

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

Trabajo Fin De Máster

MÁSTER EN INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

**Análisis de los mecanismos neurodegenerativos
implicados en la progresión del deterioro cognitivo leve
mediante redes múltiplex**

Autora:

Dña. Laura Lesarri Sainz

Tutores:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Dr. D. Carlos Gómez Peña

TÍTULO: **Análisis de los mecanismos neurodegenerativos implicados en la progresión del deterioro cognitivo leve mediante redes múltiplex**

AUTOR: **Dña. Laura Lesarri Sainz**

TUTORES: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

Dr. D. Carlos Gómez Peña

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

TRIBUNAL

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

SECRETARIO: **Dra. Dña. María García Gadañón**

VOCAL: **Dra. Dña. Miriam Antón Rodríguez**

P. SUPLENTE: **Dr. D. Miguel López-Coronado**

S. SUPLENTE: **Dr. D. Javier Aguilar Pérez**

V.SUPLENTE: **Dr. David González Ortega**

FECHA:

CALIFICACIÓN:

Gracias a mi familia y amigos por apoyarme

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores, Carlos Gómez y Jesús Poza, por todo el apoyo, la ayuda, y la guía que me han ofrecido durante toda la realización de este Trabajo de Fin de Máster.

Doy las gracias a todo el equipo del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por su ayuda y sus consejos, así como por el ambiente inigualable de trabajo. También quiero agradecer a las personas participantes en el estudio por hacer posible la implementación de las bases de datos y con ello la realización de este estudio.

Quiero mencionar también a mi familia y amigos, por su interés, cariño u su apoyo incondicional.

Resumen

El deterioro cognitivo leve (DCL) se refiere a la condición clínica entre el envejecimiento normal y la demencia debida a enfermedad de Alzheimer (EA). En ella las personas experimentan una pérdida de memoria mayor de lo que cabría esperar por su edad. Conocer la relación entre la organización de las redes neuronales y sus componentes es la clave para la comprensión de la enfermedad y su diagnóstico posterior. El objetivo principal de este Trabajo Fin de Máster (TFM) es caracterizar la progresión del DCL a través de una aproximación múltiplex. De esta forma, es posible detectar los cambios en las arquitecturas funcionales de la actividad cerebral. En este TFM, los algoritmos empleados se han aplicado a señales de electroencefalograma (EEG) procedentes de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Esta contiene 114 señales registradas en condiciones de reposo y ojos cerrados, y está compuesta por diferentes grupos: controles cognitivamente sanos y pacientes con DCL en diversas fases.

Para cada EEG se ha construido la red múltiplex que corresponde a cada sujeto. Para esto, se han calculado las matrices de adyacencia mediante el *phase lag index* (PLI) en seis bandas de frecuencia: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (19-30 Hz) y gamma (30-70 Hz). Seguidamente, se han calculado diferentes parámetros que permiten caracterizar la red: el grado de nodo, el grado de superposición, el coeficiente de participación múltiplex, la información mutua, el grado de acoplamiento, la centralidad intermedia y la eficiencia local. Finalmente, los resultados se estudiaron a través de los test estadísticos de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney, con el fin de localizar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Los resultados para el grado del nodo sugieren que, por un lado, el número de conexiones para un mismo nodo depende del nivel en la que se encuentre; y, por el otro, que es más probable hallar *hubs* en las capas con menor frecuencia. En cuanto a la distribución del grado de superposición, los resultados revelan una disminución considerable en el caso de sujetos con DCL que evolucionaron a demencia por EA. Esto seguramente esté estimulado por la disminución de la capacidad de transmisión de la información neuronal, provocando una disminución en los lazos funcionales. En tercer lugar, en el coeficiente de participación múltiplex se observa que los sujetos sanos poseen nodos con una tendencia más alta a transmitir de manera mucho más homogénea. Además, se obtienen distinciones en los coeficientes de correlación entre el coeficiente de participación mutua y el grado de superposición. Se observan correlaciones positivas en controles y negativas para pacientes con cualquier tipo de DCL. Esto significa que los *hubs* de sujetos sanos se comportan como conectores entre niveles, mientras que en las redes de las personas con DCL tienden a mostrarse como nodos periféricos. Los resultados de las matrices de información mutua, aunque debieran de mostrar evoluciones de las redes hacia estados más simples, no se difieren resultados significativos. En cuanto al coeficiente de acoplamiento, los resultados muestran una disminución en los valores para el grupo de sujetos sanos. Esto significa que, la probabilidad de que se formasen triángulos entre nodos localizados en distintas capas de la red es mayor para cualquiera de los grupos con DCL. En penúltimo lugar, la centralidad intermedia toma valores más altos para sujetos sanos. Por el contrario, en los pacientes con DCL la centralidad intermedia se reduce, siendo aún menor en aquellos pacientes cuya evolución

generará EA. Esto indica que el número de nodos puente decae conforme el proceso neurodegenerativo avanza. Finalmente, los valores de eficiencia local disminuyen en el caso de los controles y aumentan ligeramente para todos los grupos afectados con DCL. Este hecho representaría la idea de que las subredes formadas entre diferentes capas de la red múltiplex son más eficientes en el caso de pertenecer a sujetos con DCL, que en el caso de personas totalmente sanas. Por tanto, se puede concluir que los mecanismos de actividad funcional se vuelven más sencillos conforme el DCL progresa, al mismo tiempo que la plasticidad del cerebro intenta contrarrestar dicha neurodegeneración conforme a la hipótesis de compensación del DCL.

