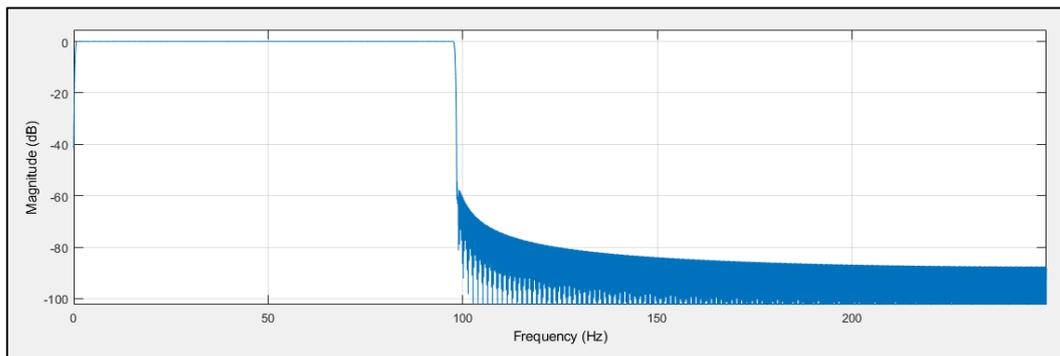


Figura 12. Respuesta en frecuencia del filtro FIR paso banda entre [0.4 98]Hz empleado en el preprocesado

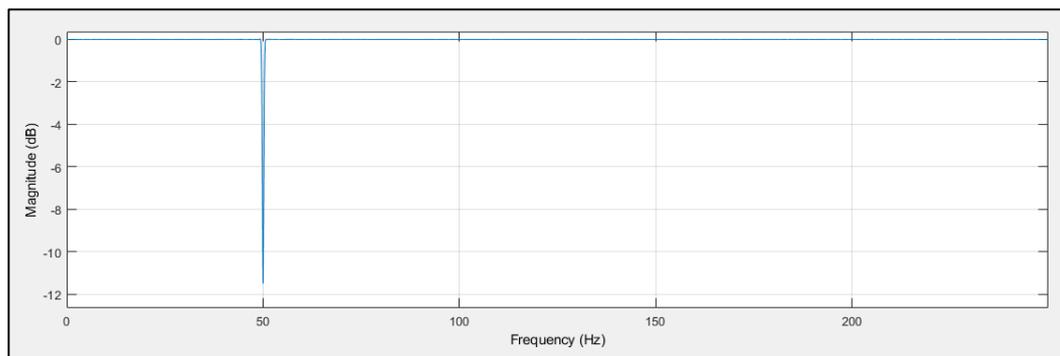


Figura 13. Respuesta en frecuencia del filtro FIR elimina banda entre [49.8 50.2] Hz empleado en el preprocesado.

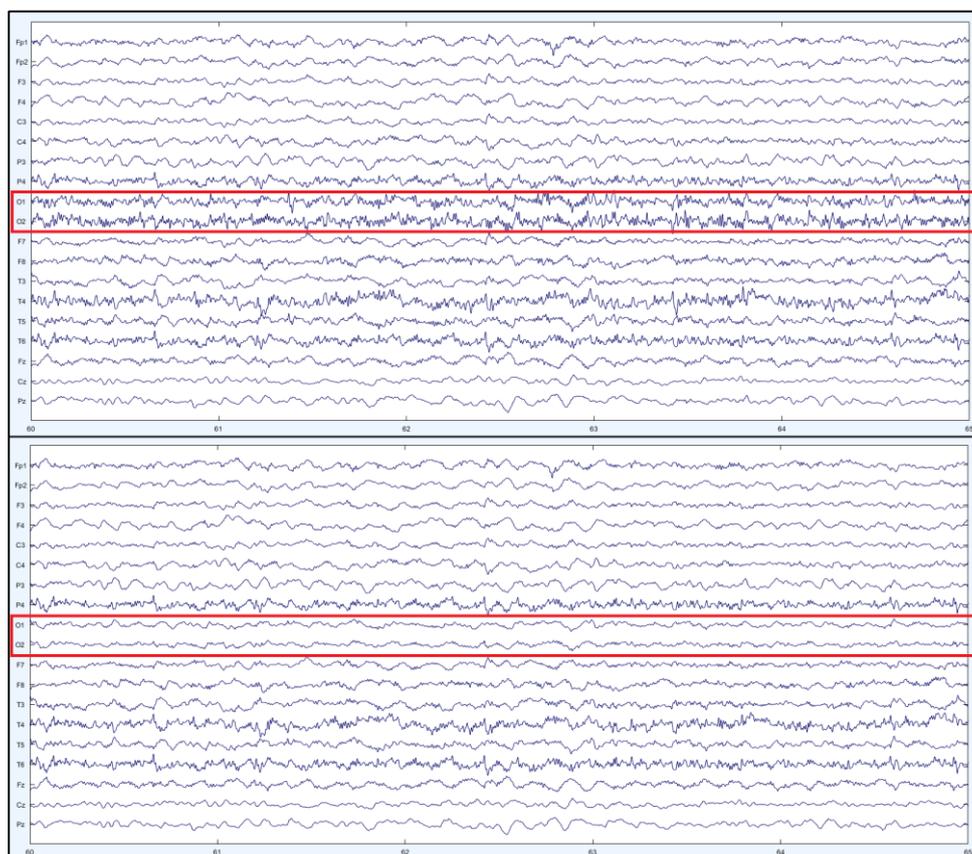


Figura 14. Época EEG de 5 s antes (arriba) y después (abajo) de aplicar ICA en los electrodos O1 y O2.

### 5.3 Análisis a nivel de sensor

Entendemos por medidas a nivel de sensor a todas aquellas que se aplican sobre las señales EEG obtenidas directamente en los sensores, tras realizar el preprocesado. En las señales a nivel de sensor existe una fuerte correlación entre electrodos vecinos, lo cual lleva a que las fuentes no se sitúen inmediatamente debajo de los electrodos (Sanei and Chambers, 2007). Estas señales no tienen en cuenta los efectos de la conducción de volumen, por lo que los resultados pueden estar sometidos a errores derivados de este hecho (Sanei and Chambers, 2007). En el presente TFM, simplemente se ha calculado una medida espectral básica para poder realizar comparaciones entre los resultados obtenidos a nivel de sensor y los obtenidos a nivel de fuente. Concretamente, se ha calculado la potencia relativa (RP) del espectro en bandas de frecuencia. No existe un convenio único acerca de qué bandas utilizar, por lo que en este TFM se han elegido las bandas utilizadas anteriormente en estudios previos de localización de fuentes que analizaron la demencia debida a EA (Babiloni *et ál.*, 2013; Babiloni *et ál.*, 2013). Las bandas empleadas se detallan en la Tabla 6.

En un primer momento, se selecciona el primer tramo de señal de 30 segundos sin artefactos, teniendo de este modo un total de 6 épocas de 5 segundos. Tras ello, se calcula la densidad espectral de potencia mediante el método de Blackman Tukey y se promediará el espectro de las 6 épocas, para finalmente, calcular la RP por bandas.

#### 5.3.1 Transformada de Fourier por el método de Blackman Tukey

El método de Blackman-Tukey es una forma de calcular la transformada de Fourier que emplea la *Fast Fourier Transform* (FFT). Este método consta de tres fases (Blackman and Tukey, 1958):

1. Calcular la autocorrelación de la función cuyo espectro se quiere calcular.
2. Aplicar una ventana adecuada.
3. Calcular de la FFT.

El método de Blackman-Tukey realiza la transformada de Fourier de la autocorrelación para calcular la densidad espectral de potencia debido a que las señales EEG son señales definidas en potencia y por ello se aplica el Teorema de Wiener-Khinchin, el cual establece (Champeney, 1987; Manolakis *et al.*, 2005):

$$S_{xx}[f] = \sum_{k=-\infty}^{\infty} r_{xx}[k] e^{-i(2\pi f)k}, \quad (4.1)$$

donde  $r_{xx}$  es la autocorrelación de la señal cuya densidad espectral de potencia se quiere calcular.

<b>Banda</b>	<b>Frecuencias</b>
<b>delta</b>	2-4 Hz
<b>zeta</b>	4-8 Hz
<b>alfa 1</b>	8-10.5 Hz
<b>alfa 2</b>	10.5-13 Hz
<b>beta 1</b>	13-20 Hz
<b>beta 2</b>	20-30 Hz
<b>gamma</b>	30-40 Hz

Tabla 6. Bandas de frecuencias empleadas en el análisis.

### 5.3.1.1 Cálculo de la autocorrelación

La autocorrelación es la correlación cruzada de una señal consigo misma tras un cierto desfase. La autocorrelación proporciona información acerca de patrones y tendencias temporales que aparecen en la señal que estamos evaluando (Bracewell, 1986).

Como estamos trabajando con señales discretas, definiremos la función de autocorrelación discreta  $R_{xx}$  con un desfase  $n$  para una señal  $x$  (Bracewell, 1986):

$$r_{xx}[n] = \sum_k x[k]x[k-n], \text{ con } n = 0, \pm 1, \pm 2 \dots \quad (4.2)$$

### 5.3.1.2 Enventanado

Las señales EEG son no estacionarias (Manolakis *et ál.*, 2005). Para realizar una FFT uno de los requisitos es la estacionariedad, por lo que necesitaremos enventanar la señal para que esta sea localmente estacionaria en esa ventana (Manolakis *et ál.*, 2005). Se han tomado ventanas rectangulares de longitud  $M$  mucho menor que la señal. Las ventanas se definen (Manolakis *et ál.*, 2005):

$$w[k] = 0 \forall |k| > M \text{ con } M \ll N; w[k] = 1 \text{ resto}, \quad (4.3)$$

donde  $N$  es la longitud en muestras de la señal.

### 5.3.1.3 Fast Fourier Transform

El último paso del método de Blackman-Tukey consiste en aplicar la FFT sobre las diferentes ventanas de la señal. Para aplicar la FFT se emplea la siguiente fórmula (Bracewell, 1986):

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-i2\pi kn/N} \quad k = 0, 1, \dots, N-1, \quad (4.4)$$

donde  $X_k$  es la transformada de Fourier de  $x_n$ , que será la función de autocorrelación enventanada y  $N$  es la longitud en muestras de  $x_n$ .

Recapitulando, se puede resumir el método de Blackman-Tukey en la siguiente fórmula (Blackman and Tukey, 1958):

$$S_{xx}(f) = \sum_{-M}^M w[k] r_{xx}[k] e^{-i(2\pi f)k}, \quad (4.5)$$

donde  $w[k]$  es la ventana definida en (5.4) y  $r_{xx}[k]$  es la función de autocorrelación.

### 5.3.2 Potencia Relativa

Para calcular la RP en cada banda se sumarán las muestras de cada banda en cada electrodo y se normalizará por la potencia total en la toda la banda de interés por cada electrodo. La siguiente fórmula calcula la potencia relativa por electrodo:

$$RP_{f_1, f_2} = \frac{\sum_{f_1}^{f_2} X[f]}{\sum_f X[f]}, \quad (4.6)$$

donde  $X[f]$  es la densidad espectral de potencia,  $f_1$  y  $f_2$  representan respectivamente frecuencia inicial y final de cada banda y  $\sum_f X[f]$  es el sumatorio de toda la banda de interés, en nuestro caso entre 2 y 40 Hz (Babiloni *et ál.*, 2013).

Para poder realizar comparaciones más fácilmente entre nivel de sensor y nivel de fuente, vamos a definir regiones de interés (*regions of interest*, ROI). Las regiones de interés que se van a definir están tomadas de otros estudios que también realizan localización de fuentes (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013). Concretamente, se han definido cinco ROI: frontal, central, parietal, temporal y occipital. Se asigna una ROI a los electrodos en función de su localización. En la Tabla 7 podemos ver a que ROI se ha asignado cada electrodo.

## 5.4 Análisis a nivel de fuentes cerebrales

Como ya se ha comentado, al trabajar con las señales EEG a nivel de sensor no se tienen en cuenta los efectos de conducción de volumen. Esto puede provocar errores en las medidas que se calculen a partir de ellas (Sanei and Chambers, 2007). Por este motivo, en este TFM se ha aplicado un algoritmo de localización de fuentes sobre la base de datos de señales EEG disponible.

El método de localización de fuentes empleado es *standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA). Se seleccionó en base a sus buenos

ROI	Electrodos
frontal	F3, F4, F7, F8, Fz, Fp1, Fp2
central	C3, C4, Cz
parietal	P3, P4, Pz
temporal	T3, T4, T5, T6
occipital	O1, O2

Tabla 7. Correspondencia entre los electrodos y las ROI.

resultados, a su amplia aceptación en la comunidad científica y a su facilidad de implementación gracias al software “*Loreta-Key*” (Cohen, 2014). Como ya se ha dicho, este método es una mejora de LORETA que tiene en cuenta las características fisiológicas que nos restringen de alguna manera las fuentes cerebrales. Por este motivo, para poder comprender cómo funciona sLORETA es necesario describir previamente la metodología de LORETA.

Para el análisis a nivel de fuentes también se ha tomado el primer tramo de 30 segundos sin artefactos. Tras ello se aplicó el método sLORETA, mediante dos aproximaciones:

- **Análisis temporal.** En este análisis se analizó la activación temporal de cada vóxel, tratando de distinguir la DMN en el patrón de activación. Una vez aplicado el método se promedió la activación de las 6 épocas tomadas.
- **Análisis en frecuencia.** En este análisis se calculó la RP por bandas de forma análoga al análisis realizado a nivel de sensor. Tras aplicar el método se llevó a cabo un promediado de todas las épocas escogidas.

## 5.4.1 sLORETA

### 5.4.1.1 LORETA

*Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (LORETA) restringe las soluciones maximizando la sincronización de los generadores neuronales vecinos. LORETA y sLORETA son dos de los métodos de localización de fuentes más empleados y están implementados en el software gratuito “*Loreta-Key*” ( Pascual-Marqui *et ál.*, 1994; Pascual-Marqui, 2002).

En LORETA se parte de la premisa de que la distribución de electrodos  $X$  viene dada por la ecuación (Sanei and Chambers, 2007):

$$X = LS, \quad (4.7)$$

donde  $S$  es la distribución de las fuentes cerebrales y  $L$  una matriz de  $n_e \times 3m$ , con  $n_e$  el número de electrodos y  $m$  el número de fuentes que estamos considerando. LORETA emplea un total de  $m = 2394$  fuentes cerebrales cúbicas, que se denominan vóxel, y tienen  $7 \text{ mm}^3$  de resolución. La matriz  $L$  se denomina *Lead Field Matrix* (LFM) y representa la proyección de los coeficientes del nivel de fuente al nivel de sensor; es decir, representa la “*forward solution*”. Las columnas de  $L$  indican la amplitud de los potenciales de los electrodos cuando una fuente concreta tiene amplitud uno y el resto cero. Por este motivo, los potenciales se calculan mediante el principio de superposición, lo cual resulta en muchos casos una fuente de errores (Sanei and Chambers, 2007).

La matriz de fuentes cerebrales ( $\mathbf{S}$ ) se calcula de manera aproximada mediante búsqueda exhaustiva, empleando mínimos cuadrados (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{S} = (\mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{L}^T \mathbf{X}, \quad (4.8)$$

donde se aproximará  $\mathbf{L}$  mediante tres simulaciones de flujo de corriente. Para ello, es necesario resolver la ecuación de Poisson (Molina *et al.*, 2003):

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \mathbf{X} = -\rho, \quad (4.9)$$

donde  $\sigma$  es la conductividad de un volumen ( $\Omega$ )<sup>m</sup> y  $\rho$  es la densidad de corriente de fuentes (A/m<sup>3</sup>). Esta ecuación se puede resolver mediante métodos BEM o FEM.

Como  $n_e$  es mucho menor que  $m$ , se tiene un sistema indeterminado. Por tanto, se restringen las soluciones maximizando la sincronización de los generadores neuronales vecinos, como ya se ha dicho. Este método da como resultado una solución que suaviza espacialmente en gran medida la distribución de activación de las fuentes, donde los picos de corriente representan la localización de las fuentes y están ubicados con una alta precisión (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994). Por lo tanto, la solución que buscamos será (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994):

$$\min_{\mathbf{S}} \|\mathbf{BWS}\|^2, \text{ considerando } \mathbf{X} = \mathbf{LS}, \quad (4.10)$$

donde  $\mathbf{S}$  es una matriz que contiene información de la localización de las  $m$  fuentes,  $\mathbf{W}$  es una matriz diagonal con  $w_{ii} = \|\mathbf{K}_i\|$  con  $\mathbf{K}_i$  la columna  $i$  de  $\mathbf{K}$ , y  $\mathbf{B}$  es el operador Laplaciano discreto de tamaño  $m \times m$ .

#### 5.4.1.2 sLORETA

sLORETA mejora el algoritmo LORETA, imponiendo una serie de restricciones fisiológicas a las fuentes. Estas restricciones solucionan ciertos errores que aparecían en LORETA, como por ejemplo una fuente extendiéndose de un hemisferio a otro. sLORETA trabaja con 6237 vóxel con una resolución de 5 mm<sup>3</sup> (Pascual-Marqui, 2002). Para conseguir estas mejoras, sLORETA trata de minimizar una nueva función de coste. La nueva función de coste es la siguiente (Pascual-Marqui, 2002; Sanei and Chambers, 2007):

$$\min_{\mathbf{S}} [\|\mathbf{X} - \mathbf{LS}\|^2 + \lambda \|\mathbf{S}\|^2], \text{ considerando } \mathbf{X} = \mathbf{LS}, \quad (4.11)$$

donde  $\lambda \geq 0$  es un parámetro de regularización.

sLORETA usa una regularización de Tikhonov-Phillips de orden cero, que proporciona una solución al problema indeterminado que aparecía (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{s}_i = \mathbf{L}_i^T [\mathbf{L}_i \mathbf{L}_i^T + \lambda_i \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{X} = \mathbf{R}_i \mathbf{S}, \quad (4.12)$$

donde  $\mathbf{I}$  es la matriz identidad,  $s_i$  indica las posibles fuentes (fuentes candidatas),  $\mathbf{S}$  indica las fuentes actuales y  $\mathbf{R}_i$  es la matriz de resolución que se define de la siguiente manera (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{R}_i = \mathbf{L}_i^T [\mathbf{L}_i \mathbf{L}_i^T + \lambda_i \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{L}_i \quad (4.13)$$

### 5.4.2 Dominio temporal

En el análisis que se hizo de la señal a nivel de fuente en el dominio temporal, se evaluaron los patrones de activación promediados en tiempo por bandas. Para realizar este análisis, antes de aplicar sLORETA, se filtró la señal con filtros FIR paso banda de orden 800 con ventana de Hamming en las las bandas indicadas en la Tabla 6. Tras filtrar la señal en las diferentes bandas de frecuencia, se aplicó sLORETA mediante el software gratuito “Loreta-Key” a cada señal filtrada y se promedió la solución, obteniéndose un único valor de activación por fuente y por sujeto. Lo que se pretendía ver con estos patrones eran los diferentes patrones de activación en función de la frecuencia.

Para poder aplicar sLORETA sobre nuestras señales EEG, hay que realizar el siguiente procedimiento en el software “Loreta-Key”:

1. **Electrode name to coordinates.** En este paso, a partir de la identificación de los electrodos, el software da sus coordenadas.
2. **Electrode coordinates to transformation matrix.** Este proporciona la matriz de transformación a partir de las coordenadas de los electrodos. En este punto se puede elegir entre aplicar sLORETA o eLORETA. Se ha escogido aplicar el primero debido a que eLORETA no nos aporta ninguna ventaja adicional al no disponer de las posiciones reales de los electrodos.
3. **EEG/ERP to sLORETA.** Este es el último paso que se aplica en “Loreta-Key”. A partir de las señales EEG y de la matriz de transformación del paso 2, se obtiene la señal de activación a nivel de fuentes. En este caso al aplicar sLORETA obtenemos información de 6237 vóxel.

Para analizar los patrones de activación de las fuentes en el dominio temporal se usa el visor de “Loreta-Key”. Dicho visor proporciona, tanto una vista 3D de las fuentes como una superposición de las mismas sobre imágenes de resonancia magnética. Se pueden ver ambos tipos de representación en la Figura 15.

### 5.4.3 Dominio de la frecuencia

Para realizar un análisis de la potencia relativa a nivel de fuente, es necesario utilizar la herramienta “*Cross Spectra*”, que viene incluida en el software “*Loreta-Key*”. Esta herramienta estima el espectro de la señal que le pasemos como parámetro y a partir del espectro calcula la potencia relativa de la señal en las bandas que se le indiquen, que en este caso serán las de la Tabla 6. El proceso a seguir para poder llevar a cabo este cálculo será el siguiente:

1. ***EEGs to cross spectrum***. En este paso, indicando los parámetros de la señal EEG y las bandas que se quieren considerar, se obtienen los ficheros “*.crss*” que contienen información acerca de la potencia relativa a nivel de fuente.
2. ***Cross spectra to sLORETA***. Convierte los archivos “*.crss*” a sLORETA, donde se tiene la distribución de potencia por fuente y por banda de frecuencia.

sLORETA trabaja con 6237 fuentes cerebrales, sin embargo, nuestro objetivo final es hacer comparaciones entre la potencia relativa a nivel de fuente y a nivel de sensor. Por ello, es inviable trabajar con tantos puntos. Este problema se ha solucionado definiendo las mismas ROI que a nivel de sensor. Para trabajar con ROI hay que hacer uso de la herramienta “*ROI maker*” de “*Loreta-Key*”:

1. ***ROI maker 2***. “*Loreta-Key*” cuenta con distintas formas de construir las ROI, en este TFM se ha empleado el segundo modo que permite construir

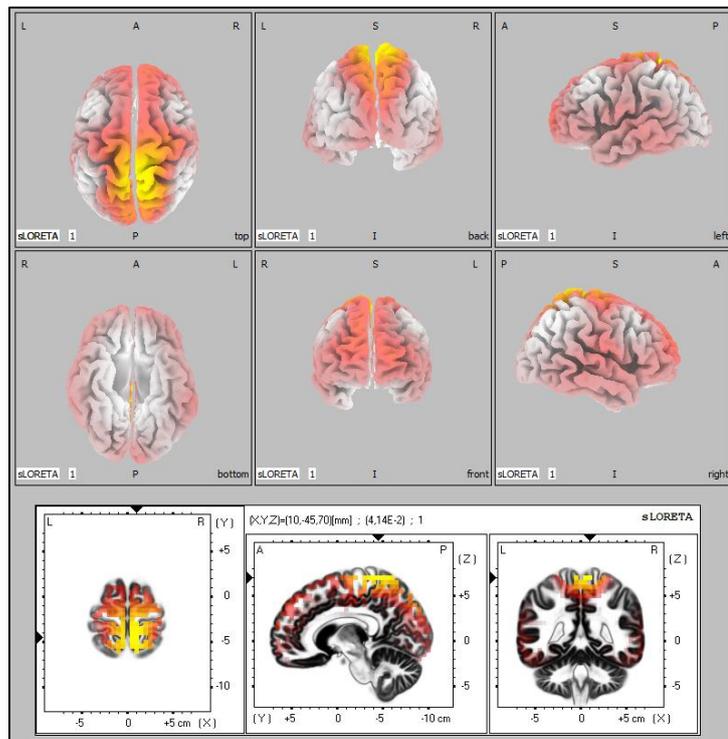


Figura 15. Ejemplo de patrón de activación de sLORETA representado en el visor.

las ROI a partir de las áreas de Brodmann que se quieran incluir en ellas. Se han definido las ROI incluyendo las áreas de Brodmann que se indican en la Tabla 8, tomando como referencia las ROI definidas en estudios previos que trabajaban con señales a nivel de fuente (Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013).

A la hora de calcular las ROI, se puede escoger entre dos métodos.

1. **Single voxel at ROI centroid.** El valor de la ROI será el valor del vóxel que se sitúe en su centroide.
2. **All voxels.** El valor de la ROI será el promedio de todos los vóxel que estén incluidos dentro de ella.

Se ha optado por emplear el método “*Single voxel at ROI centroid*”, siguiendo las recomendaciones del software “*Loreta-Key*”. Se recomienda usar este método debido a que sLORETA aplica un gran suavizado espacial en las fuentes, por lo que el centroide de una ROI se considera representativo del valor de esta. Por otro lado, el método “*All voxels*”, al promediar el valor de todos los vóxel de una ROI, puede provocar que la activación en una ROI influya en el valor de activación de sus ROI contiguas debido al suavizado espacial que aplica sLORETA ( Pascual-Marqui *et ál.*, 1994).

## 5.5 Herramientas de análisis de resultados

En este apartado se presentan las herramientas de análisis de resultados que se han empleado en este TFM. Se divide en dos partes. En la primera de ellas se detallan los tests estadísticos que se han empleado y el motivo por el que se han aplicado. En la segunda parte se explica el coeficiente de correlación de Pearson, el cual se ha empleado para ver el grado de relación de dos variables.

### 5.5.1 Tests estadísticos

En el presente TFM se han empleado dos tipos de test estadístico: *t*-test y ANOVA. El *t*-test se ha aplicado en el análisis temporal a nivel de sensor debido a que es el test que implementa el software “*Loreta-Key*” y se ha querido llevar a cabo todo el análisis con esta herramienta. Por su parte, en el resto de comparaciones se ha empleado el test ANOVA, pues nos permite realizar comparaciones estadísticas entre tres grupos. A continuación, veremos el procedimiento que se ha llevado a cabo para poder aplicar

ROI	Área de Brodmann
frontal	8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47
central	1, 2, 3, 4, 6
parietal	5, 7, 30, 39, 40, 43
temporal	20, 21, 22, 37, 38, 41, 42
occipital	17, 18, 19

Tabla 8. Correspondencia entre las áreas de Brodmann y las ROI.

adecuadamente cada uno de estos test.

### 5.5.1.1 Procedimiento de aplicación del t-test

La aplicación del  $t$ -test en este caso es directa, dado que se hace a través de la interfaz “Statistics” del software “Loreta-Key”. El programa permite aplicar automáticamente el  $t$ -test sin más que introducir los datos sobre los que se quiere aplicar el test, seleccionar si se quiere aplicar una transformación logarítmica y si se quiere aplicar un test de permutación. En este caso, se han aplicado transformaciones logarítmicas sobre los datos para que sus distribuciones sean más normales y se ha aplicado un test de permutación con 5000 permutaciones para dar más fiabilidad a los resultados.

#### Prueba $t$ de Student o $t$ -test

La prueba  $t$  de Student o  $t$ -test es una prueba estadística cuyo estadístico tiene una distribución  $t$  de Student si la hipótesis nula es cierta. Tiene la función de contrastar hipótesis acerca de la diferencia en las medias de dos distribuciones. La hipótesis nula ( $H_0$ ) nos dice que las medias de las dos distribuciones no presentan diferencias o bien que estas se deben al azar. Por otra parte, la hipótesis alternativa ( $H_a$ ) dice que las medias de ambas distribuciones presentan diferencias estadísticamente significativas.

Para poder aplicar esta prueba se requieren muestras independientes y que estas tengan una distribución normal. En función de si las muestras de las dos distribuciones se realizan sobre la misma población o sobre distintas poblaciones emplearemos una variante del  $t$ -test u otra. También existirán diferentes variantes del  $t$ -test en función de si tenemos varianzas homogéneas o no.

En este TFM se emplea un  $t$ -test no pareado. Por ello, la manera de calcular el  $t$ -valor es mediante la siguiente fórmula:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}, \quad (4.14)$$

donde  $\bar{X}$  representa la media y  $s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ :

$$s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}, \quad (4.15)$$

donde  $s$  representa la varianza y  $n$  el número de muestras en una distribución.

Una vez se tenga el valor  $t$ , se necesita conocer los grados de libertad, para ello se aplica la siguiente fórmula:

$$gl = \frac{\left( s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2 \right)^2}{\left( s_1^2/n_1 \right)^2 / (n_1 - 1) + \left( s_2^2/n_2 \right)^2 / (n_2 - 1)} - 2 \quad (4.16)$$

A partir del valor  $t$  y de los grados de libertad,  $gl$ , se puede acudir a la distribución  $t$  de Student para averiguar el  $p$ -valor. Si el  $p$ -valor obtenido es inferior al umbral de significación,  $\alpha$ , que se haya escogido (para este TFM se ha escogido  $\alpha = 0.05$ ), se puede concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las dos distribuciones comparadas.

### 5.5.1.2 Procedimiento de aplicación de ANOVA

Para aplicar el test ANálisis Of VAriance, ANOVA, es necesario que nuestros datos sean normales y homocedásticos. Por ello, previamente a la aplicación de dicho test, se llevó a cabo un análisis exploratorio en el que se estudiaron las distribuciones de los datos para saber si estas cumplen los requisitos para aplicar ANOVA.

#### 5.5.1.2.1 Análisis exploratorio

Se comenzó analizando la normalidad de los datos, aplicando el test de Lilliefors. Los resultados obtenidos indican que una media del 67.62% de los datos a nivel de sensor y el 62.86% a nivel de fuente son normales (Lilliefors, 1967). En la Tabla 9 se detallan los resultados obtenidos. A continuación, se estudió la homocedasticidad de las distribuciones aplicando el test de Bartlett (Bartlett, 1937). Se obtuvo que tan solo el 48.57% a nivel de sensor y el 42.86 % a nivel de fuente de los datos eran homocedásticos. A la vista de que el porcentaje de normalidad de nuestros datos no es demasiado alto y que el porcentaje de homocedasticidad es bajo, se decidió aplicar una transformación logarítmica sobre los datos, con el fin de que nuestros datos adoptaran una distribución normal y homocedástica (Poza *et al.*, 2008). Con los datos transformados se obtuvo un porcentaje del 88.57% a nivel de sensor y un 90.48 % a nivel de fuente de los datos normales. En la Tabla 10 se pueden ver con más detalle los resultados obtenidos. Del mismo modo, tras aplicar el test de Bartlett se obtuvo que un 94.29 % de los datos tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente eran homocedásticos.

Con los resultados tras aplicar la transformación logarítmica sobre los datos, se pueden considerar estos homocedásticos y normales, y por ello se aplicó ANOVA.

#### 5.5.1.2.2 Análisis estadístico

Una vez comprobado que se cumplían los requisitos para emplear ANOVA, se aplicó dicho test. En esta ocasión se llevaron a cabo dos aproximaciones. En la primera

Grupo	% de datos normales	
	Nivel de sensor	Nivel de fuente
Control	80 %	62.86 %
DCL	85.71 %	91.43 %
EA	37.14 %	34.29 %
Media	67.62 %	62.86 %

Tabla 9. Resultados del test de Lilliefors para datos normales aplicado en los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente.

de ellas se aplicó el test sobre los tres grupos a la vez para estudiar si aparecían diferencias globales entre poblaciones. En la segunda aproximación, se llevaron a cabo las pruebas “*post-hoc*” en las cuales se determinó entre qué grupos concretos aparecían las diferencias significativas. Para ello, se aplicó el test entre cada par de grupos tomados dos a dos. Se aplicó ANOVA un total de 4 veces, una en la primera aproximación y tres más en las pruebas “*post-hoc*”.

Tras aplicar ANOVA se aplicó una corrección de los  $p$ -valores obtenidos, usando el método de Bonferroni. Para ello, se multiplicó los  $p$ -valores por 15 (5 ROI y 3 grupos) para evitar el problema de comparaciones múltiples.

### Test ANOVA

ANOVA es una prueba estadística cuyo estadístico sigue una distribución  $F$  de Fisher. ANOVA se emplea para comprobar si existen diferencias en las medias de dos o más distribuciones. La hipótesis nula ( $H_0$ ) indica que las medias de las distribuciones no presentan diferencias o bien que estas se deben al azar. Por otra parte, la hipótesis alternativa ( $H_a$ ) representa que las medias de al menos dos de las distribuciones comparadas presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí. ANOVA compara las varianzas inter-grupo e intra-grupo para determinar si las medias de los distintos grupos son diferentes (Fisher, 1919).

Para poder aplicar esta prueba se requieren muestras independientes, que estas tengan una distribución normal y que las varianzas de las muestras sean homogéneas (distribuciones homocedásticas). En función del número  $m$  de covariables que se incluyan en el estudio realizaremos un test ANOVA de  $m$  factores (Fisher, 1919). En este TFM se empleará un test ANOVA de un factor, pues no hemos incluido ninguna covariable. Se calculará el  $F$ -valor empleando la Tabla 11 (Fisher, 1919). Los parámetros de la tabla se definen de acuerdo a las siguientes fórmulas (Fisher, 1919):

$$SS_M = \sum_k n_k (\bar{x}_k - \bar{x}_{total})^2, \quad (4.17)$$

donde  $n_k$  es el número de sujetos en el grupo  $k$ ,  $\bar{x}_k$  es la media de los sujetos del grupo  $k$  y  $\bar{x}_{total}$  es la media de todos los sujetos de todos los grupos.

$$SS_R = \sum_k \sum_j (x_{kj} - \bar{x}_k)^2, \quad (4.18)$$

donde  $x_{kj}$  es el sujeto  $j$  del grupo  $k$ .

$$SS_T = SS_M + SS_R \quad (4.19)$$

$$glm = K - 1, \quad (4.20)$$

donde  $K$  es el número de grupos que estamos comparando.

$$glr = N - K, \quad (4.21)$$

donde  $N$  es el número total de sujetos del estudio.

$$glt = N - 1 \quad (4.22)$$

$$M = \frac{SS_M}{glm} \quad (4.23)$$

$$R = \frac{SS_R}{glr} \quad (4.24)$$

$$F = \frac{M}{R} \quad (4.25)$$

A partir del valor  $F$ , de los grados de libertad  $glm$  y  $glr$ , y de la distribución  $F$  de Fisher se obtiene un  $p$ -valor concreto. Si dicho  $p$ -valor es inferior al umbral de significación,  $\alpha$ , que se haya escogido (en este TFM se ha tomado  $\alpha = 0.05$ ) indicará que se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  en favor de  $H_a$ , es decir existen diferencias estadísticamente significativas entre al menos dos de las distribuciones comparadas.

### 5.5.2 Coeficiente de correlación de Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson cuantifica el grado de relación lineal de dos variables cuantitativas. El coeficiente de correlación de Pearson, se define según la siguiente fórmula (Pearson, 1895):

$$r_{X,Y} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E\{(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)\}}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (4.26)$$

donde  $\sigma_X$  y  $\sigma_Y$  son las desviaciones típicas de  $X$  e  $Y$ ,  $\sigma_{XY}$  es la covarianza de  $X$  con  $Y$  y  $\mu_X$  y  $\mu_Y$  representan la media de  $X$  e  $Y$ .

% de datos normales		
Grupo	Nivel de sensor	Nivel de fuente
Control	100 %	97.14 %
DCL	97.14 %	97.14 %
EA	68.57 %	77.14 %
Media	88.57 %	90.48 %

Tabla 10. Resultados del test de Lilliefors para datos normales aplicado en los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente tras llevar a cabo una transformación logarítmica.

<b>Fuente de variación</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Cuadrado medio</b>	<b>F-valor</b>
<b>Inter-grupo</b>	$SS_M$	glm	M	F
<b>Intra-grupo</b>	$SS_R$	glr	R	
<b>Total</b>	$SS_T$	gl <sub>t</sub>		

Tabla 11. Tabla de ANOVA.

En este TFM se empleó tanto el coeficiente  $r$  como el coeficiente  $r^2$  para analizar el grado de correlación entre las medidas de potencia relativa a nivel de fuente y a nivel de sensor.

Para representar el grado de correlación de dos variables se empleó diagramas de dispersión. Estos permiten estudiar las relaciones entre dos conjuntos asociados de datos que aparecen en pares. En este caso los pares de datos que se analizaron fueron la potencia relativa (por banda y por ROI) a nivel de fuente y a nivel de sensor.

# CAPÍTULO 6

---

## RESULTADOS

6.1	Introducción .....	63
6.2	Resultados a nivel de sensor .....	63
6.3	Resultados a nivel de fuentes cerebrales.....	64
6.3.1	Resultados del análisis en el dominio de la frecuencia.....	64
6.3.2	Resultados del análisis en el dominio temporal.....	68
6.3	Comparación entre los resultados a nivel de sensor y a nivel de fuente.....	80



## 6.1 Introducción

Tras introducir los métodos empleados para calcular los distintos parámetros que se han calculado en este TFM, en este capítulo se muestran los resultados divididos en tres grandes apartados. El primero de ellos resume los resultados obtenidos a nivel de sensor, presentando la potencia relativa por ROI y por banda de frecuencia. En el segundo apartado se muestran los resultados obtenidos en el análisis a nivel de fuentes cerebrales. Inicialmente, se estudian los patrones de activación en el dominio temporal. Tras ello, se analiza la potencia relativa de manera análoga a lo hecho a nivel de sensor. En el tercer y último apartado se comparan la RP obtenida a nivel de sensor y a nivel de fuente.

## 6.2 Resultados a nivel de sensor

Se ha comenzado realizando un análisis de la RP a nivel de sensor. El resultado de este análisis se puede observar en la Figura 16. En dicha figura se observa que en todas las ROI existe una mayor potencia relativa en frecuencias bajas que en altas, especialmente en las bandas delta, zeta y alfa 1. También se aprecia una lentificación general de los ritmos de los pacientes con demencia debida a EA, y en menor medida de los pacientes con DCL por EA. Las ROI frontal, parietal y temporal aparecen diferencias significativas en zeta ( $p$ -valor de 0.023, 0.016 y 0.034 respectivamente empleando ANOVA).

En la Tabla 12 tenemos los resultados de aplicar los test “*post-hoc*” mediante los cuales se compara la RP entre grupos dos a dos. Al comparar controles frente a enfermos con DCL por EA, solo se obtienen diferencias significativas en la banda zeta de la ROI frontal, parietal y temporal. Por otro lado, al comparar pacientes con DCL por EA con enfermos con demencia debida a EA, se obtienen diferencias significativas en: las bandas delta, zeta, alfa 1 y beta 1 de la ROI frontal; las bandas delta, zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2 de la ROI central; las bandas delta, alfa 1 y alfa 2 de la ROI parietal; las bandas delta, zeta, alfa 1, alfa 2 y beta 1 de la ROI temporal; y las bandas delta, zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1, y beta 1 de la ROI occipital. Por último, al contrastar controles frente a enfermos con demencia debida a EA se obtienen diferencias significativas en: todas las bandas de la ROI frontal; las bandas zeta, alfa 1, alfa2, beta 1 y beta 2 de la ROI central; las bandas zeta, alfa 1, alfa2, beta 1 y beta 2 de la ROI parietal y todas las bandas de las ROI temporal y occipital.

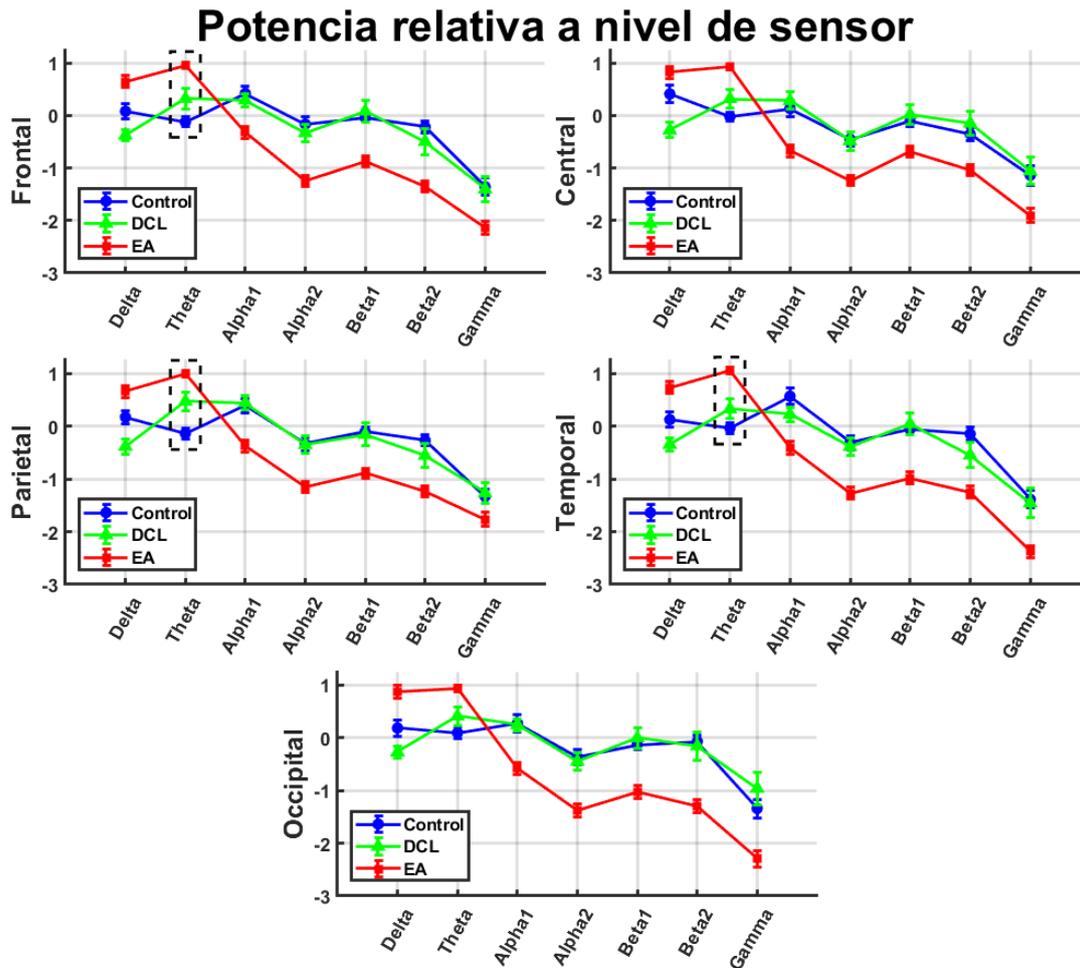


Figura 16. Valores medianos y desviación estándar del logaritmo de la potencia relativa por ROI y por banda a nivel de sensor. Aparecen remarcadas los puntos donde existen diferencias significativas entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA

### 6.3 Resultados a nivel de fuentes cerebrales

En la primera parte de este apartado se analiza la RP por bandas. Tras ello, en la segunda parte, se analizan los patrones de activación promediados en tiempo, para tratar de identificar la DMN.

#### 6.3.1 Resultados del análisis en el dominio de la frecuencia

Se analiza la RP a nivel de fuente de manera análoga a lo hecho a nivel de sensor. Para ello se ha empleado la función “*Cross Spectra*” de “*Loreta-Key*”, tal y como se ha descrito en el capítulo de métodos, empleando el método de “*Single voxel at ROI centroid*”. Se puede observar el resultado final de este análisis en la Figura 17.

Frontal							
	Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL	1	<b>0.023</b>	1	0.399	1	0.522	1
DCL vs EA	<b>0.002</b>	<b>0.022</b>	<b>0.011</b>	0.056	<b>0.008</b>	0.066	0.338
C vs EA	<b>0.014</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.008</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.031</b>
Central							
	Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL	0.314	0.148	1	1	1	1	1
DCL vs EA	<b>0.004</b>	<b>0.016</b>	<b>0.015</b>	<b>0.021</b>	<b>0.015</b>	<b>0.041</b>	0.393
C vs EA	0.497	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.023</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.094
Parietal							
	Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL	0.073	<b>0.016</b>	1	0.586	1	0.312	1
DCL vs EA	<b>&lt;0.001</b>	0.188	<b>0.003</b>	<b>0.026</b>	0.065	0.619	1
C vs EA	0.201	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.207
Temporal							
	Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL	1	<b>0.034</b>	1	1	1	0.405	1
DCL vs EA	<b>0.007</b>	<b>0.018</b>	<b>0.027</b>	<b>0.045</b>	<b>0.004</b>	0.051	0.265
C vs EA	<b>0.032</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
Occipital							
	Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL	0.882	0.070	1	1	1	0.741	1
DCL vs EA	<b>0.002</b>	<b>0.050</b>	<b>0.010</b>	<b>0.039</b>	<b>0.004</b>	<b>0.022</b>	0.135
C vs EA	<b>0.039</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.016</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.0161</b>

Tabla 12. *P*-valores resultantes de aplicar los test ANOVA “*post-hoc*” a nivel de sensor en cada ROI. Los valores marcados en negrita indican que en esa comparación se han encontrado diferencias significativas ( $\alpha = 0.05$ ).

En dicha figura se observa que en todas las ROI existe una mayor potencia relativa en frecuencias bajas que en altas, especialmente en las bandas delta, zeta y alfa 1. De manera análoga a lo observado en el análisis a nivel de sensor, se aprecia una

lenticación general de los ritmos de los pacientes con demencia debida a EA, y en menor medida de los pacientes con DCL por EA. Todas las ROI presentan diferencias significativas entre sujetos de control y pacientes de DCL en la banda zeta (ROI frontal  $p$ -valor = 0.016; ROI central  $p$ -valor = 0.012; ROI parietal  $p$ -valor = 0.003; ROI temporal  $p$ -valor = 0.014 y ROI occipital  $p$ -valor = 0.016 empleando ANOVA). Además, las ROI frontal, parietal, temporal y occipital también presentan diferencias estadísticamente significativas en beta 2.

En la Tabla 13 tenemos los resultados de aplicar los test “post-hoc” mediante los cuales se compara la RP a nivel de fuente entre grupos dos a dos. Al comparar controles frente a enfermos con DCL por EA solo se obtienen diferencias significativas en la banda zeta en todas las ROI. Por otro lado, al comparar enfermos con DCL por EA con pacientes con demencia debida a EA, se obtienen diferencias significativas en: las bandas delta, alfa 1, beta 1 y beta 2 de la ROI frontal; las bandas delta y alfa 1 de las ROI central y parietal; las bandas delta, alfa 1, alfa 2 y beta 1 de la ROI temporal; y las bandas delta, alfa 1 y beta 1 de la ROI occipital. Por último, al comparar controles frente a enfermos con demencia debida a EA se obtienen diferencias significativas en las bandas zeta, alfa 1, alfa2, beta 1 y beta 2 de todas las ROI; en la banda delta en las ROI frontal y parietal y en la banda gamma en las ROI frontal y occipital.