Palabras Clave

Deterioro Cognitivo Leve, Enfermedad de Alzheimer, redes múltiplex, teoría de grafos, electroencefalograma.

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) refers to the clinical condition between normal aging and dementia due to Alzheimer's disease (AD). In this condition, people experience greater memory loss than would be expected for their age. Knowing the relationship between the organization of neural networks and their components is the key to understanding the disease and its subsequent diagnosis. The main objective of this Master Thesis is to characterize the progression of MCI through a multiplex approach. In this way, it is possible to detect changes in the functional architectures of brain activity. In this TFM, the algorithms used have been applied to electroencephalogram (EEG) signals from the Hospital Universitario Río Hortega database. This contains 114 signals recorded in resting and eyes closed conditions, and is composed of different groups: cognitively healthy controls and patients with MCI in various stages.

For each EEG, the multiplex network corresponding to each subject was constructed. For this purpose, the adjacency matrices were calculated using the phase lag index (PLI) in six frequency bands: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (19-30 Hz) and gamma (30-70 Hz). Then, different parameters were calculated to characterize the network: the node degree, the overlapping degree, the multiplex participation coefficient, the mutual information, the clustering coefficient, the betweenness centrality and the local efficiency. Finally, the results were studied by means of the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney statistical tests, in order to locate statistically significant differences between groups.

The results for node degree suggest that, on the one hand, the number of connections for the same node depends on the level at which it is located; and, on the other hand, that hubs are more likely to be found in layers with lower frequency. For the overlapping degree, the results reveal a considerable decrease in the case of subjects whose MCI evolved towards AD. This is probably stimulated by the decrease in the neuronal information's transmission capacity, causing a decrease in functional loops. Thirdly, the multiplex participation coefficient shows that healthy subjects have nodes with a higher tendency to transmit much more homogeneously. In addition, distinctions are obtained in the correlation coefficients between the mutual participation coefficient and the overlapping degree. Positive correlations are observed in controls and negative correlations for patients with any type of MCI. This means that the hubs of healthy subjects behave as connectors between levels, whereas in the networks of people with MCI they tend to be shown as peripheral nodes. The results of the mutual information matrices, although they should show evolutions of the networks towards simpler states, do not show significant results. As for the clustering coefficient, the results show a decrease in the values for the group of healthy subjects. This means that, counter-intuitively, the probability of triangles forming between nodes located in different layers of the network is higher for any of the MCI groups. Second to last, betweenness centrality takes higher values for healthy subjects. On the contrary, in patients with MCI the betweenness centrality is reduced, being even lower in those patients whose evolution will generate AD. This indicates that the number of bridging nodes declines as the neurodegenerative process progresses. Finally, local efficiency values decrease in the case of controls and increase slightly for all groups affected with MCI. This fact would represent the idea that the subnetworks formed

between different layers of the multiplex network are more efficient in the case of belonging to subjects with MCI, than in the case of totally healthy individuals. Therefore, it can be concluded that the mechanisms of functional activity become simpler as MCI progresses, at the same time that brain plasticity attempts to counteract such neurodegeneration in accordance with the compensation hypothesis of MCI.

Key Words

Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, multiplex networks, graph theory, electroencephalogram.

Índice

Agradecimientos.....	7
Resumen.....	9
Palabras Clave.....	10
Abstract.....	11
Key Words	12
Índice de figuras	15
Índice de tablas	17
Glosario de Acrónimos.....	19
1. Introducción.....	20
1.1. Introducción.....	21
1.2. Ingeniería Biomédica.....	22
1.3. Redes Múltiplex	22
1.4. Hipótesis	23
1.5. Objetivos.....	23
1.6. Descripción de la memoria	24
2. Deterioro Cognitivo Leve	27
2.1. Epidemiología y etiología	28
2.2. Características neuropatológicas.....	29
2.3. Clínica y diagnóstico.....	30
3. Electroencefalografía	32
3.1. Introducción.....	33
3.2. Neurofisiología y registros EEG.....	33
3.3. Alteraciones de las señales EEG debido al DCL.....	37
4. Materiales y métodos	40
4.1. Bases de datos.....	41
4.2. Reconstrucción de las series temporales a nivel de fuente.....	42
4.3. Matrices de conectividad	43
4.4. Implementación de la red múltiplex	44

4.5.	Extracción de parámetros	46
4.6.	Análisis estadísticos	50
5.	Resultados	51
5.1.	Introducción.....	52
5.2.	Medidas de conectividad.....	52
5.3.	Medidas de red.....	54
5.4.	Redes múltiplex.....	58
6.	Discusión	69
6.1.	Introducción.....	70
6.2.	Comparativa con otros estudios.....	70
7.	Conclusiones, limitaciones y líneas futuras	79
7.1.	Consecución de objetivos.....	80
7.2.	Limitaciones y líneas futuras	81
7.3.	Conclusiones	82
	Bibliografía.....	84