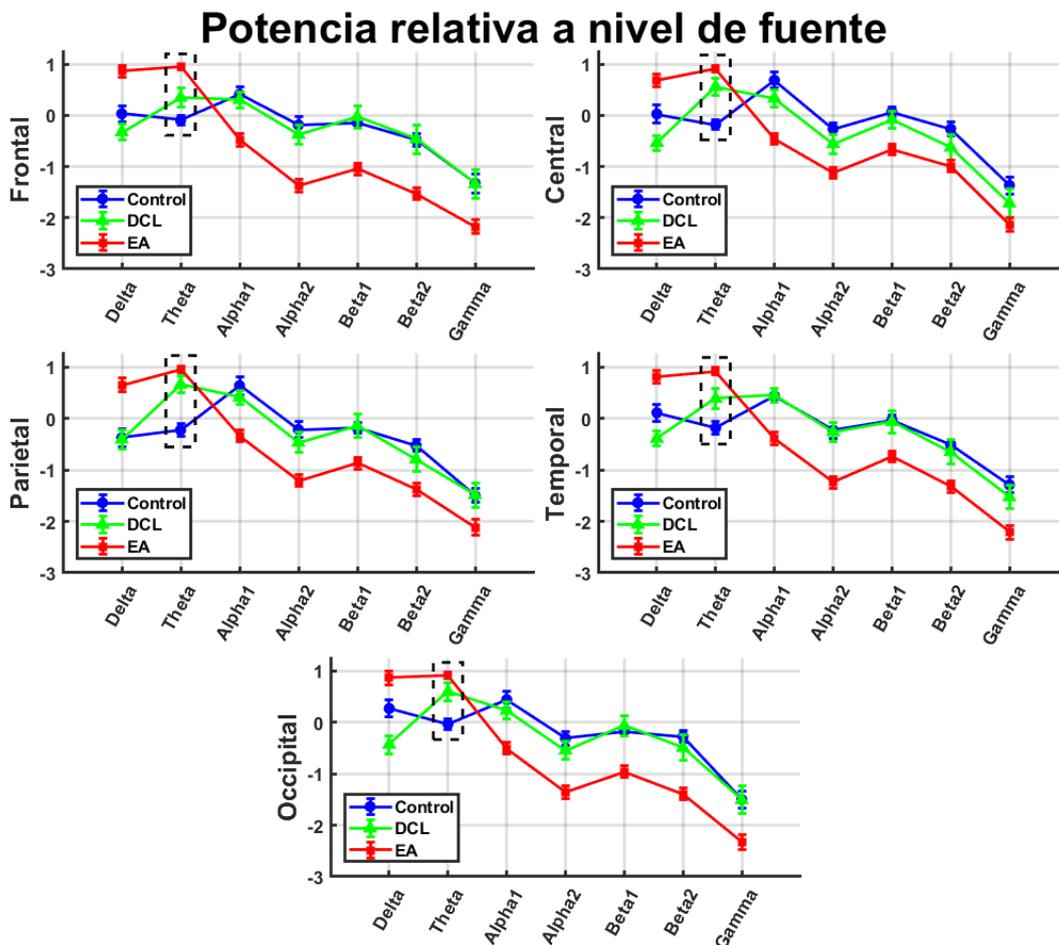


Figura 17. Mediana y desviación estándar del logaritmo de la potencia relativa por ROI y por banda a nivel de fuente. Aparecen remarcadas los puntos donde existen diferencias significativas entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA.

		Frontal						
		Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL		1	<b>0.016</b>	1	0.0334	1	1	1
DCL vs EA		<b>0.003</b>	0.058	<b>0.026</b>	0.088	<b>0.012</b>	<b>0.027</b>	0.201
C vs EA		<b>0.019</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.048</b>
		Central						
		Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL		1	<b>0.012</b>	1	1	1	1	1
DCL vs EA		<b>0.005</b>	0.094	<b>0.008</b>	0.088	0.085	0.635	1
C vs EA		0.060	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	0.352
		Parietal						
		Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL		1	<b>0.003</b>	1	0.256	1	0.508	1
DCL vs EA		<b>0.011</b>	0.504	<b>0.003</b>	0.122	0.154	0.966	1
C vs EA		<b>0.033</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	0.467
		Temporal						
		Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL		1	<b>0.014</b>	1	0.670	1	0.356	1
DCL vs EA		<b>0.006</b>	0.255	<b>0.017</b>	<b>0.036</b>	<b>0.008</b>	0.618	1
C vs EA		0.058	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.078
		Occipital						
		Delta	Zeta	Alfa 1	Alfa 2	Beta 1	Beta 2	Gamma
C vs DCL		0.464	<b>0.016</b>	1	0.701	1	0.521	1
DCL vs EA		<b>0.003</b>	0.216	<b>0.014</b>	0.052	<b>0.009</b>	0.078	0.395
C vs EA		0.096	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.006</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.020</b>

Tabla 13. *P*-valores resultantes de aplicar los test ANOVA “*post-hoc*” a nivel de fuente en cada ROI. Los valores marcados en negrita indican que en esa comparación se han encontrado diferencias significativas ( $\alpha = 0.05$ ).

### 6.3.2 Resultados del análisis en el dominio temporal

En este apartado se presentan los patrones de activación en tiempo para los diferentes grupos. Para ello se han tomado las señales de 5 s promediadas con las que se trabaja y se han transformado en *z-scores* para normalizarlas (Ruiz-Gómez *et al.*, 2018). Seguidamente, se ha aplicado sLORETA sobre cada una de ellas para posteriormente promediar en tiempo la señal de cada sujeto. De esta manera tendríamos un único valor por vóxel por sujeto. El paso consiste en promediar los valores de las activaciones entre todos los sujetos de un grupo, para obtener un único valor por vóxel por grupo que nos dará el patrón de activación promedio de ese grupo en el estado de reposo.

A continuación, se muestran los patrones de activación promedio en toda la banda de interés para los tres grupos del estudio. En la Figura 18 vemos el patrón de activación para los sujetos de control, en la Figura 19 para los pacientes con DCL por EA y en la Figura 20 para los pacientes con demencia debida a EA. Tanto los sujetos de control, como los pacientes con DCL por EA y los pacientes con demencia debida a EA presentan un patrón de activación promedio muy similar. En todos ellos se aparece una activación concordante con la DMN. Se aprecia la potencia de activación concentrada en las zonas frontal, parieto-occipital y temporal derecha, faltando tan solo una activación de la zona temporal izquierda para que esta activación concuerde totalmente con el patrón de la DMN (Zhu *et al.*, 2013) Para poder ver mejor las diferencias que hay en los patrones de activación entre grupos, se han comparado los valores de dichos patrones empleando el paquete “Statistics” de “Loreta-Key”. De esta manera, las zonas con una mayor activación en el primer grupo de la comparación adoptarán valores de activación positivos y las que tengan una mayor activación en el segundo grupo adoptarán valores negativos. A la hora de seleccionar un *t*-crítico, el cual es el valor umbral a partir del cual los valores comienzan a ser significativos, se ha decidido emplear un test de dos colas, pues no tenemos información *a priori* que nos permita emplear test de una cola. Se ha escogido un umbral de significación  $\alpha = 0.05$ . La Figura 21 muestra la comparación entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA. La Figura 22 muestra la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA.

Al comparar el grupo de sujetos de control con el de pacientes con DCL por EA, se ve un grupo de vóxel en la zona occipito-temporal izquierda donde los sujetos de control presentan una mayor activación estadísticamente significativa. Además, en la zona central izquierda se aprecia una tendencia que indica que los sujetos de control presentan también una mayor activación en esa zona. Por otro lado, al comparar controles y pacientes con demencia debida a EA, se aprecia de nuevo una diferencia significativa con mayor activación de los controles en la zona occipito-temporal izquierda. También hay diferencias significativas, esta vez con mayor activación de los pacientes con demencia debida a EA en la zona frontal. Además, se aprecian en las zonas central izquierda y occipital derecha tendencias que indican que existe una mayor activación en los sujetos de control que en los pacientes con demencia debida a EA.

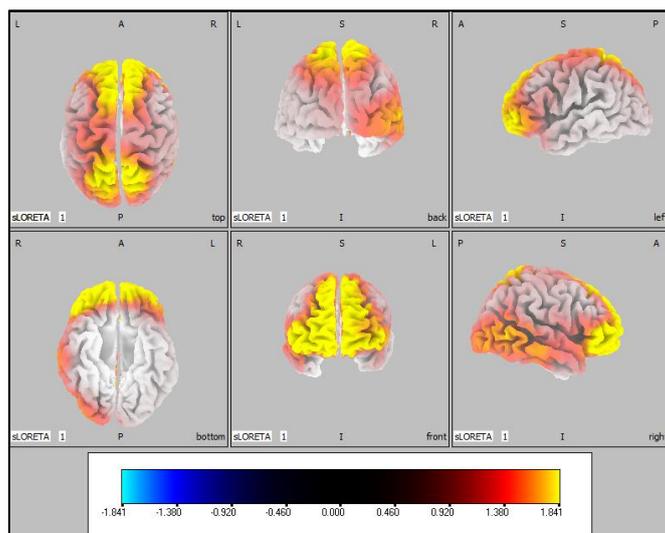


Figura 18. Patrón de activación promedio para el grupo de sujetos de control.

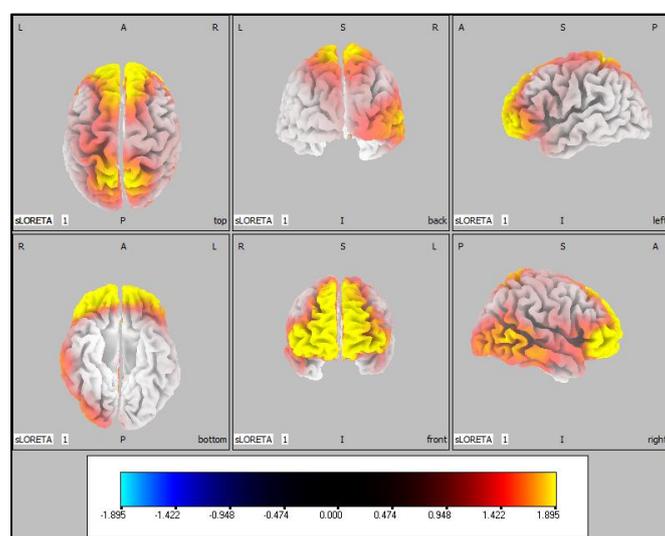


Figura 19. Patrón de activación promedio para el grupo de pacientes con DCL por EA.

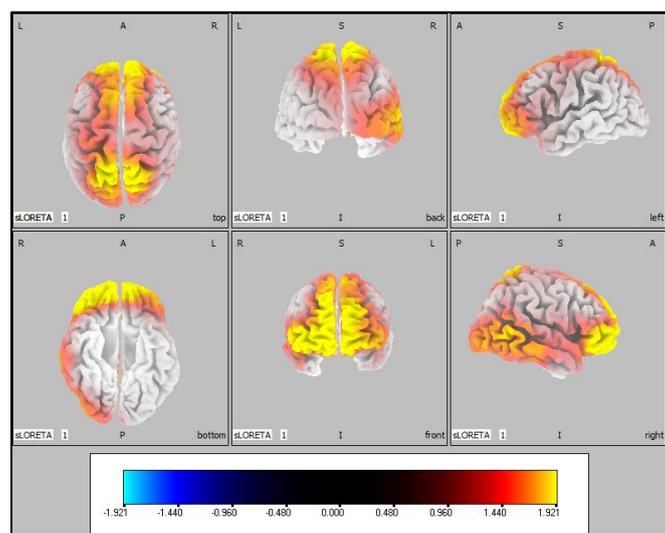


Figura 20. Patrón de activación promedio para el grupo de pacientes con demencia debida a EA.

El siguiente paso consistió en evaluar los patrones de activación por bandas. Para ello, se aplicó sLORETA sobre las señales filtradas que se obtuvieron al calcular la RP a nivel de sensor. Con las señales filtradas y proyectadas a nivel de fuente, se promedió del mismo modo que se ha hecho con las señales sin filtrar. Se agrupó en la misma figura los patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior). En la Figura 23 vemos los patrones de activación en la banda delta, en la Figura 24 los de la banda zeta, en la Figura 25 los de la banda alfa 1, en la Figura 26 los de la banda alfa 2, en la Figura 27 los de la banda beta 1, en la Figura 28 los de la banda beta 2 y en la Figura 29 los de la banda gamma.

En la banda delta se aprecia para los tres grupos (controles, pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA) una activación en las zonas occipital, parieto-occipital y temporal. Además, los pacientes con demencia debida a EA también presentan activación en la zona central. En la banda zeta los controles presentan activación solo en la zona occipital, mientras que en los pacientes con demencia debida a EA y con DCL por EA se observa una activación en las zonas occipital, parieto-occipital, central y temporal. Por su parte, en alfa 1 hay activación en la zona occipital, parieto-occipital, central y temporal en los grupos de controles y pacientes con DCL por EA. Los pacientes con demencia debida a EA solo presentan activación en la zona occipital. En alfa 2 en los sujetos de control se aprecia una activación en las zonas occipital, parieto-occipital, central y temporal. Los pacientes con DCL por EA presentan activación en las zonas occipital y temporal mientras que los pacientes con demencia debida a EA solo presentan activación en la zona occipital. En la banda beta 1 existe activación en las zonas occipital, parieto-occipital, central y temporal para los grupos de sujetos de control y de pacientes con DCL por EA. Por su parte los pacientes con demencia debida a EA solo presentan activación en la zona occipital. En beta 2 los sujetos de control presentan activación en las zonas occipital, parietal y frontocentral. Los pacientes con DCL por EA presentan activación en las zonas occipital, parietal y central, mientras que para los pacientes con demencia debida a EA se observa activación en las zonas central y occipital. Finalmente, en gamma se aprecia activación en las zonas frontal, central y parietal en sujetos de control y en pacientes con DCL por EA. Para los pacientes con demencia debida a EA se observa activación en las zonas parietal y frontocentral.

Para acabar el análisis de las fuentes en el dominio temporal, se compararon los patrones de activación filtrados de los diferentes grupos dos a dos. Por simplicidad no se han realizado todas las comparaciones posibles, sino solo se aquellas que presentaban alguna diferencia significativa de acuerdo a los resultados de la Tabla 13. Por ello, las comparaciones realizadas son las siguientes:

- **Control vs DCL.** Se analizaron las diferencias en la banda delta. Los resultados de esta comparación se observan en la Figura 31.

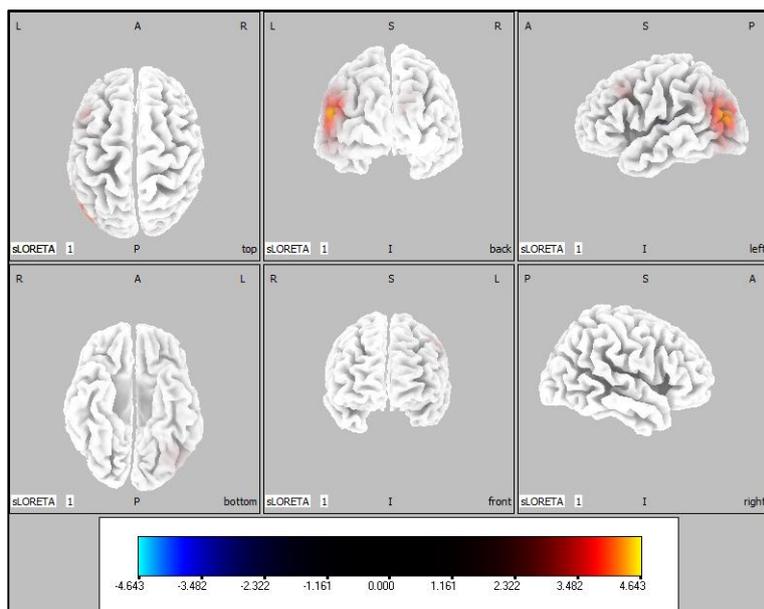


Figura 21. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA,  $t$ -crítico = 4.643

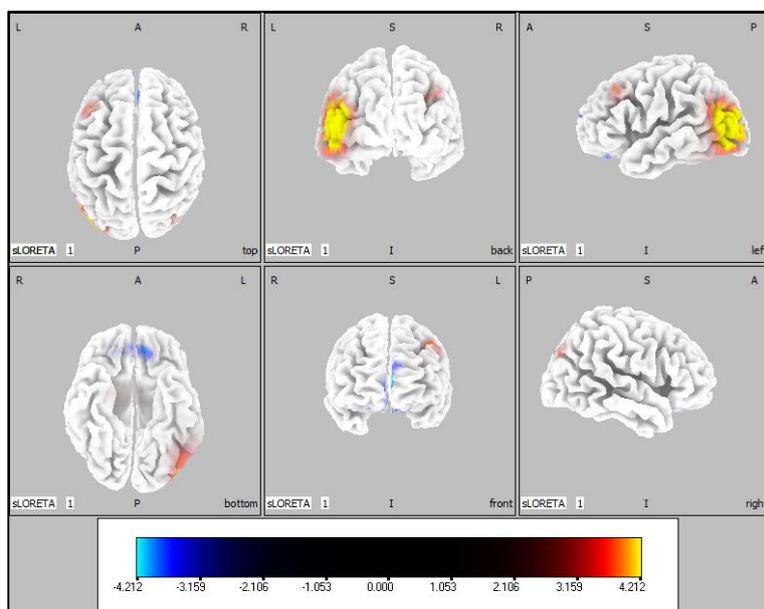


Figura 22. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA,  $t$ -crítico = 4.212

- **DCL vs EA.** Se analizaron las diferencias en las bandas delta, alfa 1 y beta 1, que se pueden ver en la Figura 31, la Figura 32 y la Figura 33, respectivamente.
- **C vs EA.** Se analizaron las diferencias en las bandas zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2, que se muestran en la Figura 34 para zeta, en la Figura 35 para alfa 1, en la Figura 36 para alfa 2, en la Figura 37 para beta 1 y en la Figura 38 para beta 2.

En este caso se han empleado test de una cola, pues contamos con información a priori en la Figura 17. En función de qué grupo tenga mayor RP en cada banda en dicha figura, se decidió hacia dónde orientar la cola del test estadístico que se va a utilizar.

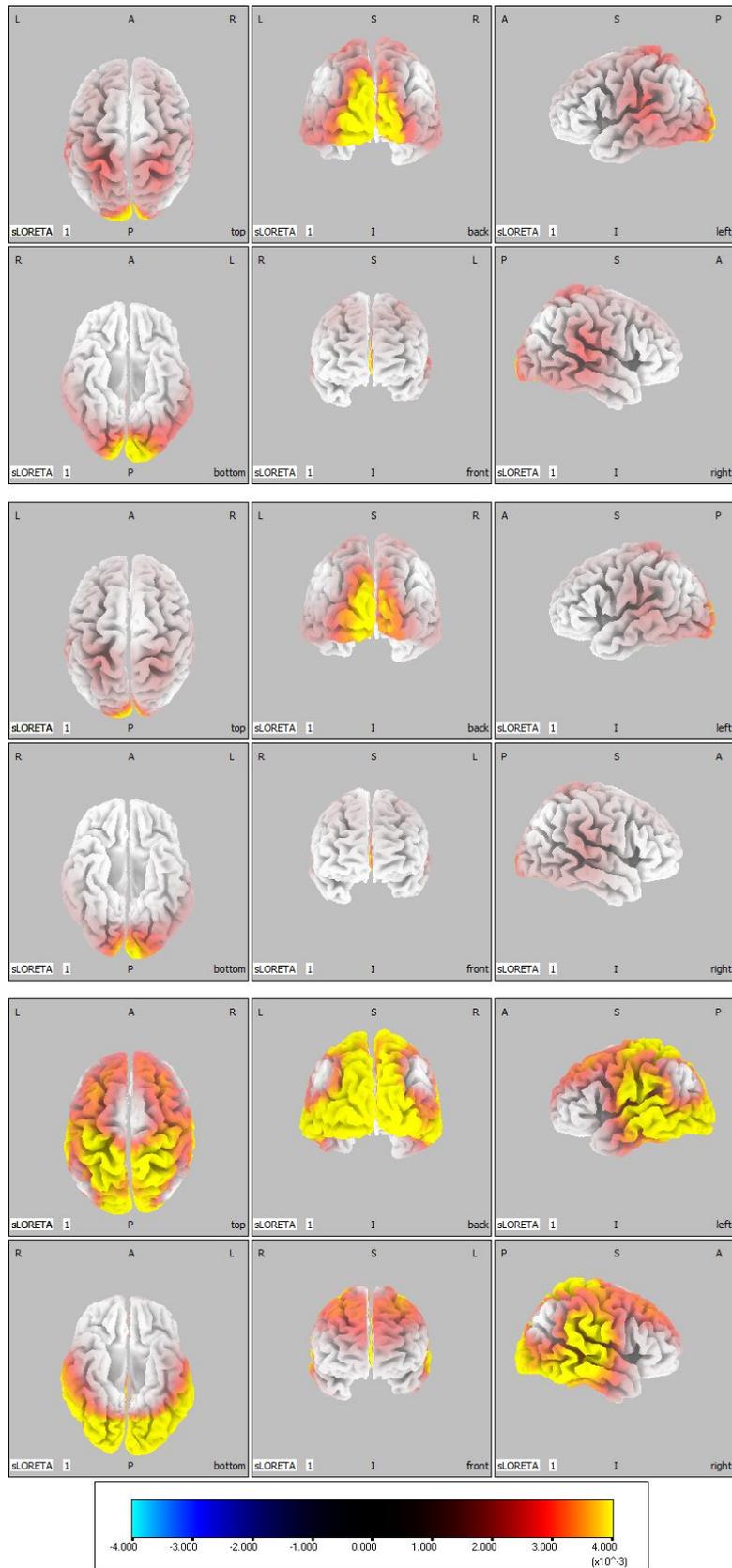


Figura 23. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda delta.

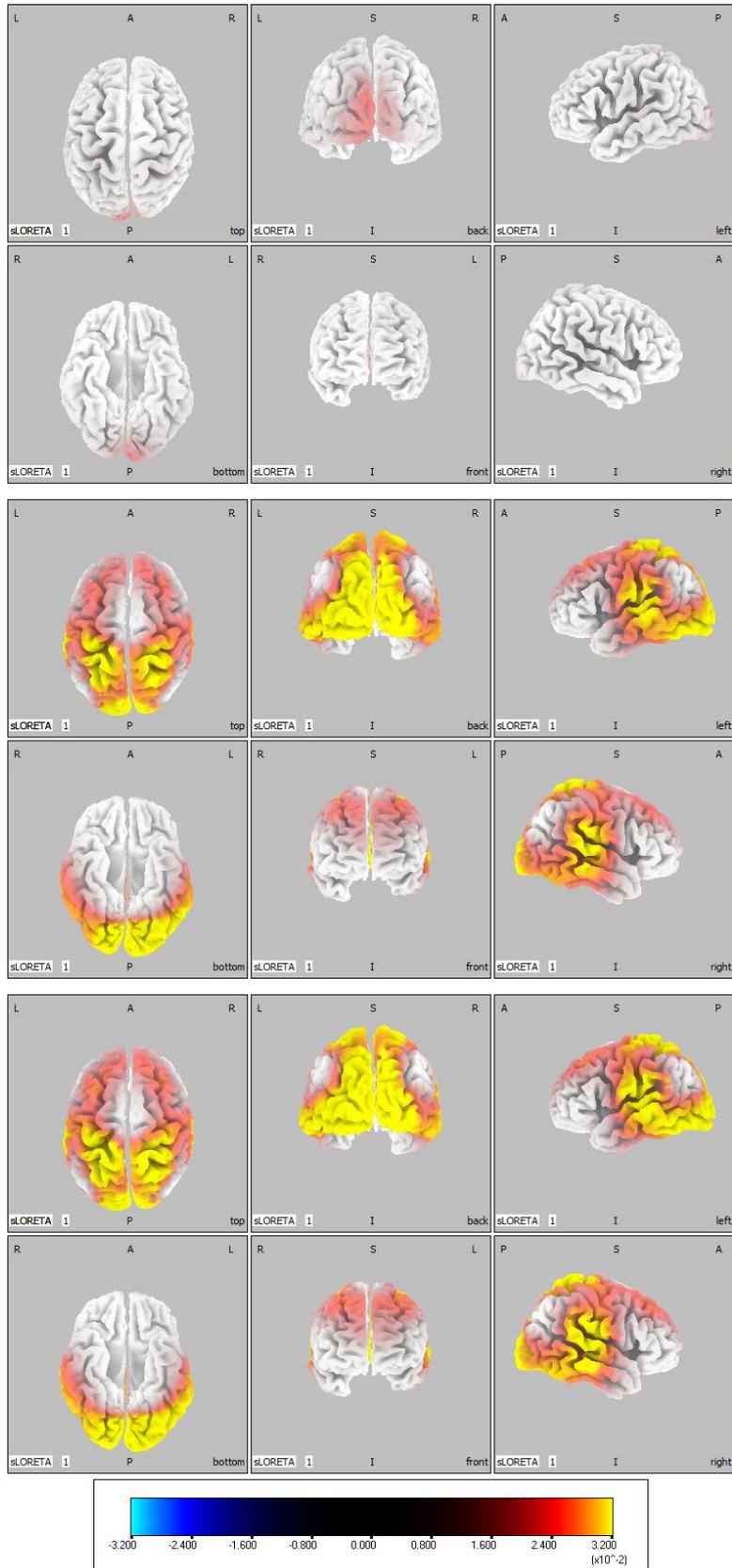


Figura 24. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda zeta.

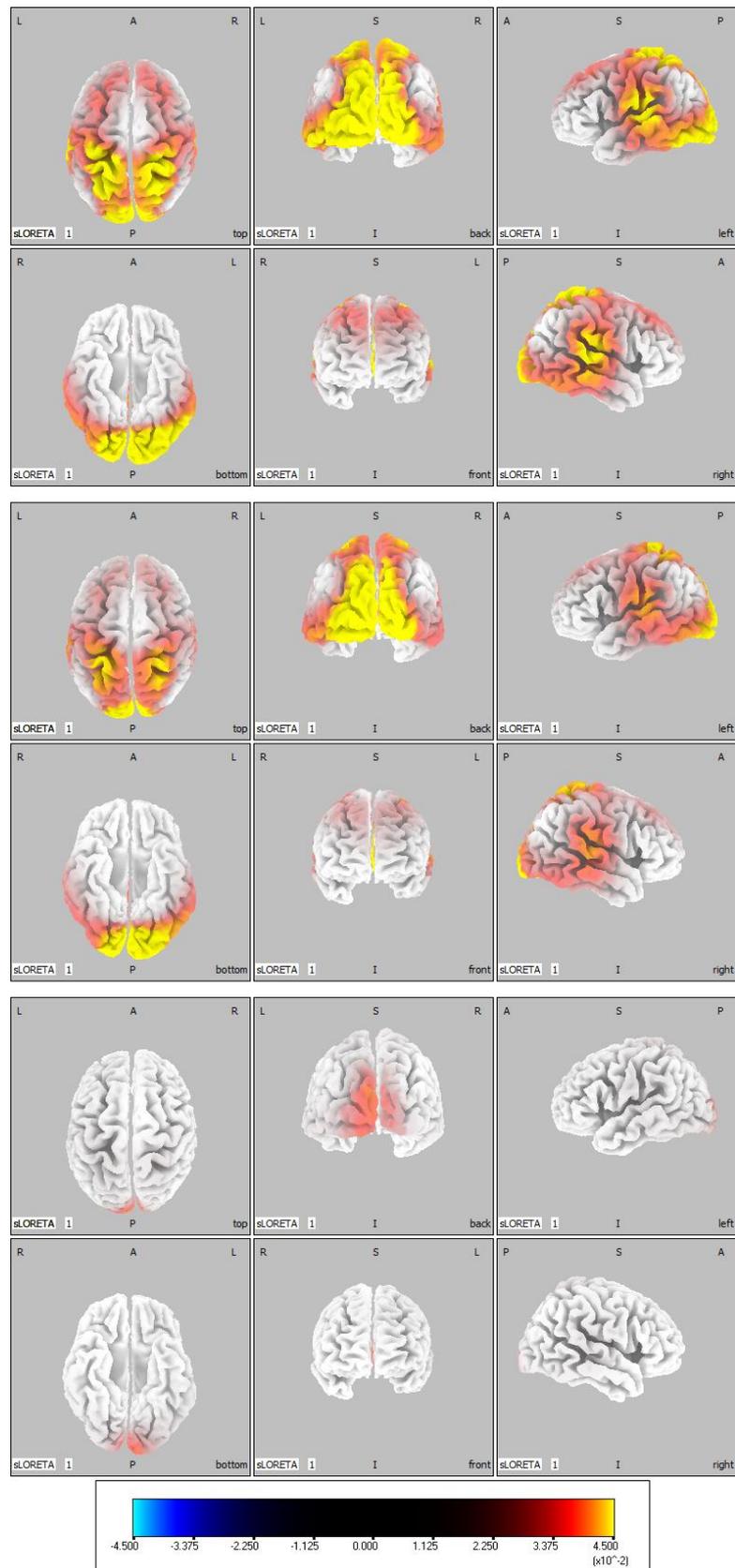


Figura 25. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda alfa 1.

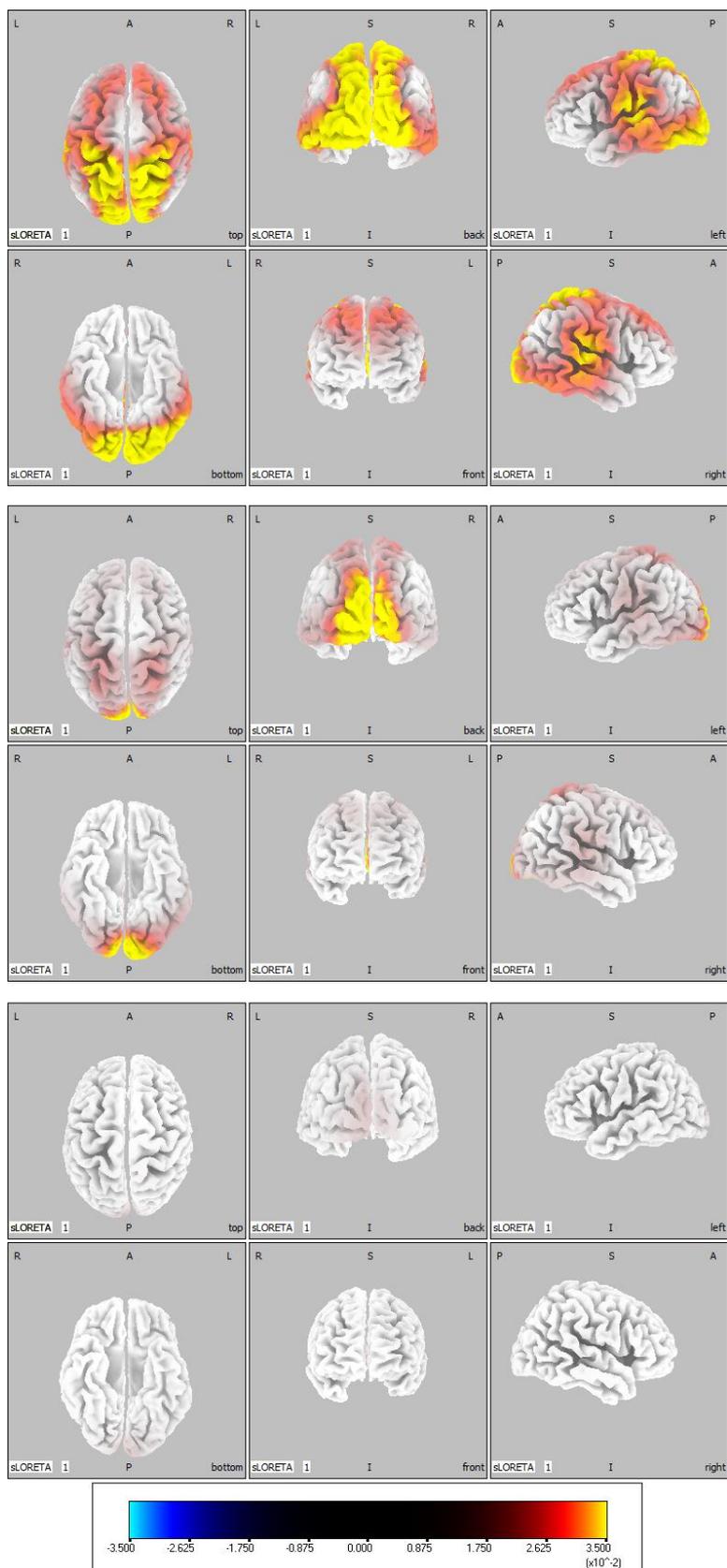


Figura 26. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda alfa 2.

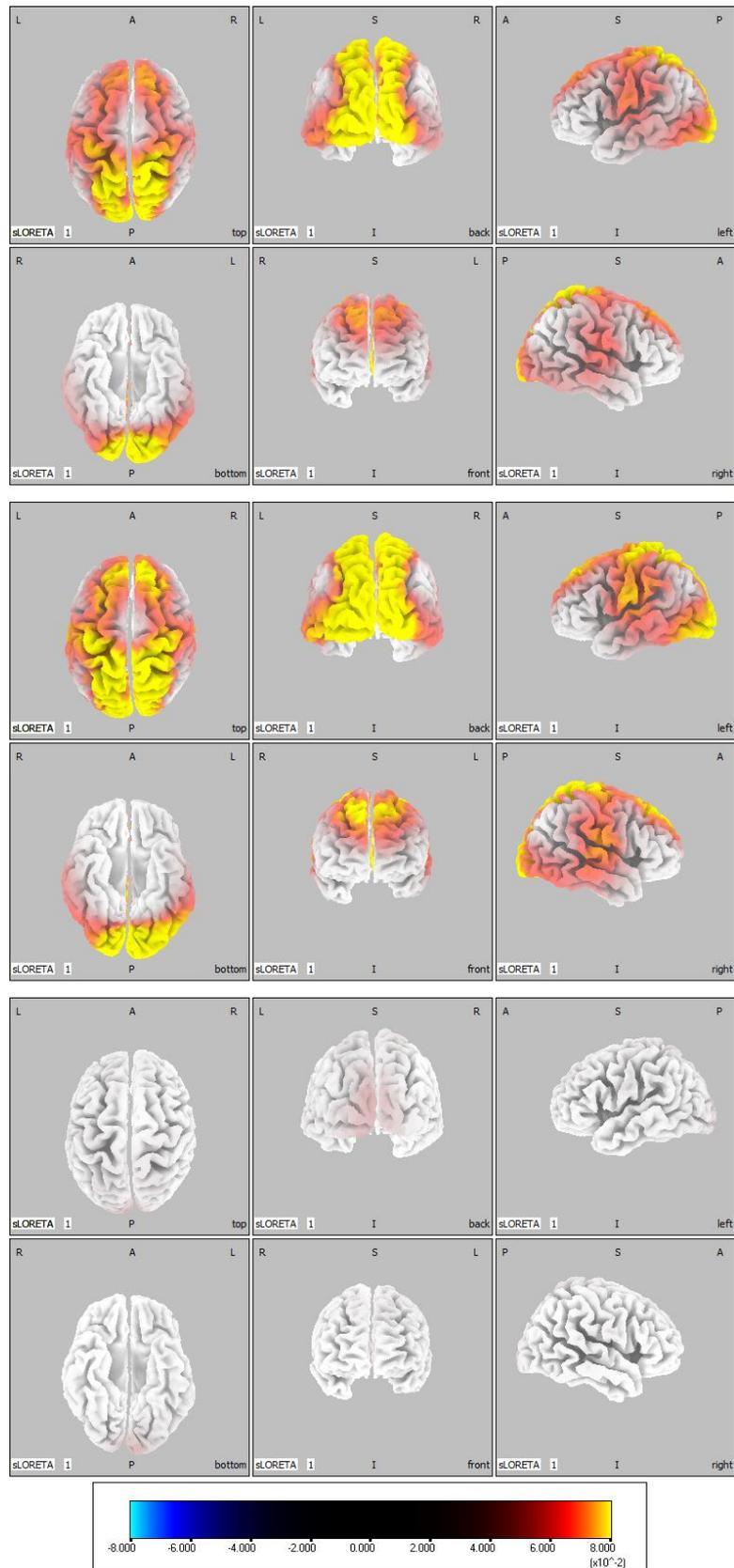


Figura 27. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda beta 1.

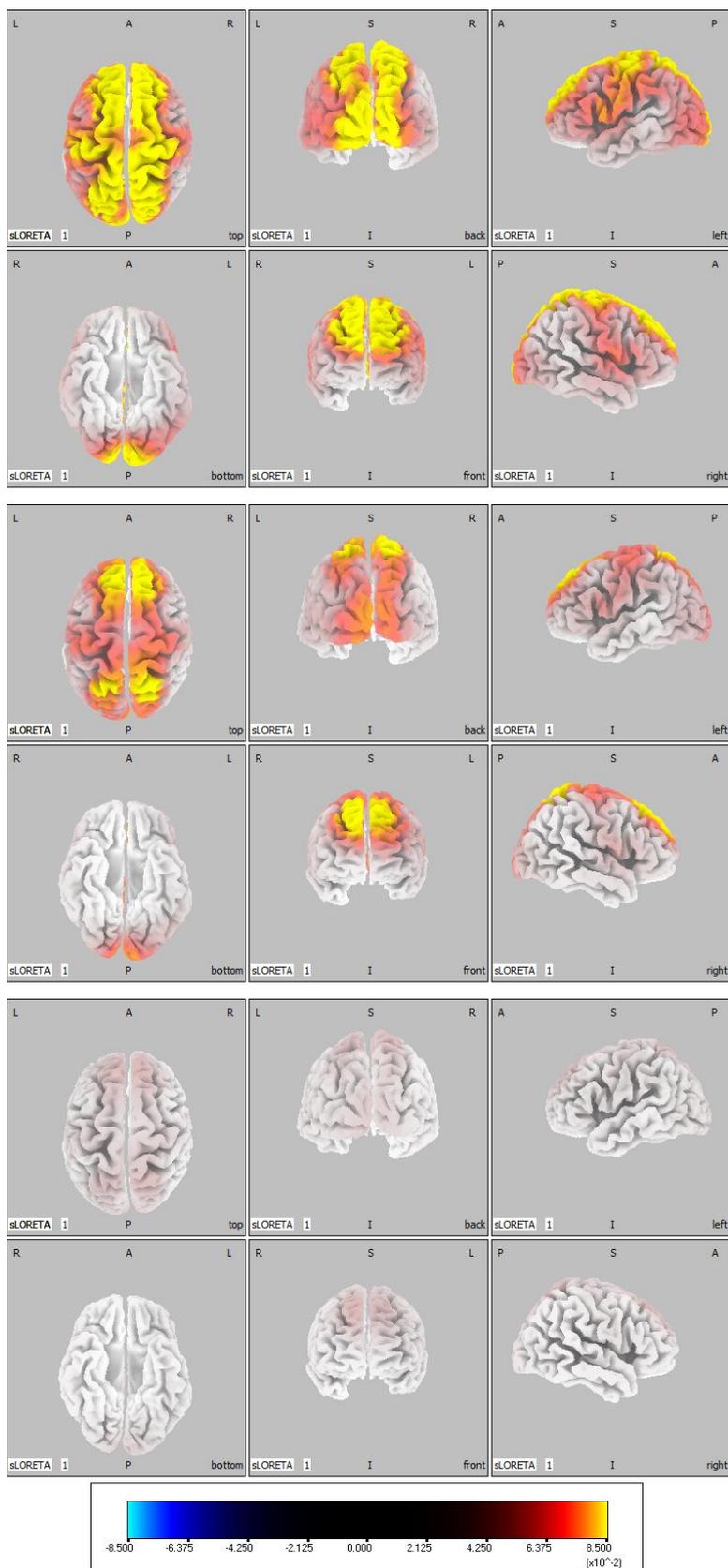


Figura 28. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda beta 2.

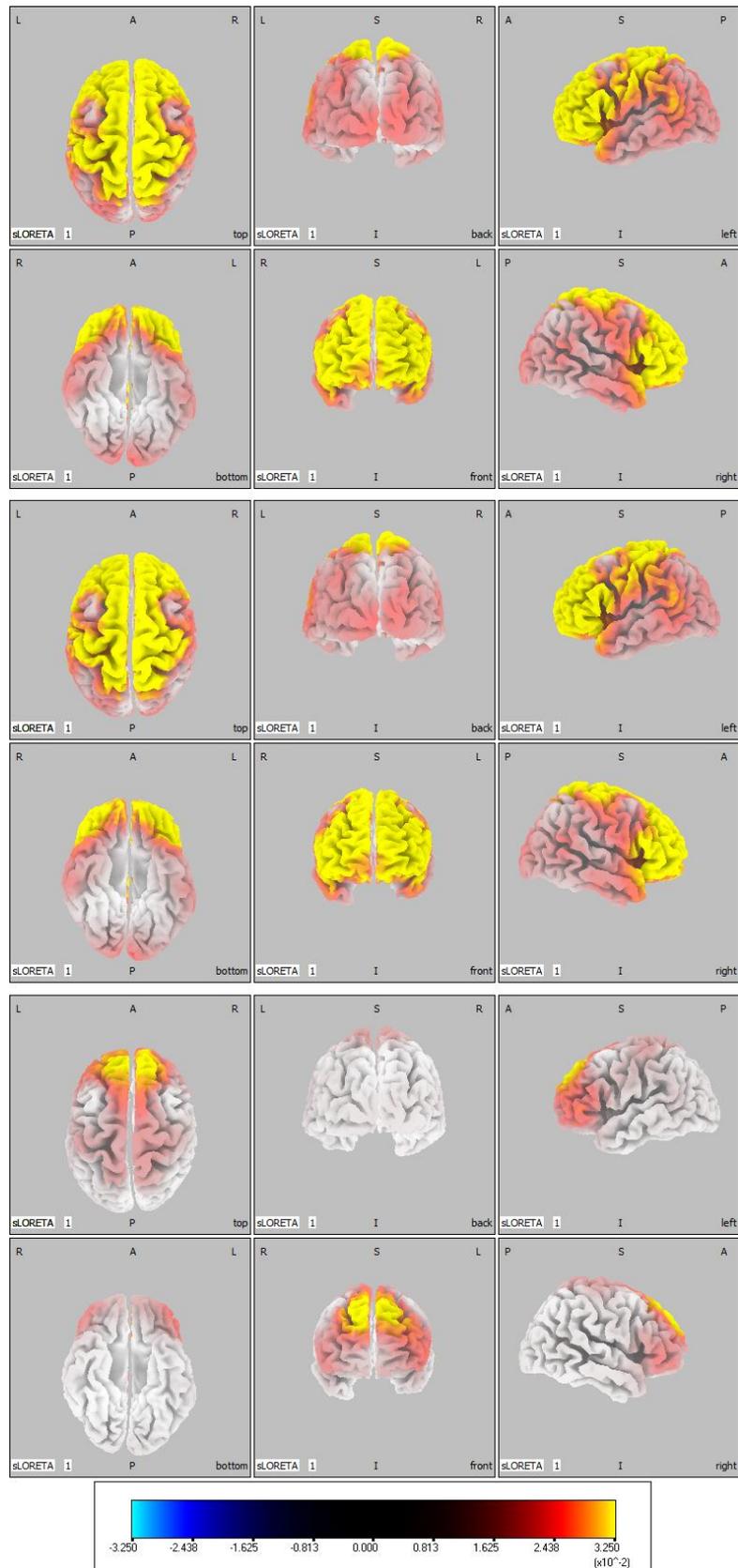


Figura 29. Patrones de activación de los grupos de sujetos de control (parte superior), de pacientes con DCL por EA (parte central) y de pacientes con demencia debida a EA (parte inferior) en la banda gamma.

Podemos hacer esto gracias al hecho de que la tendencia del grupo que tiene mayor RP en cada banda se mantiene constante para todas las ROI. El umbral de significación escogido es  $\alpha = 0.05$  y se empleará el *t*-test del software “*Loreta-Key*”.

Al realizar el análisis se han visto que todos los vóxel en las comparaciones eran significativos ( $p$ -valor  $< 0.05$ ) esto provoca que al poner el *t*-crítico como valor umbral en la barra de color, el resultado sea todos los vóxel del mismo color. Por ello, el valor umbral de la barra de color escogido se adaptará a la figura concreta de modo que se pueda apreciar una distribución no uniforme en la que se aprecie que zonas son más significativas.

En la Figura 30, Figura 31 y Figura 34 se ha tomado como información *a priori* que el primer elemento de la comparación va a tener una activación menor que el segundo, obteniéndose esta información de la Figura 17. En la Figura 32, la Figura 33, la Figura 35, la Figura 36, la Figura 37 y la Figura 38 la hipótesis planteada *a priori* es que el primer elemento de la comparación tiene una activación mayor que el segundo, información que ha sido tomada de nuevo de la Figura 17.

En la Figura 30 se aprecia que los sujetos de control tienen una activación significativamente menor que la de los pacientes con DCL por EA en la banda zeta, especialmente en las zonas occipito-temporal izquierda y derecha y en la frontal inferior. En la Figura 31 se observa que los pacientes con demencia debida a EA tienen una activación mayor que los enfermos con DCL por EA en la banda delta, apareciendo las mayores diferencias en la zona temporal y en la occipital izquierda. En la Figura 32 los pacientes con DCL por EA tienen una activación mayor que la de los pacientes de demencia debida a EA en alfa 1, sobre todo en las zonas occipital y temporal. En la Figura 33 se observa que los pacientes con DCL por EA también tienen una activación mayor que los pacientes de demencia debida a EA en la banda beta1, siendo estas diferencias mayores en las áreas temporales y occipital.

Al comparar sujetos de control con pacientes de demencia debida a EA, vemos en la Figura 34 que estos últimos tienen una activación mayor en la banda zeta, especialmente en las zonas temporales y occipital. En la Figura 35 se ve que esto cambia en la banda alfa 1, pasando a tener una activación mayor los sujetos de control, sobre todo en las ROI frontal inferior y occipito-temporal superior. En la Figura 36 y Figura 37 se aprecia que en la banda alfa 2 y beta 1 respectivamente, los sujetos de control presentan mayor activación que los pacientes de demencia debida a EA, siendo estas diferencias más notables en la zona frontal. Finalmente, en la Figura 38 se aprecia que la activación en los pacientes de demencia debida a EA es significativamente menor que la de los sujetos de control en la banda beta 2, sobre todo en las ROI central y occipital izquierda y parieto-temporal.

### 6.3 Comparación entre los resultados a nivel de sensor y a nivel de fuente

El último apartado del capítulo de resultados se centra en evaluar el grado y tipo de relación entre la RP a nivel de sensor y a nivel de fuente. Para hallar el grado de relación se calculará el coeficiente de correlación de Pearson. Por otro lado, el tipo de relación se obtendrá calculando diagramas de dispersión.

En la Figura 39 podemos ver el coeficiente  $r^2$  para las diferentes bandas de frecuencia en todas las ROI empleadas. En ella se puede ver que las ROI con mayor grado de correlación son la occipital y la frontal, con un  $r^2$  entre 0.9 y 1. La zona parietal para frecuencias bajas tiene un  $r^2$  similar a las anteriores, pero para bandas a partir de alfa 1 su  $r^2$  decae hasta valores entre 0.9 y 0.8. Las ROI central y temporal tienen valores de  $r^2$  que oscilan entre 0.8 y 0.8, excepto para la banda gamma donde caen por debajo de 0.8. Los  $p$ -valores asociados a estos coeficientes  $r^2$  son todos menores que 0.0001, por tanto, se ha decidido no incluirlos por la poca información que contienen.

Las Figuras 42, 43, 44, 45 y 46 muestran los diagramas de dispersión, con su coeficiente  $r^2$ . Cada ROI se muestra en su propia figura donde aparecen siete diagramas de dispersión, uno por banda de frecuencia. Los diagramas de dispersión de la ROI frontal se muestra en la Figura 40. En todas las bandas de frecuencia de esta ROI se aprecia una relación lineal con pendiente positiva entre la RP a nivel de fuente y de sensor. En esta ROI la correlación es muy fuerte para todas las bandas y, en especial, para zeta ( $r^2 = 0.966$ ) y beta 1 ( $r^2 = 0.964$ ). En la Figura 41 se observan los diagramas de dispersión para la ROI central. En ellos existe una relación lineal con pendiente positiva para todas las bandas de frecuencia entre la RP a nivel de fuente y de sensor. zeta ( $r^2 = 0.855$ ) y beta 1 ( $r^2 = 0.868$ ) son las bandas con mayor grado de correlación, mientras que beta 2 ( $r^2 = 0.780$ ) y gamma ( $r^2 = 0.730$ ) son las bandas que menor grado de correlación presentan.

Los diagramas de dispersión correspondientes a la zona parietal se muestran en la Figura 42. En esta ROI la relación entre la RP a nivel de fuente y de sensor también es lineal y de pendiente positiva. La correlación más fuerte se da en la banda zeta ( $r^2 = 0.932$ ). Por otro lado, la banda con una correlación más baja es gamma ( $r^2 = 0.821$ ).

En la Figura 43 se muestran los diagramas de dispersión para la zona temporal. En ella también existe una relación lineal positiva entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para todas las bandas de frecuencia. Las bandas con una correlación mayor son zeta ( $r^2 = 0.879$ ), alfa 1 ( $r^2 = 0.895$ ) y beta 1 ( $r^2 = 0.897$ ), mientras que la banda con menor correlación es gamma con  $r^2 = 0.704$ . Finalmente, los diagramas de dispersión asociados a la ROI occipital se muestran en la Figura 44. Para esta ROI también existe una relación lineal positiva entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor. La zona occipital presenta un grado de correlación elevado para todas sus bandas de frecuencia, especialmente para alfa 2 ( $r^2 = 0.963$ ), beta 1 ( $r^2 = 0.956$ ) y beta 2 ( $r^2 = 0.956$ ).

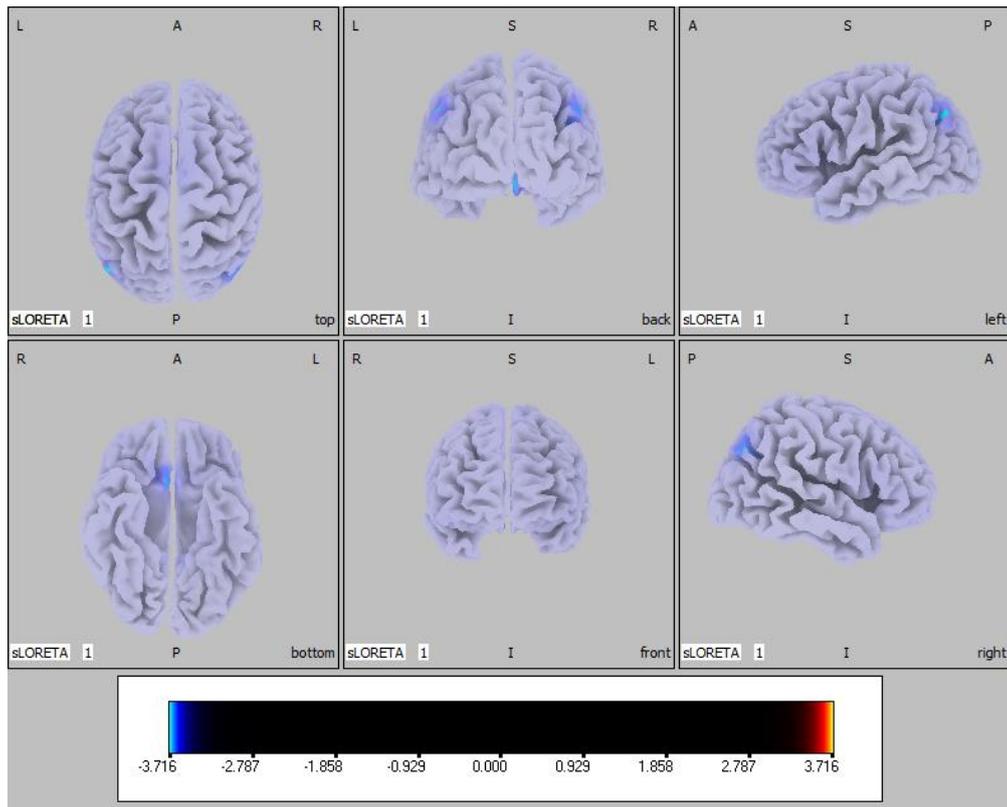


Figura 30. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA en la banda zeta. El  $t$ -crítico en esta comparación es -1.723

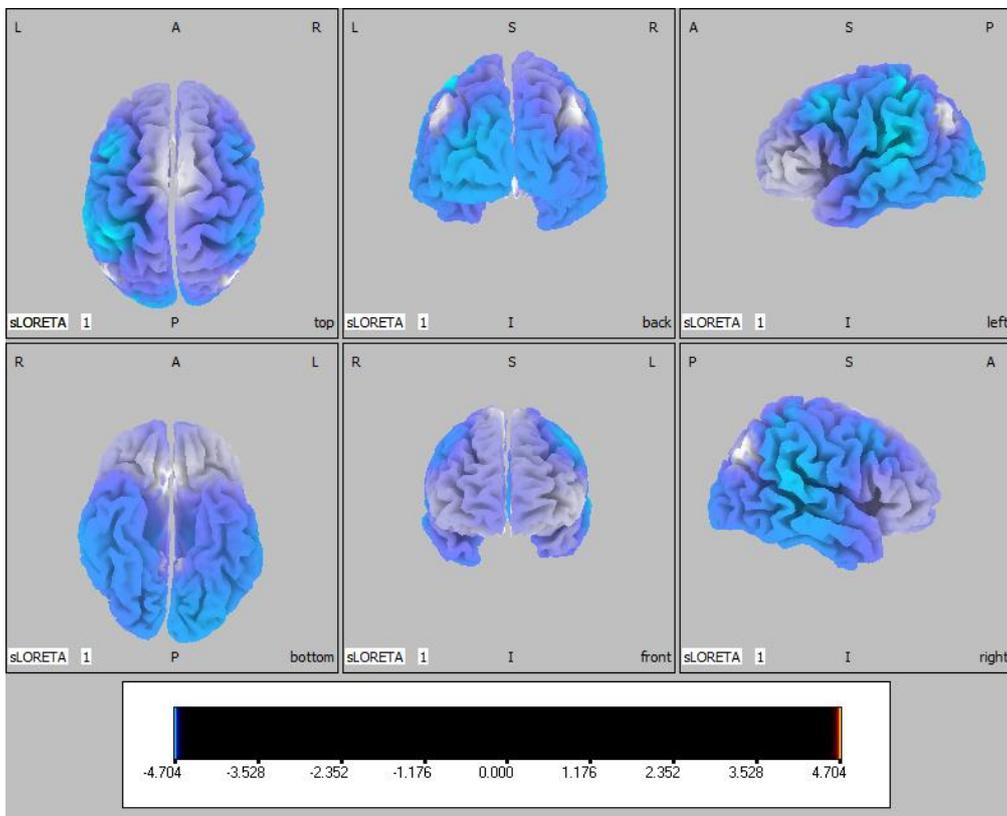


Figura 31. Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda delta. El  $t$ -crítico en esta comparación es -2.031

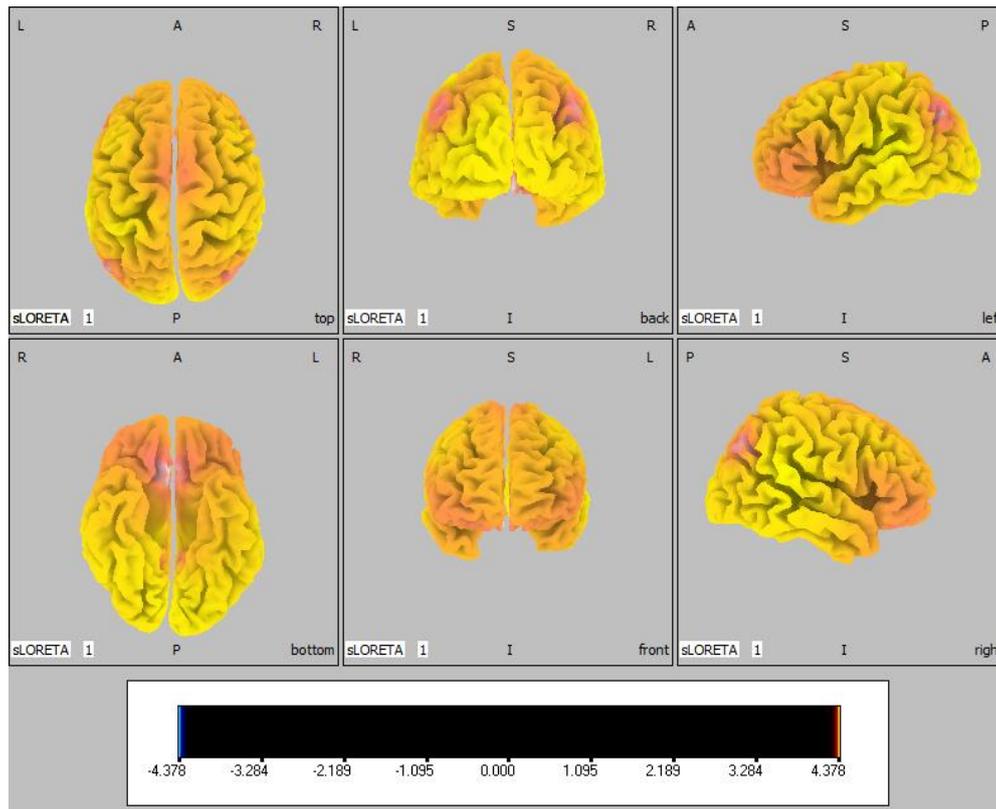


Figura 32. Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 1. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.770

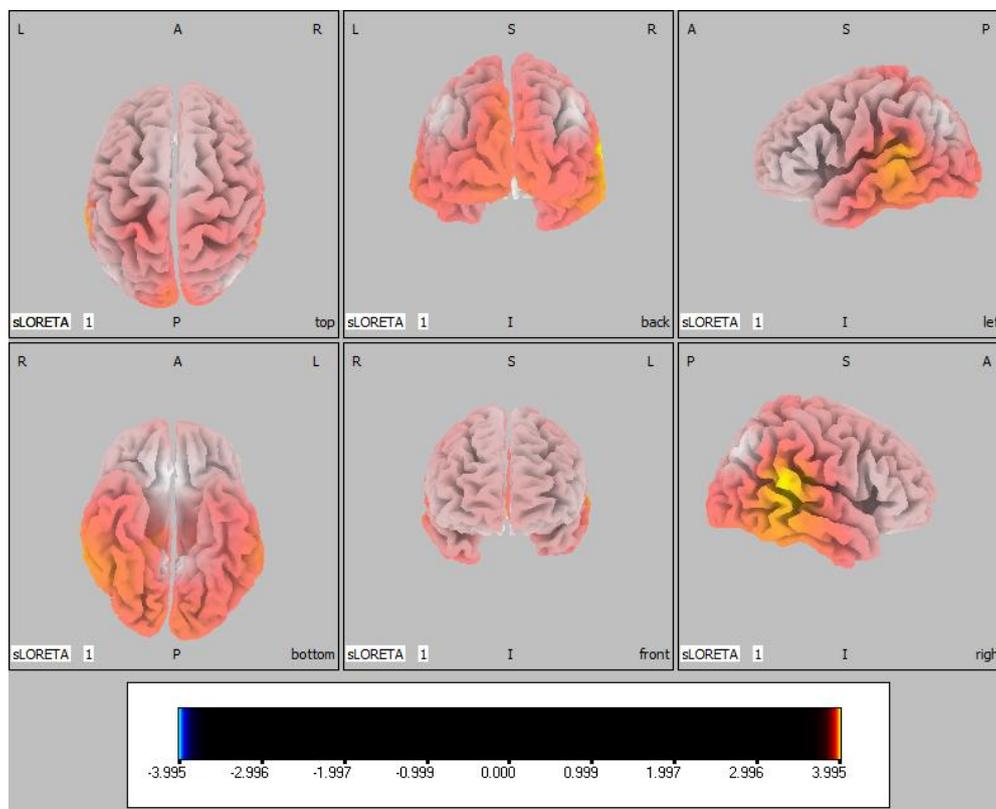


Figura 33. Patrón de activación de la comparación entre pacientes con DCL por EA y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 1. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.939

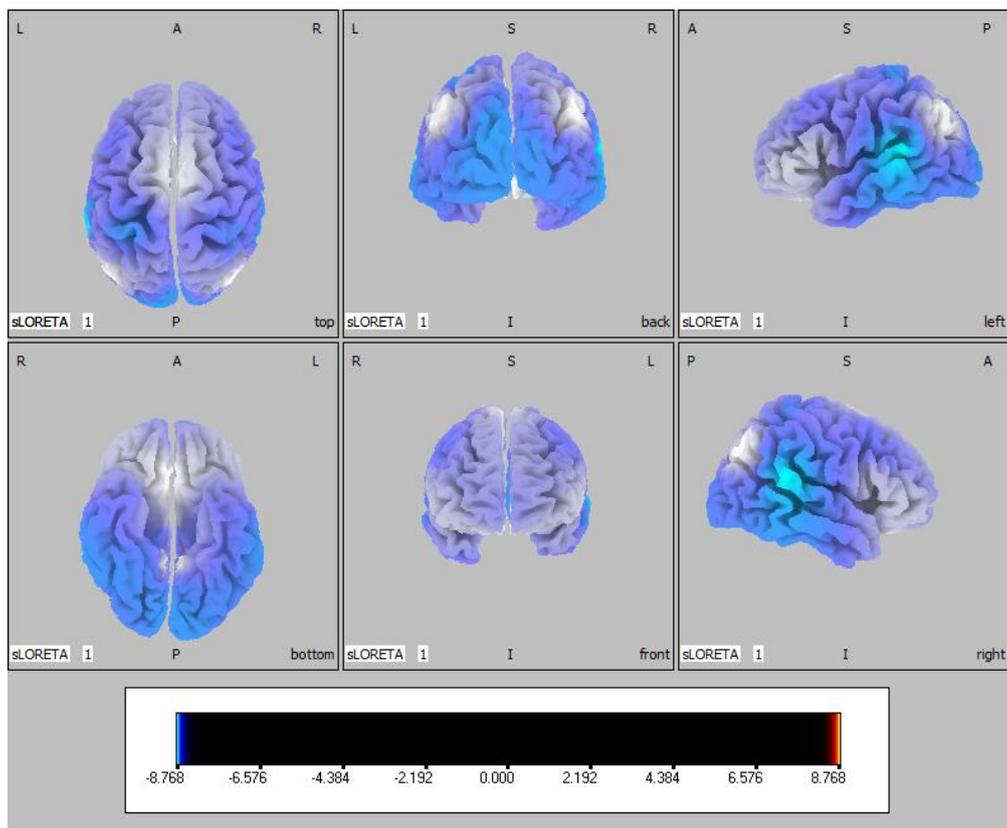


Figura 34. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda zeta. El  $t$ -crítico en esta comparación es -1.858

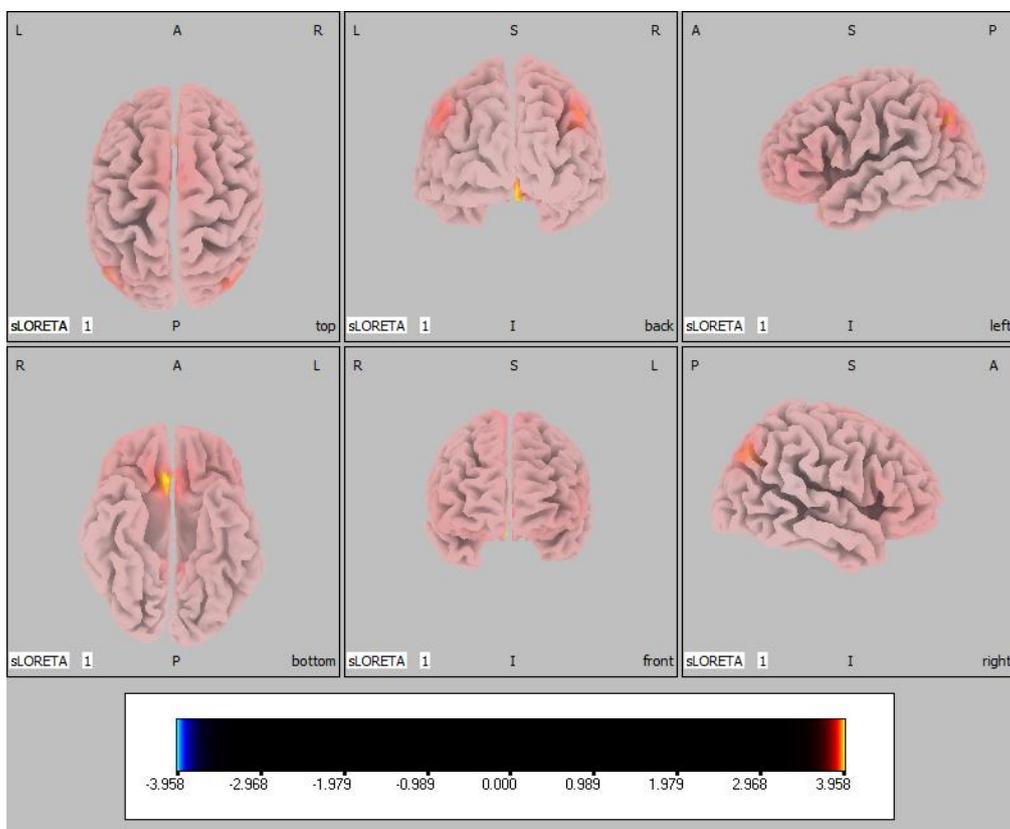


Figura 35. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 1. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.775

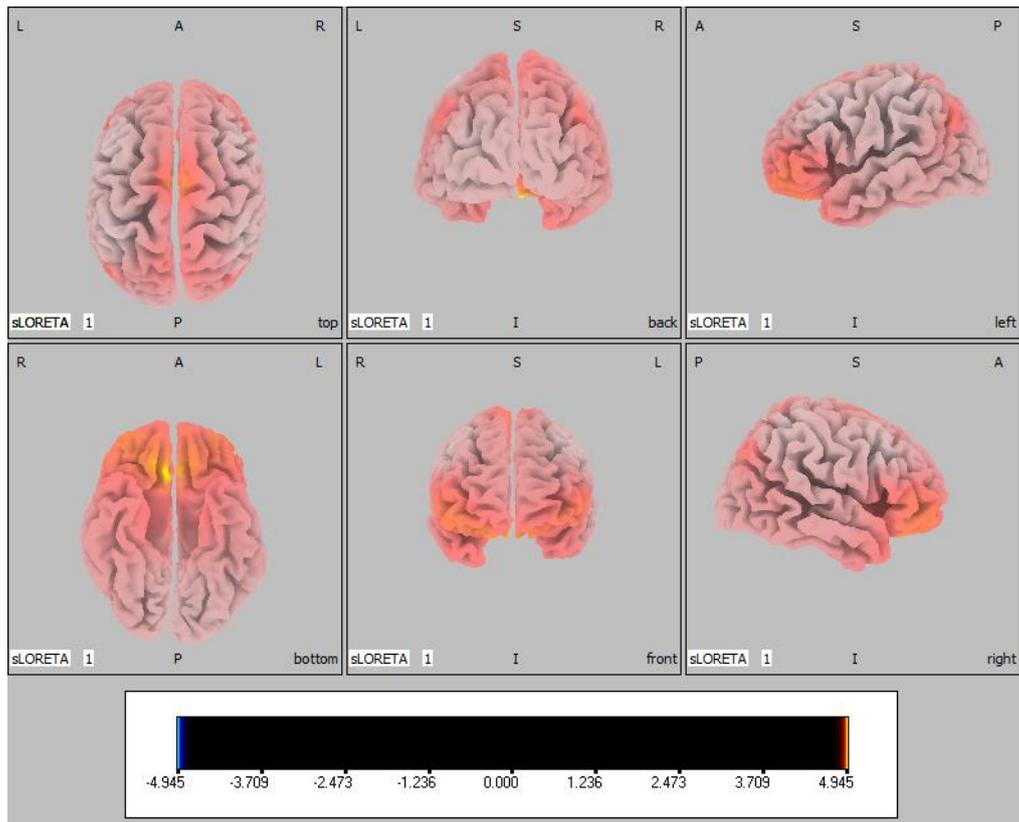


Figura 36. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda alfa 2. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.742

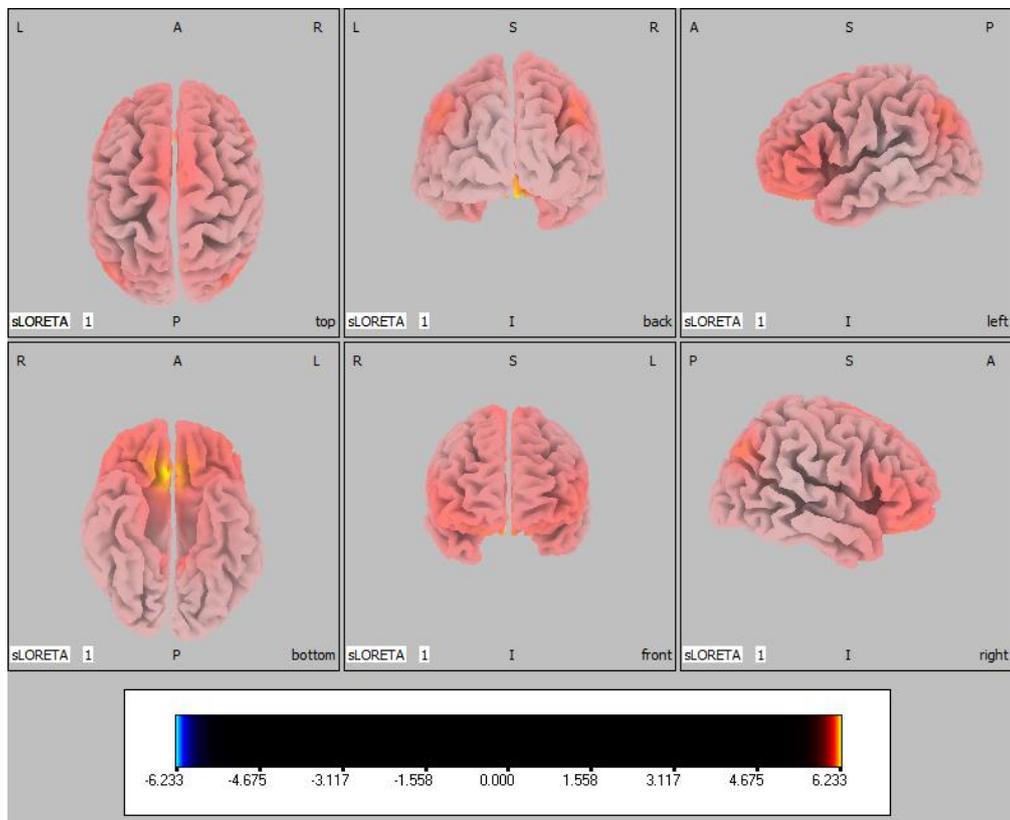


Figura 37. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 1. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.885

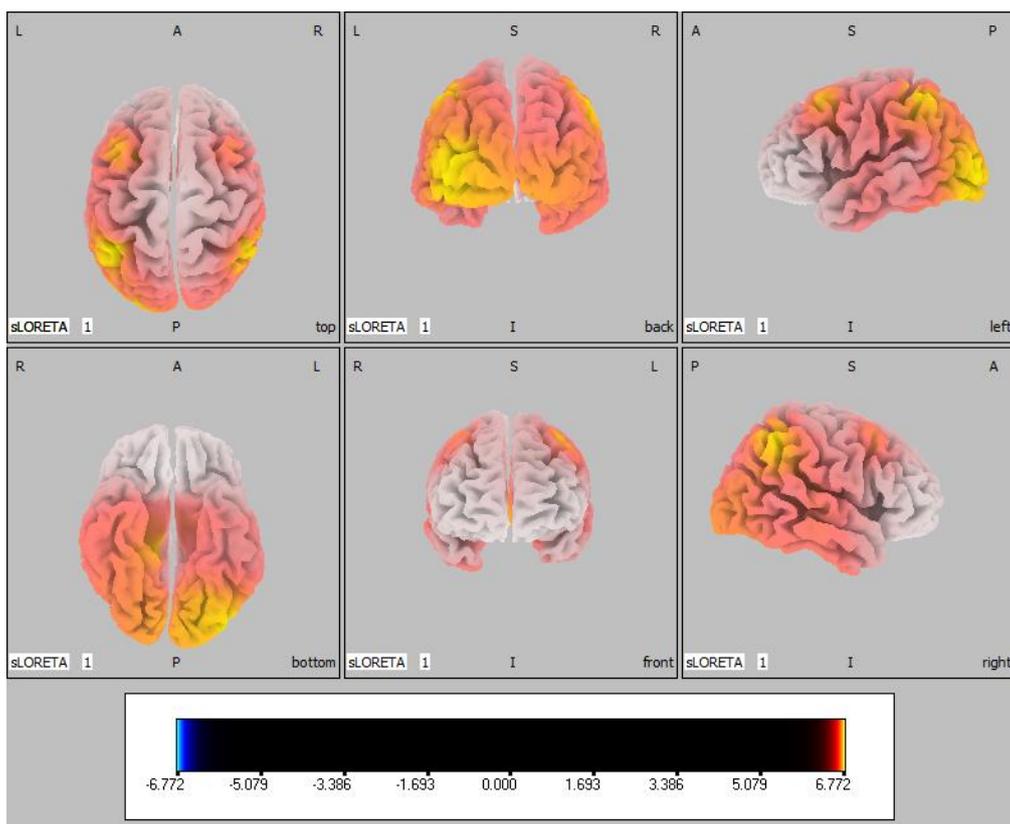


Figura 38. Patrón de activación de la comparación entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA en la banda beta 2. El  $t$ -crítico en esta comparación es 1.862

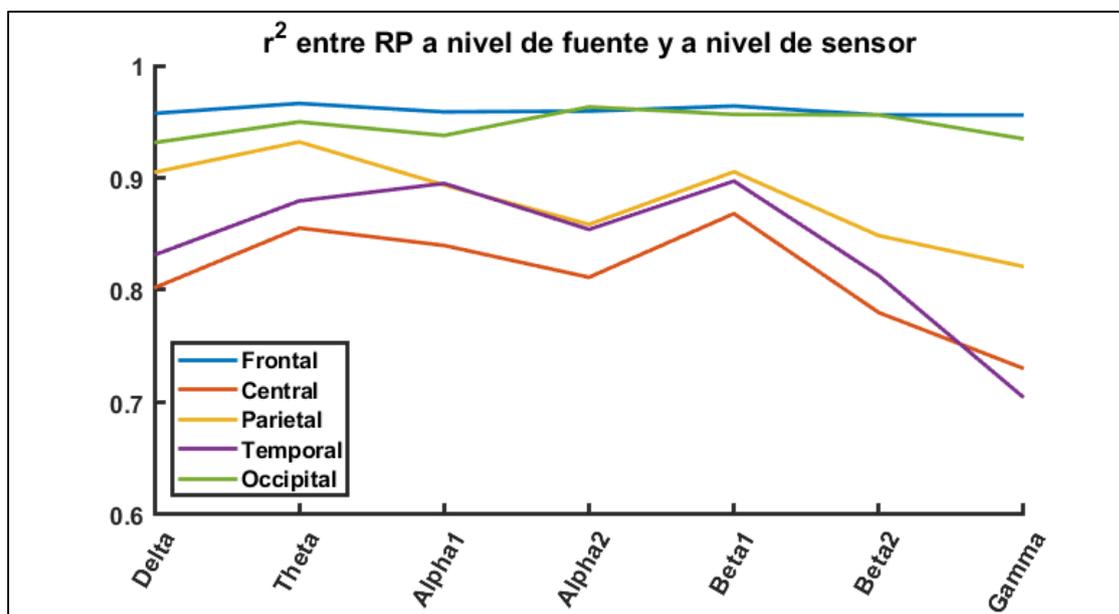


Figura 39. Coeficiente  $r^2$  para la RP entre el nivel de fuente y el nivel de sensor para cada banda de frecuencia y ROI.

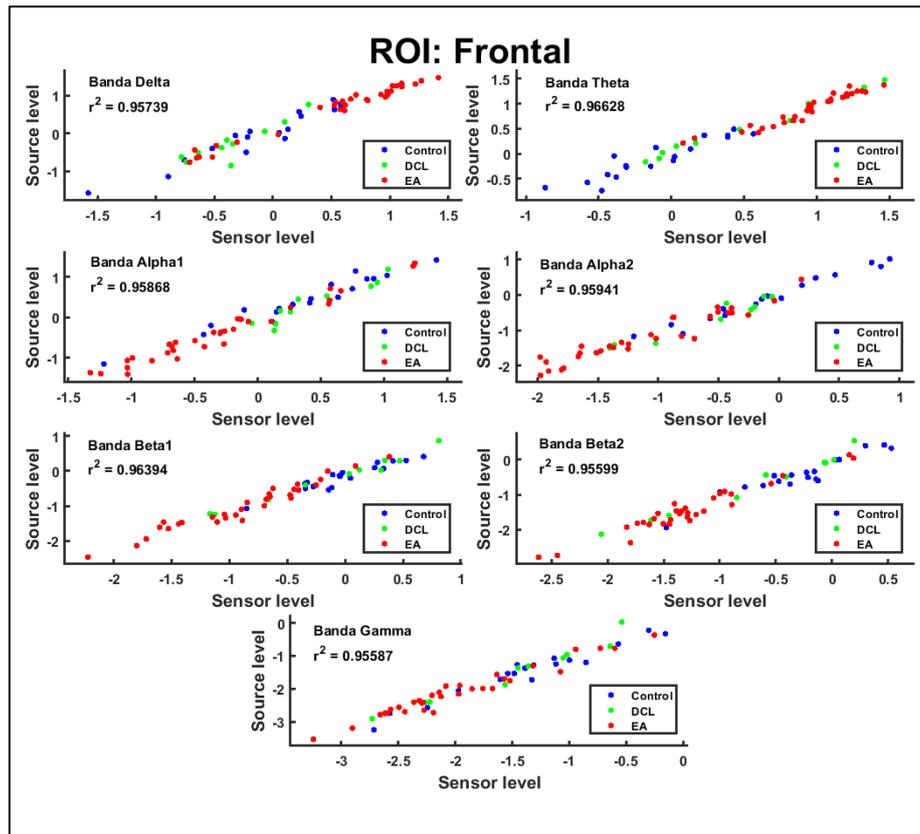


Figura 40. Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI frontal.

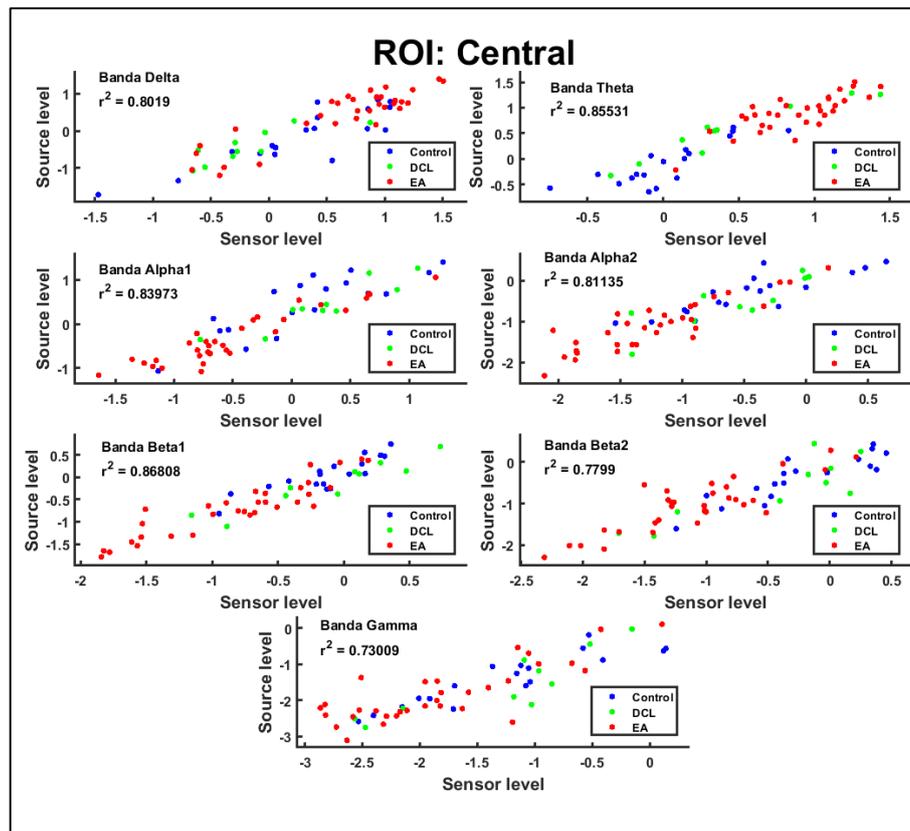


Figura 41. Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI central.

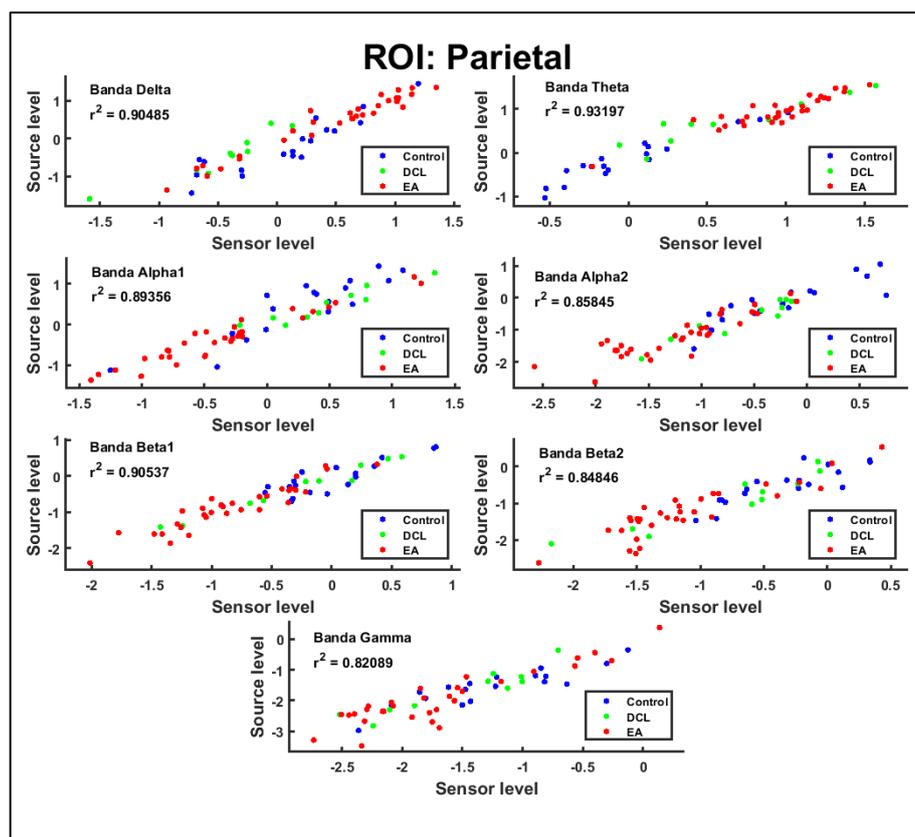


Figura 42. Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI parietal.

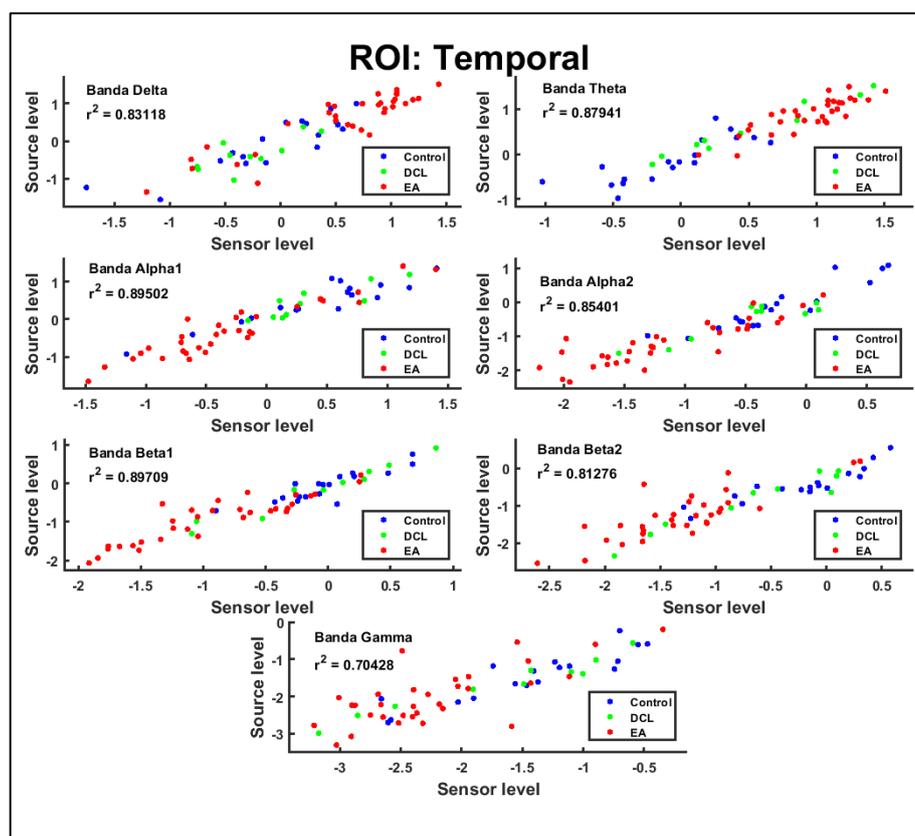


Figura 43. Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI temporal.

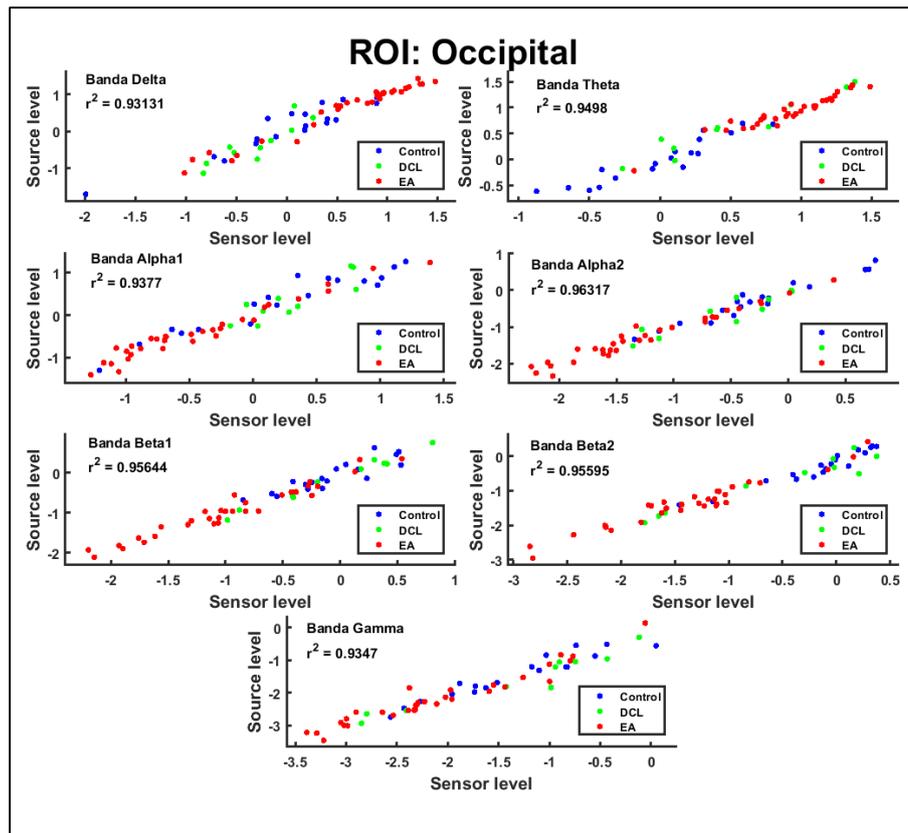


Figura 44. Diagramas de dispersión y coeficiente  $r^2$  entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor para la ROI occipital.

# CAPÍTULO 7

---

## DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

7.1	Introducción .....	91
7.2	Activación de fuentes en el tiempo.....	91
7.3	Potencia relativa en bandas de frecuencia .....	93
7.4	Correlación: nivel de sensor y nivel de fuente .....	96
7.5	Limitaciones .....	97



## 7.1 Introducción

La demencia debida a EA produce una neurodegeneración con consecuencias a nivel cognitivo, conductual y funcional (Cummings, 2004). A su vez, el deterioro cognitivo leve por EA presenta déficits cognitivos que no concuerdan con un envejecimiento normal, pero que no llegan a cumplir los criterios para ser considerados como demencia (Petersen, 2004). En el presente TFM se ha calculado la RP a nivel de sensor y a nivel de fuente para, posteriormente, medir su grado de relación. Además, se han calculado los patrones de activación de fuentes cerebrales promedio que presentaban cada uno de los grupos. Adicionalmente, se han realizado comparaciones y analogías entre nuestros resultados y los obtenidos por estudios previos que también analizan la actividad electroencefalográfica. El objetivo fundamental consistió en localizar los cambios que la demencia debida a EA y el DCL por EA provocan en la actividad eléctrica cerebral.

En el primer apartado de este capítulo se estudian los patrones de activación temporal promedio obtenidos para los diferentes grupos. En el segundo, se discuten los resultados obtenidos en el análisis de la RP para las distintas bandas de frecuencia estudiadas, tanto a nivel de fuente como a nivel de sensor. En el tercer apartado se estudia la relación entre la RP a nivel de fuente y a nivel de sensor. Por último, en el cuarto apartado, se exponen las limitaciones que se han identificado en los análisis llevados a cabo en este estudio.

## 7.2 Activación de fuentes en el tiempo

En el estudio de los patrones de activación a nivel de fuentes cerebrales, se han evaluado las diferencias entre grupos, y además se ha analizado el grado de similitud de la red cerebral funcional en reposo de cada grupo con la DMN. La Figura 18, Figura 19 y Figura 20 muestran un patrón de activación coincidente con la DMN para los tres grupos, excepto en las ROI occipital inferior y temporal izquierda, donde los sujetos de la base de datos analizada no presentan activación neuronal significativa. Este hecho puede deberse a la lateralidad del cerebro de los sujetos registrados y a particularidades de la base de datos empleada.

Neuner *et ál.* (2014) realizaron un estudio simultáneo con fMRI y EEG donde emplearon LORETA como método de localización de fuentes. En dicho estudio descubrieron que la DMN aparece en las zonas occipital, temporal y frontal. Los resultados concuerdan con los que se han obtenido en el presente TFM, incluso obtienen una mayor activación en la zona temporal derecha, si bien esta lateralidad no es tan notoria como en los resultados de este TFM. Raichle *et ál.* (2001) descubrieron mediante imágenes PET que las zonas con una mayor disminución de la activación cerebral al comenzar una tarea cognitiva son las zonas frontal, temporal y parieto-occipital. En la misma investigación, estudiando la señal BOLD, se concluyó que las

zonas con mayor demanda de oxígeno, y por tanto más activas, son las zonas frontal, parieto-temporal y parieto-occipital. Esto va en consonancia con los resultados obtenidos, tanto para sujetos de control como para pacientes con DCL por EA y de demencia debida a EA. De Vogelaere *et ál.* (2012), Greicius *et ál.* (2004) y Wu *et ál.* (2011) analizaron la DMN en sujetos de control, pacientes con demencia debida a EA y pacientes con DCL por EA, obteniendo patrones similares a los obtenidos en el presente TFM, exceptuando la baja activación en la zona temporal izquierda que hemos observado y que, como se ha comentado previamente, podría deberse a la lateralidad de los sujetos analizados y a particularidades de la base de datos empleada.

Al realizar comparaciones entre sujetos de control y pacientes con DCL por EA y demencia debida a EA se obtienen resultados que apuntan a una disminución de la actividad en las zonas occipito-temporal izquierda y central izquierda, así como un aumento de esta en la zona frontal conforme avanza la demencia debida a EA. Greicius *et ál.* (2004) realizaron un estudio empleando fMRI en el que obtuvieron que los enfermos con EA disminuían su actividad en las zonas occipital, parieto-temporal izquierda, central izquierda y frontal. Estos resultados son similares a los obtenidos en este TFM; sin embargo, presentan ciertas discordancias que pueden deberse al hecho de haberse empleado diferentes métodos de neuroimagen y al bajo número de sujetos de la base de datos que han empleado, ya que solo contaba con 14 sujetos de control y 13 pacientes de Alzheimer. Por otro lado, Wu *et ál.* (2011) llevaron a cabo un estudio empleando fMRI en el que llegaron a la conclusión de que la EA provocaba una disminución de la actividad neuronal en la zona occipital, temporal izquierda y frontal. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente TFM, diferenciándose tan solo en que, para la zona frontal, en este TFM se obtenía un aumento de la actividad para los pacientes con demencia debida a EA. Esto puede deberse al método de neuroimagen empleado, fMRI, ya que la escala temporal de activación es diferente.

De Vogelaere *et ál.* (2012) emplearon imágenes obtenidas mediante MRI para analizar la DMN en sujetos sanos y pacientes con DCL. Sus resultados mostraban mayor activación de los sujetos sanos en la zona fronto-central y temporal izquierda, mientras que los pacientes con DCL presentaban mayor actividad en la zona frontal y temporo-occipital. Estos resultados no se alinean con los nuestros, excepto en la mayor actividad de los sujetos sanos en la zona temporal izquierda. La discordancia en los resultados puede deberse a la baja cantidad de pacientes con DCL por EA con los que cuenta la base de datos empleada en este TFM. Zhu *et ál.* (2013) realizaron un estudio en el cual analizaron imágenes obtenidas mediante PET, en el cual obtuvieron que los sujetos de control tenían mayor actividad que los pacientes con DCL y con EA, especialmente en las zonas temporo-parietales, en la zona temporal izquierda y en la zona occipital. De nuevo se presentan resultados discordantes con los obtenidos en este TFM, lo cual puede deberse de nuevo a la baja cantidad de pacientes con DCL por que se han analizado en este TFM.

En estos estudios hemos encontrado numerosas concordancias con los análisis realizados en este TFM, pero también hay ciertos puntos que contrastan con nuestros

resultados. Esto puede deberse a numerosos factores como la técnica de neuroimagen empleada o a particularidades propias de la base de datos con la que se está trabajando. Además de ello, otro factor importante a tener en cuenta es el hecho que, dependiendo de cada paciente, de que esté pensando al estar en reposo, la DMN de ese paciente será una u otra. De este modo se refuerza la teoría de la dependencia que tienen los registros con las particularidades de la base de datos empleada, pues además de cada sujeto, depende del lugar de registro, y todo el entorno de los pacientes (Raichle, 2015).

El siguiente paso consistió en estudiar los patrones de activación de los diferentes grupos filtrados por bandas de frecuencia. En la banda delta la activación de los pacientes con demencia debida a EA es mucho mayor que la de los pacientes con DCL por EA y la de los sujetos de control. Por su parte, en la banda zeta, se aprecia un patrón con mayor activación para los pacientes con demencia debida a EA y con DCL por EA que para los sujetos sanos. Esto contrasta con el resto de las bandas, donde la actividad de los sujetos de control y los pacientes de DCL por EA es mayor que la de los pacientes con demencia debida a EA. Estos resultados reflejarían la lentificación progresiva de los ritmos cerebrales que la demencia debida a EA provoca, haciendo que la potencia se concentre en las bandas de frecuencia más bajas (Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013; Babiloni *et ál.*, 2016; Hata *et ál.*, 2016).

Respecto a las comparaciones de los patrones de activación entre grupos, se ve que todos los vóxel son estadísticamente significativos. Estos resultados se deben a la gran diferencia de RP entre grupos que aparece para las diferentes bandas de frecuencia. Este hecho, añadido al fuerte suavizado espacial que introduce sLORETA hace que las diferencias significativas se extiendan a lo largo de todos los vóxel de la comparación. Diversos estudios han investigado los patrones de activación promedio por bandas empleando para ello LORETA en sus distintas versiones (Babiloni *et ál.*, 2014; Babiloni, Carducci, *et ál.*, 2013; Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013; Hata *et ál.*, 2016; Babiloni *et ál.*, 2016). Dichos estudios arrojan resultados similares a los obtenidos en este TFM. La única diferencia reseñable se sitúa en la banda zeta, donde la diferencia de potencia de activación entre pacientes con demencia debida a EA y con DCL por EA y sujetos de control es mucho menor en dichos estudios que la obtenida en el presente TFM. Esto puede deberse a que en los otros estudios se emplean épocas de 2 s, mientras que en este TFM se han empleado épocas de 5 s, por considerarse necesario un lapso de tiempo mayor que 2 s al trabajar con frecuencias cercanas a 1 Hz.

### 7.3 Potencia relativa en bandas de frecuencia

La RP por bandas a nivel de sensor aparece en la Figura 16. En ella se aprecia una lentificación de los ritmos cerebrales en los pacientes con DCL por EA respecto de los sujetos sanos. Del mismo modo, la RP de los pacientes con demencia debida a EA sufre una traslación de la RP hacia frecuencias más bajas respecto de los pacientes con DCL por EA. Estos resultados se explican por la lentificación progresiva que la demencia debida a EA provoca en los ritmos cerebrales, tal y como se vio en el capítulo dedicado

a la electroencefalografía (Babiloni, Lizio, *et ál.*, 2013; Babiloni *et ál.*, 2016; Hata *et ál.*, 2016). También se aprecia que la ROI con más bandas significativas es la temporal, lo cual concuerda con los datos obtenidos en los patrones de activación temporales, donde las mayores diferencias aparecían en el área temporal izquierda. Esta área tiene influencia en el procesado de las emociones y en la memoria declarativa, por ello, los cambios en la actividad de este lóbulo pueden estar relacionados con las alteraciones cognitivas y en las emociones que la demencia debida a la EA provoca en los pacientes (Netter, 2014).

Se ha estudiado ampliamente cómo afecta la demencia por EA a la RP de las ondas cerebrales empleando el EEG. Dauwels *et ál.* (2011) concluyeron que se producía una lentificación de los ritmos cerebrales de los pacientes con EA respecto de los sujetos sanos. Concretamente, los pacientes con EA sufrían un aumento de RP en la banda zeta a costa de disminuir su actividad en bandas superiores. Asimismo, al comparar sujetos de control y pacientes con DCL obtenían una lentificación de la actividad cerebral, pero de menor grado que al comparar controles y pacientes con EA. Esto va en consonancia con nuestros resultados, donde también la lentificación de los ritmos cerebrales resulta menor para los pacientes con DCL, lo cual resulta lógico pues esta se considera un estado previo a la EA. En los resultados del presente TFM no se aprecia una diferencia tan notable en la banda zeta, lo cual se puede explicar debido a que se han escogido las frecuencias de corte de las bandas de manera diferente en ambos estudios. Por otro lado, Roh *et ál.* (2011), Labate *et ál.* (2013) y Morabito *et ál.* (2013) también concluyeron que la EA producía una traslación progresiva de los ritmos cerebrales a frecuencias más bajas, apreciando que los pacientes con DCL presentaban una lentificación intermedia entre los sujetos sanos y los pacientes de EA, de manera similar a los resultados extraídos de este TFM. El estudio de EEG llevado a cabo por Mizuno *et ál.* (2010) se centró en calcular la RP en cada electrodo. Observaron una importante lentificación de los ritmos cerebrales en los pacientes con EA para todos los electrodos. También vieron que las bandas con menores diferencias son delta y gamma. Asimismo, los patrones de activación fueron similares entre sí a lo largo de todos los electrodos. Otro hecho destacable es que, para los ritmos alfa, las menores diferencias aparecen en los electrodos asociados a las zonas frontal y parietal. Todos los resultados mencionados se alinean con los obtenidos en el presente TFM, respaldando así la validez de estos.

En el caso de los análisis a nivel de fuentes cerebrales, la Figura 17 resume los resultados obtenidos para la RP en cada banda de frecuencia. A nivel de fuente también se aprecia la progresiva lentificación que produce la demencia debida a EA sobre los ritmos cerebrales. De nuevo la ROI con más bandas con diferencias significativas es la temporal, lo cual tiene sentido, ya que las diferencias más importantes en los patrones de activación aparecían en la zona temporal izquierda. En el estudio llevado a cabo por Babiloni, Lizio, *et ál.* (2013), en el cual aplicaban LORETA sobre señales EEG, se asoció a la EA con una lentificación de las ondas cerebrales. Este estudio concluyó que existía una mayor activación en los sujetos sanos que en los pacientes con EA en las ROI parietal y occipital en alfa 1 y alfa 2, y en la zona temporal en alfa 1. Por otro lado,

se encontró una mayor actividad en las ROI central y occipital en la banda delta. Estos resultados difieren de los obtenidos en este TFM, donde se aprecian diferencias significativas para todas las ROI en las bandas zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2. Estas diferencias pueden deberse al hecho de que se ha empleado LORETA en vez de sLORETA, al modelo de promediado de las ROI que emplearon y a la baja cantidad de sujetos con los que se ha trabajado en este TFM. Babiloni *et ál.* (2016) llevaron a cabo un estudio muy similar en el que obtenían una activación mayor en sujetos sanos que en pacientes con EA en alfa 1 y alfa 2, y una mayor activación en pacientes con EA en delta. Esto de nuevo vuelve a diferir de los resultados obtenidos en este TFM; sin embargo, es probable que esta vez las diferencias se deban, aparte de al hecho de haber utilizado LORETA en vez de sLORETA, a que el umbral de significación escogido era  $\alpha = 0.01$  en vez de  $\alpha = 0.05$ . Babiloni *et ál.* (2014, 2016) obtuvieron diferencias significativas en las que los sujetos de control tenían más activación que los pacientes con DCL y los enfermos con EA en la banda alfa 1 de las ROI parietal y occipital. También concluyeron que en todas las ROI existen diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes con DCL o EA en la banda delta. De nuevo, estos hallazgos contrastan con los resultados obtenidos en este TFM, posiblemente a causa de emplear sLORETA y a la baja cantidad de sujetos de la base de datos que se emplea en este TFM. Otro factor que puede influir en estos resultados es que en estos estudios se empleaban bandas de frecuencia adaptadas a los sujetos, basándose en su pico alfa, mientras que en este TFM las bandas de frecuencia eran fijas.

A pesar de las importantes diferencias encontradas con otros estudios es esencial entender que los resultados de este TFM no van en contra de los resultados de dichos estudios. Pese a que las bandas y ROI concretas, donde se obtienen diferencias significativas son diferentes, se aprecia una tendencia similar tanto en todos los estudios anteriores como en el presente TFM. Se puede observar como a partir de la banda de 8 – 12 Hz aparece en todos un cambio de tendencia, en el cual pasa de haber una mayor RP de los pacientes con demencia debida a EA a que el grupo con mayor RP sea el de los sujetos sanos. Por su parte, el grupo de los pacientes con DCL por EA se mantiene en un estado intermedio de potencia relativa entre sujetos de control y pacientes con demencia debida a EA.

Se han visto diferencias importantes en la banda zeta y alfa tanto a nivel de fuentes cerebrales como a nivel de sensor, por lo que el biomarcador consistente en el ratio de la potencia relativa en la banda alfa entre la de la banda zeta podría emplearse en futuros estudios de manera similar a lo realizado en otros estudios (Fahimi *et ál.*, 2017; Schmidt *et ál.*, 2013) para intentar realizar una clasificación de los pacientes de EA.

Como se ha visto en el capítulo de electroencefalografía, una de los efectos que la demencia debida a la EA provoca sobre las señales EEG es una desconexión cortical (Liu *et ál.*, 2014). Esto se ha visto observando reducciones en la coherencia (Jeong *et ál.*, 2015; Wang *et ál.*, 2015), y alteraciones en los parámetros de red, empleando parámetros relacionados con la teoría de grafos como la modularidad, el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino (Brier *et ál.*, 2014; Stam *et ál.*, 2007). Además

Vecchio *et ál.*, (2017) descubrieron que esta disminución de la conectividad se produce en los ritmos alfa, mientras que aumenta en las bandas delta, beta y gamma. Estos cambios en la conectividad pueden estar relacionados con los cambios detectados en la potencia relativa en este TFM, pues una mayor activación implica que los generadores neuronales abarcan un área más extensa y por tanto mayor probabilidad de que fuentes alejadas puedan exhibir patrones de oscilación sincronizados (Gil-Nagel *et ál.*, 2001).

#### 7.4 Correlación: nivel de sensor y nivel de fuente

Se puede ver un resumen de los resultados de correlación entre el nivel de fuente y el nivel de sensor en la Figura 39. Por un lado, se aprecia que las ROI con menor correlación entre el nivel de fuente y el nivel de sensor son las central, temporal y parietal. Este resultado sugiere que estas ROI son las que más afectadas se ven por los efectos de conducción de volumen. Las ROI frontal y occipital presentan un coeficiente  $r^2$  cercano a 0.95 a lo largo de todo el espectro, por lo que podemos concluir que no se ven casi afectadas por los efectos de conducción de volumen. Este hecho puede deberse a que en la parte frontal los electrodos frontopolares no se sitúan sobre el cuero cabelludo y en la parte occipital hay electrodos menos afectados por el cráneo, por lo que las señales se ven menos distorsionadas por estos elementos. También se ve que las frecuencias más bajas son las menos afectadas por los efectos de conducción de volumen. Este resultado tiene sentido pues de acuerdo a la constante de propagación electromagnética en medios con pérdidas, las ondas de mayor frecuencia se ven más afectadas por las pérdidas del medio (Maxwell, 1954).

No existen casi estudios previos que comparen parámetros calculados a nivel de fuente y a nivel de sensor. El único estudio que realizara tales comparaciones es el realizado por Lai *et ál.* (2017). En él se analizan señales EEG mediante la reconstrucción de las fuentes cerebrales empleando wMNE. La conclusión a la que llegan es que las medidas de conectividad globales, tanto de fase como de amplitud, están fuertemente correladas entre nivel de fuente y nivel de sensor. Además, también concluyen que las medidas de conectividad calculadas en el *Minimum Spanning Tree* poseen una correlación media o baja entre nivel de fuente y nivel de sensor. La medida correlada en este TFM se trata de una medida espectral básica de amplitud y también se ha obtenido un alto grado de correlación, por lo que se puede considerar que los resultados de este estudio se alinean con los obtenidos en este TFM. El artículo de Lai *et ál.* estudia la influencia de los efectos de conducción de volumen en medidas que estudian acoplamiento entre pares de sensores y medidas de red, sin embargo, no estudiaba medidas de activación en sensores individuales. Por ello, el estudio realizado en el presente TFM se trata del primero que analiza medidas de activación en sensores individuales a nivel de fuente y a nivel de sensor, correlando estas medidas y observando cómo se ven influenciadas por los efectos de conducción de volumen.

---

## 7.5 Limitaciones

A la hora de interpretar los resultados de este TFM es necesario ser cautelosos, pues se han encontrado una serie de limitaciones y aspectos mejorables que pueden condicionar los resultados y, por ello, las conclusiones extraídas.

La primera de ellas es el hecho de que se está realizando una localización espacial de fuentes empleando una técnica cuya resolución espacial no es demasiado alta. Esto puede llevar a que la resolución espacial conseguida no sea adecuada, sin embargo, este problema se solventa parcialmente al agrupar los vóxel en ROI.

Otra de las limitaciones encontradas es la baja cantidad de sujetos con los que cuenta en la actualidad la base de datos empleada, especialmente en el grupo de pacientes con DCL por EA. El hecho de contar con una cantidad de sujetos tan limitada (60), reduce la potencia estadística de nuestros resultados, por lo que sería interesante ampliarla y balancear el tamaño de los grupos del estudio.

Respecto al estudio realizado también se ha encontrado algún punto débil. Se han tomado las ROI de los dos hemisferios juntas, y esto puede eliminar cierta información interesante acerca de la lateralidad de las fuentes que se analizan. También es importante destacar la reducida información con la que se dispone al analizar tan solo la RP, por lo que identificar un posible biomarcador únicamente a partir de esta medida es muy complejo



## CAPÍTULO 8

---

### CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

8.1	Grado de cumplimiento de los objetivos .....	101
8.2	Conclusiones.....	101
8.3	Líneas futuras .....	102



## 8.1 Grado de cumplimiento de los objetivos

En el presente TFM se ha llevado a cabo una reconstrucción de fuentes aplicando la técnica sLORETA sobre señales EEG, consiguiendo localizar tanto espacial como espectralmente los cambios que el DCL por EA y la demencia debida a EA provocan sobre la actividad eléctrica cerebral. Para llevar a cabo este objetivo, se establecieron una serie de objetivos específicos en el capítulo 1. A continuación, se va a evaluar el grado de cumplimiento de estos objetivos:

- i. Se han revisado artículos de investigación, libros y Tesis Doctorales relacionados con la localización de fuentes. De esta manera se ha conseguido conocer los diferentes métodos de localización de fuentes, escogiendo el que mejor se adapta a nuestro problema concreto.
- ii. Se han llevado a cabo una evaluación minuciosa del software “*Loreta-Key*” con el fin de adquirir destreza en su manejo para realizar la localización de fuentes con el algoritmo sLORETA. También se ha empleado MATLAB® para llevar a cabo el desarrollo adicional necesario para realizar la localización de fuentes.
- iii. Se han procesado las señales EEG disponibles de sujetos de control, pacientes de DCL por EA y pacientes de demencia debida a EA, llevando a cabo una reconstrucción de fuentes sobre ellas empleando la técnica de sLORETA y comparando la potencia relativa por bandas entre nivel de fuente y nivel de sensor. Previamente a la localización de fuentes, se llevó a cabo un preprocesado filtrando la señal para eliminar ruido y rechazar artefactos.
- iv. Se han analizado estadísticamente los resultados con el fin de analizar si existen diferencias estadísticamente significativas entre distribuciones y cuantificar el grado de relación entre las medidas de potencia relativa a nivel de sensor y a nivel de fuente.
- v. Se han analizado los resultados obtenidos, comparando estos con los de estudios previos de distintos grupos de investigación con el fin de discutir la coherencia de dichos resultados.
- vi. Partiendo de la base de la discusión de los resultados obtenidos, se han extraído una serie de conclusiones del estudio realizado y se ha tratado de difundir las más relevantes en foros científicos de prestigio.

## 8.2 Conclusiones

Se han analizado los resultados expuestos en el capítulo 6, en el cual se estudiaban los patrones de activación y la potencia relativa a nivel de fuente y a nivel de sensor

para 32 pacientes con demencia debida a EA, 10 pacientes de DCL por EA y 18 sujetos de control. Las principales conclusiones que se han extraído del presente TFM son:

- i. Cuando un sujeto se encuentra en reposo, aparece de un patrón concreto de activación de fuentes cerebrales, lo que se conoce como la *Default Mode Network*.
- ii. La demencia debida a enfermedad de Alzheimer modifica la configuración de la *Default Mode Network*, provocando una disminución de la actividad neuronal en las zonas temporal y central izquierdas.
- iii. La potencia relativa, tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente, presenta un patrón similar. Para frecuencias bajas, el grupo con mayor potencia relativa es el de los pacientes con demencia debida a EA. En torno a 8 – 10 Hz se produce un cambio de tendencia y el grupo de sujetos de control pasa a ser el que mayor potencia relativa tiene. Por su parte los pacientes con DCL por EA se mantienen en todo momento entre los sujetos de control y los pacientes con demencia debida a EA.
- iv. Existe una importante correlación entre las medidas realizadas a nivel de sensor y a nivel de fuente. Especialmente a frecuencias bajas y en las zonas frontal y occipital.

Como resumen, podemos decir que se ha comprobado la lentificación que la demencia debida a EA produce en los ritmos cerebrales. También se ha demostrado que el efecto de la conducción de volumen no afecta mucho a las medidas espectrales básicas como la potencia relativa. Se ha aumentado el conocimiento que se tiene acerca de las fuentes cerebrales y su localización. Sin embargo, es necesario profundizar en este conocimiento continuando la investigación que aquí se ha iniciado.

### 8.3 Líneas futuras

Los estudios obtenidos en el presente TFM son de un gran interés, sin embargo, es necesario completarlos continuando la investigación añadiendo nuevos estudios y subsanando las debilidades encontradas. En este sentido, resultaría de gran interés ampliar la base de datos, balanceando los grupos de estudio para que todos tengan un número similar de sujetos. Este es un hecho sobre el que ya se está trabajando, bajo el amparo del proyecto INTERREG POCTEP Ref: 0378\_AD\_EEGWA\_2\_P.

Sería interesante realizar un estudio con sLORETA empleando los dos métodos disponibles para calcular las ROI (“*All voxel*” y “*Single voxel at ROI centroid*”) para evaluar el impacto de emplear un método u otro sobre los resultados finales. Del mismo modo, se podría diseñar una tercera aproximación como punto intermedio entre las dos anteriores. Por ejemplo, se podría calcular la media ponderada donde los vóxel cercanos al centroide tendrían mayor peso que los más alejados.

---

Otra línea de investigación a tener en cuenta sería evaluar más métodos de localización de fuentes, comparando los resultados obtenidos y pudiendo así establecer de primera mano diferencias entre unos y otros. También sería interesante ampliar los parámetros medidos, para conseguir mayor información de las señales con las que se ha trabajado. Se podrían realizar medidas de frecuencia mediana, entropía, regularidad, complejidad, etc. También se podrían evaluar diferentes medidas, tanto espectrales como temporales y de conectividad, para poder evaluar cómo afectan los efectos de conducción de volumen a los distintos tipos de medida.

Otro punto a tener en cuenta para futuras investigaciones sería el de emplear bandas adaptadas a las características espectrales de cada sujeto, partiendo de su pico alfa y a partir de él definir el resto de bandas. Esto permite adaptar nuestro estudio a las particularidades espectrales concretas de cada sujeto, obteniendo de esta manera unos resultados más precisos (Babiloni *et ál.*, 2016; Bachiller *et ál.*, 2015).



# APÉNDICE A

## DIFUSIÓN DE RESULTADOS

---

En este apéndice se mostrarán las contribuciones científicas asociadas al presente Trabajo Fin de Máster, en las cuales el autor ha participado.

- Pablo Núñez, Jesús Poza, Carlos Gómez, Saúl J. Ruiz-Gómez, Víctor Rodríguez-González, Miguel A. Tola-Arribas, Mónica Cano, Roberto Hornero, **Analysis of Electroencephalographic Dynamic Functional Connectivity in Alzheimer's Disease**, World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering (IUPESM 2018), pp. 165-168, Praga (República Checa), 3 Junio - 8 Junio, 2018.
- Saúl J. Ruiz-Gómez, Carlos Gómez, Jesús Poza, Pablo Núñez, Víctor Rodríguez-González, Miguel A. Tola-Arribas, Mónica Cano, Roberto Hornero, **Caracterización de los Patrones de Flujo de Información en el EEG de Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve**, XXXV Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2017), ISBN: 978-84-9082-797-0, pp. 217-220, Bilbao (España), 29 Noviembre - 1 Diciembre, 2017.
- Víctor Rodríguez-González, Jesús Poza, Roberto Hornero, **Localización de fuentes cerebrales para la caracterización de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer**, XXXVI Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2018). Ciudad Real (España), 21 Noviembre – 23 Noviembre, 2018. *En preparación*



## BIBLIOGRAFÍA

---

Andrews-Hanna, J. R. *et al.* (2010) 'Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network', *Neuron*, 65(4), pp. 550–562.

Antelis-Ortiz, J. M. (2009) *Tesis doctoral: Solucion al problema de localizacion de las fuentes cerebrales de las señales del electroencefalograma*. Universidad de Zaragoza.

Attal, N. *et al.* (2010) 'EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision', *European Journal of Neurology*, 17(9), pp. 1113–1123.

Azami, H. *et al.* (2017) 'Univariate and Multivariate Generalized Multiscale Entropy to Characterise EEG Signals in Alzheimer's Disease', *Entropy*, 19(1), pp. 31–48.

Babiloni, C. *et al.* (2009) 'Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging.', *International review of neurobiology*, 86(09), pp. 67–80.

Babiloni, C. *et al.* (2013) 'Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms are Sensitive to the Progression of Early Stage Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(4), pp. 1015–1035.

Babiloni, C. *et al.* (2013) 'Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease', *Human Brain Mapping*, 34(6), pp. 1427–1446.

Babiloni, C. *et al.* (2014) 'Cortical sources of resting state electroencephalographic alpha rhythms deteriorate across time in subjects with amnesic mild cognitive impairment', *Neurobiology of Aging*, 35(1), pp. 130–142.

Babiloni, C. *et al.* (2016) 'Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study', *Neurobiology of Aging*, 48(13), pp. 122–134.

Bachiller, A. (2012) *Tesis doctoral: Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid.

Bachiller, A. *et al.* (2015) 'Auditory P3a and P3b neural generators in schizophrenia: An adaptive sLORETA P300 localization approach', *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V., 169(1–3), pp. 318–325.

Barclay, L. L. *et al.* (1985) 'Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias.', *Neurology*, 35(6), pp. 834–840.

- Bartlett, M. S. (1937) ‘Properties of Sufficiency and Statistical Tests’, *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 160(901), pp. 268–282.
- Baumgart, M. *et al.* (2015) ‘Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective’, *Alzheimer’s & Dementia*, 11(6), pp. 718–726.
- Belardinelli, P., Ortiz, E. and Braun, C. (2012) ‘Source Activity Correlation Effects on LCMV Beamformers in a Realistic Measurement Environment’, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012(190513), pp. 1–8.
- Besthorn, C. *et al.* (1994) ‘EEG coherence in Alzheimer disease’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(3), pp. 242–245.
- Blackman, R. B. and Tukey, J. W. (1958) ‘The Measurement of Power Spectra from the Point of View of Communications Engineering — Part II’, *Bell System Technical Journal*, 37(2), pp. 485–569.
- Blenkmann, A. O. (2012) *Tesis doctoral: Localización de Fuentes de Actividad Cerebral*. Universidad Nacional de La Plata.
- Blennow, K., de Leon, M. J. and Zetterberg, H. (2006) ‘Alzheimer’s disease’, *The Lancet*, 368(9533), pp. 387–403.
- Bloom, G. S. (2014) ‘Amyloid- $\beta$  and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis’, *JAMA Neurology*, 71(4), pp. 505–521.
- Bourgeois, J. and Minker, W. (2009) *Time-domain beamforming and blind source separation: Speech input in the car environment*, *Lecture Notes in Electrical Engineering*. Springer US.
- Bracewell, R. N. (1986) *The Fourier Transform and its Applications*, *Transform*. New York: McGraw-Hill.
- Brier, M. R. *et al.* (2014) ‘Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer’s disease’, *Neurobiology of Aging*, 35(4), pp. 757–768.
- Brody, D. A., Terry, F. H. and Ideker, R. E. (1973) ‘Eccentric Dipole in a Spherical Medium: Generalized Expression for Surface Potentials’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 20(2), pp. 141–143.
- Brueggen, K. *et al.* (2017) ‘Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer’s Disease: A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(319), pp. 1–9.
- Carr, J. J. and Brown, J. M. (2001) *Introduction to Biomedical Equipment Technology*. 4th edn. New Jersey: Prentice Hall.
- Champeney, D. C. (1987) *A Handbook of Fourier Theorems*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Cherches, I. M. (2016) ‘Clinical neuroanatomy’, in *Neurology Secrets: Sixth Edition*, pp. 11–41.
- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J. and Quintanilla-Vega, B. (2015) ‘Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases’, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(124), pp. 1–22.
- Christine, C. (2000) ‘Medical neurosciences: An approach to anatomy, pathology, and physiology by systems and levels’, *Muscle & Nerve*, 23(8), pp. 1303–1304.
- Clifford, J. R. *et al.* (2018) ‘NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease’, *Alzheimer’s & Dementia*, 14(4), pp. 535–562.
- Cohen, M. X. (2014) *Analyzing Neural Time Series Data. Theory and Practice*. Massachusetts: The MIT Press.
- Coronel, C. *et al.* (2017) ‘Quantitative EEG markers of entropy and auto mutual information in relation to MMSE scores of probable Alzheimer’s disease patients’, *Entropy*, 19(3), pp. 130–144.
- Cummings, J. L. (2004) ‘Alzheimer’s Disease’, *New England Journal of Medicine*, 351(1), pp. 56–67.
- Cummings, J. L., Vinters, H. and Felix, J. (2004) *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Atlas Medical Publishing.
- Custodio, N. *et al.* (2017) ‘Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima’, *Ces Medicina*, 31(1), pp. 14–26.
- Daianu, M. *et al.* (2015) ‘Spectral graph theory and graph energy metrics show evidence for the alzheimer’s disease disconnection syndrome in APOE-4 risk gene carriers’, in *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pp. 458–461.
- Dauwels, J. *et al.* (2011) ‘Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer’s EEG: Two Sides of the Same Coin?’, *International Journal of Alzheimer’s Disease*, 2011(1), pp. 1–10.
- Dauwels, J., Vialatte, F.-B. and Cichocki, A. (2010) ‘Diagnosis of alzheimers disease from eeg signals: Where are we standing?’, *Current Alzheimer Research*, 7(1101), pp. 1–43.
- Delbeuck, X. *et al.* (2003) ‘Alzheimer’Disease as a Disconnection Syndrome?’, *Neuropsychology Review*, 13(2), pp. 79–92.
- Deng, B. *et al.* (2017) ‘Multivariate multi-scale weighted permutation entropy analysis of EEG complexity for Alzheimer’s disease’, *Cognitive Neurodynamics*, 11(3), pp. 217–231.
- Donoso, A. (2003) ‘La enfermedad de Alzheimer’, *Revista Chilena De Neuropsiquiatría*, 41(2), pp. 13–22.

- Dubois, B. *et al.* (2016) ‘Preclinical Alzheimer’s disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria’, *Alzheimer’s & Dementia*, 12(3), pp. 292–323.
- Escalona, D. I. (2014) *Tesis doctoral: Evaluación estadística de la localización de fuentes neuroeléctricas con electroencefalografía usando metaheurísticas*. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
- Fahimi, G. *et al.* (2017) ‘Index of theta/alpha ratio of the quantitative electroencephalogram in Alzheimer’s disease: A case-control study’, *Acta Medica Iranica*, 55(8), pp. 502–506.
- Fisher, R. A. (1919) ‘The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance.’, *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52(02), pp. 399–433.
- Frost, O. L. (1972) ‘An algorithm for linearly constrained adaptive array processing’, *Proceedings of the IEEE*, 60(8), pp. 926–935.
- Gil-Nagel, A. *et al.* (2001) *Manual de Electroencefalografía*. Aravaca: McGraw-Hill.
- Gili, T. *et al.* (2011) ‘Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer’s disease evolution’, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(1), pp. 58–66.
- Gloor, P. (1969) *Hans Berger on the Electroencephalogram of Man*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company.
- Goedert, M. (2015) ‘Alzheimer’s and Parkinson’s diseases: The prion concept in relation to assembled A $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein’, *Science*, 349(6248), pp. 304–310.
- Gorodnitsky, I. F., George, J. S. and Rao, B. D. (1995) ‘Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4), pp. 231–251.
- Gorodnitsky, I. F. and Rao, B. D. (1997) ‘Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS: a re-weighted minimum norm algorithm’, *IEEE Transactions on Signal Processing*, 45(3), pp. 600–616.
- Greicius, M. D. *et al.* (2004) ‘Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional MRI’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13), pp. 4637–4642.
- Gross, J. *et al.* (2001) ‘Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), pp. 694–699.
- Guevara Pérez, M. A., Hernández González, M. and Sanz Martín, A. (2010) *Tesis doctoral: Programas Computacionales para Análisis de Señales Bioeléctricas y Evaluación Cognoscitiva*. Universidad de Guadalajara.
- Gusnard, D. A. *et al.* (2001) ‘Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function’, *Proceedings of the National*

*Academy of Sciences*, 98(7), pp. 4259–4264.

Hämäläinen, M. S. and Ilmoniemi, R. J. (1994) ‘Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates’, *Medical & Biological Engineering & Computing*, 32(1), pp. 35–42.

Hampel, H. *et al.* (2017) ‘Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer’s disease: Emerging evidence from translational and clinical research’, *Alzheimer’s & Dementia*, In Press, pp. 1–14.

Hampel, H. *et al.* (2018) ‘The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer’s disease’, *Brain*, 141(7), pp. 1917–1933.

Hata, M. *et al.* (2016) ‘Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer’s disease - An eLORETA study’, *Clinical Neurophysiology*, 127(2), pp. 1269–1278.

Herukka, S. K. *et al.* (2007) ‘CSF A $\beta$ 42, Tau and phosphorylated Tau, APOE  $\epsilon$ 4 allele and MCI type in progressive MCI’, *Neurobiology of Aging*, 28(4), pp. 507–514.

Hincapié, A. S. *et al.* (2017) ‘The impact of MEG source reconstruction method on source-space connectivity estimation: A comparison between minimum-norm solution and beamforming’, *NeuroImage*, 156(3), pp. 29–42.

Hormuzdi, S. G. *et al.* (2004) ‘Electrical synapses: A dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks’, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1662(12), pp. 113–137.

Huang, Y., Parra, L. C. and Haufe, S. (2016) ‘The New York Head—A precise standardized volume conductor model for EEG source localization and tES targeting’, *NeuroImage*, 140(11), pp. 150–162.

Jatoi, M. A. *et al.* (2014) ‘EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA’, *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 37(4), pp. 713–721.

Jeong, D.-H. *et al.* (2015) ‘Wavelet Energy and Wavelet Coherence as EEG Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson’s Disease-Related Dementia and Alzheimer’s Disease’, *Entropy*, 18(1), pp. 8–25.

Jeong, J. (2004) ‘EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease’, *Clinical Neurophysiology*, 115(7), pp. 1490–1505.

Jódar-Vicente, M. (2004) ‘Funciones cognitivas del lóbulo frontal’, *Revista de Neurología*, 39, pp. 178–182.

Jung, H., Ye, J. C. and Kim, E. Y. (2007) ‘Improved k – t BLAST and k – t SENSE using FOCUSS’, *Physics in Medicine and Biology*, 52(11), pp. 3201–3226.

Kaplan, R. M. (2011) ‘The mind reader: The forgotten life of Hans Berger, discoverer of the EEG’, *Australasian Psychiatry*, 19(2), pp. 168–169.

Kavanagk, R. N. *et al.* (1978) ‘Evaluation of Methods for Three-Dimensional Localization of Electrical Sources in the Human Brain’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 25(5), pp. 421–429.

Khemakhem, R. *et al.* (2008) ‘Recursive sLORETA-FOCUSS algorithm for EEG dipoles localization’, in *2008 1st International Workshops on Image Processing Theory, Tools and Applications, IPTA 2008*.

Klem, G. *et al.* (1958) ‘The ten-twenty electrode system of the International Federation’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(1), pp. 3–6.

Kumar, A., Singh, A. and Ekavali (2015) ‘A review on Alzheimer’s disease pathophysiology and its management: an update’, *Pharmacological Reports*, 67(2), pp. 195–203.

Labate, D. *et al.* (2013) ‘Entropic measures of EEG complexity in alzheimer’s disease through a multivariate multiscale approach’, *IEEE Sensors Journal*, 13(9), pp. 3284–3292.

Lai, M. *et al.* (2017) ‘A Comparison Between Scalp- And Source-Reconstructed EEG Networks’, *bioRxiv*.

Latarjet, M. and Ruiz-Liard, A. (1995) *Anatomía Humana*. Editorial Médica Panamericana.

Legg, C. (1990) ‘The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions’, *Biological Psychology*, 31(8), pp. 103–105.

Lilliefors, H. W. (1967) ‘On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown’, *Journal of the American Statistical Association*, 62(318), pp. 399–402.

Lin, P. (2010) ‘Default Mode Network: Granger causality characterization of cognitive state changes’, in *Default Mode Network: Granger causality characterization of cognitive state changes*, p. 3512.

Liu, H. *et al.* (2005) ‘Standardized shrinking LORETA-FOCUSS (SSLOFO): A new algorithm for spatio-temporal EEG source reconstruction’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(10), pp. 1681–1691.

Liu, Y. *et al.* (2014) ‘Impaired Long Distance Functional Connectivity and Weighted Network Architecture in Alzheimer’s Disease’, *Cerebral Cortex*, 24(6), pp. 1422–1435.

Mäkelä, N. *et al.* (2018) ‘Truncated RAP-MUSIC (TRAP-MUSIC) for MEG and EEG source localization’, *NeuroImage*, 167(6), pp. 73–83.

Manes, F. and Niro, M. (2015) *Usar el cerebro: Conocer nuestra mente para vivir mejor*. Paidós Ibérica.

Manolakis, D. G., Ingle, V. K. and Kogon, S. M. (2005) *Statistical & Adaptive Signal Processing: Spectral Estimation, Signal Modeling, Adaptive Filtering and Array Processing*. Norwood: Artech House Publishers.

- Martí, J. (1988) ‘Medidas en el Sistema Nervioso y Muscular’, in *Introducción a la Bioingeniería*. Barcelona: Marcombo Boixareu.
- Maxwell, J. C. (1954) *A Treatise On Electricity And Magnetism*. 3rd edn. New York: Dover Publications Inc.
- Mazziotta, J. C. *et al.* (1995) ‘A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM).’, *NeuroImage*, 2(2), pp. 89–101.
- McBride, J. *et al.* (2015) ‘Discrimination of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease Using Transfer Entropy Measures of Scalp EEG’, *Journal of Healthcare Engineering*, 6(1), pp. 55–70.
- McKhann, G. *et al.* (1984) ‘Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer’s disease’, *Neurology*, 34(7), pp. 939–944.
- Mizuno, T. *et al.* (2010) ‘Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer’s disease using multiscale entropy’, *Clinical Neurophysiology*, 121(9), pp. 1438–1446.
- Molina, G. N. G., Ebrahimi, T. and Vesin, J.-M. (2003) ‘Joint Time-Frequency-Space Classification of EEG in a Brain-Computer Interface Application’, *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2003(7), pp. 253–269.
- Montes-Restrepo, V. E. (2009) *Tesis doctoral: Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima*. Universidad Tecnológica de Pereira.
- Morabito, F. C. *et al.* (2013) ‘Enhanced compressibility of EEG signal in Alzheimer’s Disease patients’, *IEEE Sensors Journal*, 13(9), pp. 3255–3262.
- Morris, E. *et al.* (2016) ‘Diagnostic accuracy of 18F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(2), pp. 374–385.
- Mosher, J. C. and Leahy, R. M. (1998) ‘Recursive MUSIC: A framework for EEG and MEG source localization’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(11), pp. 1342–1354.
- Mosher, J. C. and Leahy, R. M. (1999) ‘Source localization using recursively applied and projected (RAP) music’, *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2), pp. 332–340.
- De Munck, J. C. (1992) ‘A Linear Discretization of the Volume Conductor Boundary Integral Equation Using Analytically Integrated Elements’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(9), pp. 986–990.
- Netter, F. H. (2014) *Atlas of human anatomy*. 5th edn. Elsevier.
- Neuner, I. *et al.* (2014) ‘The Default Mode Network and EEG Regional Spectral Power: A Simultaneous fMRI-EEG Study’, *PLoS ONE*, 9(2), pp. 8–16.

- Noback, C. R., Stromminger, N. L. and Demarest, R. J. (1993) *El sistema nervioso: introducción y repaso*. 2nd edn. Mexico: Interamericana McGraw-Hill.
- Novo-Olivas, C. A. *et al.* (2010) *Aproximaciones al estudio de la neurociencia del comportamiento*. Chilpancingo: Universidad Autónoma de Guerrero.
- Oostenveld, R. (2003) *Tesis doctoral: Improving EEG source analysis using prior knowledge*. Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Palacios, L. (2002) 'Breve historia de la electroencefalografía', *Acta Neurol Colomb*, 18(2), pp. 104–107.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002) 'Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details', *Methods And Findings In Experimental And Clinical Pharmacology*, 24(4), pp. 5–12.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007) 'Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization', *Clinical Neurophysiology*, 112(5), pp. 845–852.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehmann, D. (1994) 'Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain', *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), pp. 49–65.
- Pearson, K. (1895) 'Note on Regression and Inheritance in the Case of Two Parents', *Proceedings of the Royal Society of London (1854-1905)*, 58(1), pp. 240–242.
- Petersen, R. C. *et al.* (1999) 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.', *Archives of Neurology*, 56(3), pp. 303–308.
- Petersen, R. C. (2004) 'Mild cognitive impairment as a diagnostic entity', *Journal of Internal Medicine*, 256(3), pp. 183–194.
- Poza, J. *et al.* (2008) 'Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 90(2), pp. 137–147.
- Poza, J. (2008) *Tesis doctoral: Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid.
- Pradilla, G. A. (2004) 'Enfermedad de Alzheimer', *Salud UIS*, 2004(36), pp. 146–153.
- Prince, M. *et al.* (2015) 'World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends', *Alzheimer's Disease International*, p. 84.
- Raichle, M. E. *et al.* (2001) 'A default mode of brain function.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), pp. 676–82.
- Raichle, M. E. (2011) 'The Restless Brain', *Brain Connectivity*, 1(1), pp. 3–12.

- Raichle, M. E. (2015) 'The Brain's Default Mode Network', *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), pp. 433–447.
- Roberts, R. O. *et al.* (2008) 'The Mayo Clinic Study of Aging: Design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics', *Neuroepidemiology*, 30(1), pp. 58–69.
- Roh, J. H. *et al.* (2011) 'Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, 122(11), pp. 2169–2176.
- Roth, B. J. *et al.* (1997) 'Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head model', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(3), pp. 159–166.
- Ruiz-Gómez, S. *et al.* (2018) 'Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment', *Entropy*, 20(1), pp. 35–50.
- Sabbagh, M. N. *et al.* (2017) 'Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data', *Neurology and Therapy*, 6(5), pp. 83–95.
- Salazar, M. (2009) *Tratado de psicofarmacología. Bases y aplicaciones clínicas*. Panamericana.
- Sánchez, R. (2007) 'Clínica y Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve', in *Deterioro Cognitivo Leve*. Barcelona: Glosa.
- Sanei, S. and Chambers, J. (2007) *EEG Signal Processing*. West Sussex: Wiley.
- Sankari, Z. and Adeli, H. (2011) 'Probabilistic neural networks for diagnosis of Alzheimer's disease using conventional and wavelet coherence', *Journal of Neuroscience Methods*, 197(1), pp. 165–170.
- Sankari, Z., Adeli, H. and Adeli, A. (2011) 'Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, 122(5), pp. 897–906.
- Schmidt, M. T. *et al.* (2013) 'Index of Alpha/Theta Ratio of the Electroencephalogram: A New Marker for Alzheimer's Disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(60), pp. 1–6.
- Schmidt, R. (1986) 'Multiple emitter location and signal parameter estimation', *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 34(3), pp. 276–280.
- Shulman, G. L. *et al.* (1997) 'Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex', *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), pp. 648–663.
- Simons, S. and Abásolo, D. (2017) 'Distance-Based Lempel–Ziv Complexity for the Analysis of Electroencephalograms in Patients with Alzheimer's Disease', *Entropy*, 19(3), pp. 129–134.

- Simons, S., Abasolo, D. and Hughes, M. (2015) ‘Investigation of Alzheimer’s Disease EEG Frequency Components with Lempel-Ziv Complexity’, *IFMBE Proceedings*, pp. 46–49.
- Snell, R. (2012) *Neuroanatomía Clínica, Uma ética para quantos?*
- Song, C., Zhuang, T. and Wu, Q. (2005) ‘Hybrid Weighted Minimum Norm Method A new method based LORETA to solve EEG inverse problem’, *Conference Proceeding IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2(311), pp. 1079–1082.
- Song, J. *et al.* (2015) ‘EEG source localization: Sensor density and head surface coverage’, *Journal of Neuroscience Methods*, 256, pp. 9–21.
- Stam, C. J. *et al.* (2007) ‘Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *Cerebral Cortex*, 17(1), pp. 92–99.
- Stam, C. J. *et al.* (2009) ‘Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *Brain*, 132(1), pp. 213–224.
- Vecchio, F. *et al.* (2017) ““Small World” architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer’s disease: a study via graph theory from EEG data”, *Brain Imaging and Behavior*, 11(2), pp. 473–485.
- De Vogelaere, F. *et al.* (2012) ‘Altered default-mode network activation in mild cognitive impairment compared with healthy aging’, *Neuroradiology*, 54(11), pp. 1195–1206.
- Vu, A. *et al.* (2017) ‘Tradeoffs in pushing the spatial resolution of fMRI for the 7T Human Connectome Project’, *NeuroImage*, 154, pp. 23–32.
- Wang, R. *et al.* (2015) ‘Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer’s EEG’, *Cognitive Neurodynamics*, 9(3), pp. 291–304.
- Wang, R. *et al.* (2017) ‘Power spectral density and lempel-ziv complexity analysis of EEG in Alzheimer’s disease’, in *2017 36th Chinese Control Conference (CCC)*, pp. 5549–5554.
- Washington, S. D. *et al.* (2014) ‘Dysmaturation of the default mode network in autism’, *Human Brain Mapping*, 35(4), pp. 1284–1296.
- Wu, X. *et al.* (2011) ‘Altered default mode network connectivity in alzheimer’s disease- A resting functional MRI and bayesian network study’, *Human Brain Mapping*, 32(11), pp. 1868–1881.
- Wyllie, E. (1993) *Wyllie’s Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Pennsylvania: Lea & Febiger.
- Young, P. A. and Young, P. H. (2001) *Neuroanatomía clínica funcional*. Barcelona: Masson.
- Zhang, Z. (1995) ‘A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multilayer anisotropic spheres’, *Physics in Medicine and Biology*, 40(3), pp.

335–349.

Zhu, D. C. *et al.* (2013) ‘Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment weaken connections within the default-mode network: A multi-modal imaging study’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 34(4), pp. 969–984.