Índice de figuras

Figura 1. *Ritmos cerebrales. Esta figura ha sido adaptada del artículo (Jafari et al., 2020).*

Figura 2. *Sistema internacional de colocación de electrodos 10-20 (Siuly et ál, 2016).*

Figura 3. *Representación esquemática de la construcción de la red neuronal funcional a partir de registros EEG. Las series temporales se miden a partir de 19 electrodos dispuestos en el cuero cabelludo y se reconstruyen a nivel de fuente a través del algoritmo SLORETA. Seguidamente, se calcula el PLI como medida de conectividad funcional para cada una de las seis bandas de frecuencia. A partir de las matrices de adyacencia obtenidas con el PLI se reconstruye la red múltiplex funcional y se calculan las medidas de la red. Esta figura ha sido tomada del trabajo (Lesarri, 2020).*

Figura 4. *Proceso seguido para la obtención de una red múltiplex. Después de filtrar la señal en el rango de frecuencia de interés (1-70 Hz), se seleccionan las bandas de frecuencia estándar: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (19-30 Hz) y gamma (30-70 Hz). Luego, después de calcular la matriz de conexión, se obtiene una red múltiplex con $M = 6$ niveles. La capa delta está representada en granate, zeta en turquesa, alfa en amarillo, beta 1 en verde claro, beta 2 en verde oscuro y gamma en violeta. Esta figura ha sido tomada del trabajo (Lesarri, 2020).*

Figura 5. *Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los controles. Señal 147_Filt_0_5_70_Alzheimer.*

Figura 6. *Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL con progreso desconocido. Señal 097_Filt_0_5_70_Alzheimer.*

Figura 7. *Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL sin progreso. Señal 142_Filt_0_5_70_Alzheimer.*

Figura 8. *Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL con progreso hacia EA. Señal 096_Filt_0_5_70_Alzheimer.*

Figura 9. *Distribución del grado de nodo para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).*

Figura 10. *Distribución del coeficiente de clustering para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).*

Figura 11. *Distribución de la centralidad intermedia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).*

Figura 12. *Distribución de la eficiencia local para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).*

Figura 13. Distribución del grado de superposición para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Figura 14. Distribución del coeficiente de participación múltiple para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Figura 15. Diagramas de dispersión, medianas y curvas de regresión para los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), deterioro cognitivo leve sin progreso (DCL1) y deterioro cognitivo leve con progreso hacia EA (DCL2). Cada uno de los puntos, cuadrados o triángulos se corresponden a una de las 68 regiones de interés. Los asteriscos corresponden a las medianas. La relación entre el grado de superposición y el coeficiente de participación se modela como una función polinómica de orden 2. En verde aparece la información de los controles, en amarillo la correspondiente a pacientes con DCL, en azul la de los enfermos con DCL1 y en rojo la de aquellos que sufren DCL2.

Figura 16. Información mutua para el grupo de los controles de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 17. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL con progreso desconocido (DCL) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 18. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL sin progreso (DCL1) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 19. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL con progreso hacia EA (DCL2) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Figura 20. Distribución del coeficiente de clustering para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Figura 21. Distribución de la centralidad intermedia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Figura 22. Distribución de la eficiencia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Índice de tablas

Tabla 1. *Características sociodemográficas para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega, m media, SD desviación estándar.*

Tabla 2. *Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el grado de superposición calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

Tabla 3. *Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el coeficiente de participación múltiplex calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

Tabla 4. *Coeficiente de correlación de Spearman entre el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex, junto con los correspondientes p-valores para cada uno de los grupos.*

Tabla 5. *Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el coeficiente de clustering calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

Tabla 6. *Media, desviación estándar, máximo y mínimo para la centralidad intermedia calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

Tabla 7. *Media, desviación estándar, máximo y mínimo para la eficiencia local calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.*

Glosario de Acrónimos

AEC	Correlación entre las amplitudes de las envolventes (<i>amplitude envelope correlation</i>)
CAR	Técnica de referenciado promedio común (<i>common average referencing</i>)
CMI	Información mutua cruzada (<i>conditional mutual information</i>)
COH	Coherencia
DCL	Deterioro cognitivo leve
EA	Enfermedad de Alzheimer
EEG	Electroencefalograma
ERP	Potenciales relacionados con eventos (<i>event-related potentials</i>)
FIR	Filtro con respuesta finita al impulso (<i>finite impulse response</i>)
IA	Inteligencia artificial
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MI	Información mutua (<i>mutual information</i>)
MMSE	Mini Prueba del Estado Mental (<i>mini-mental score examination</i>)
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>positron emission tomography</i>)
PLI	Índice de retardo de fase (<i>phase lag index</i>)
RM	Resonancia magnética
sLORETA	Tomografía electromagnética cerebral estandarizada de baja resolución (<i>standardized low resolution brain electromagnetic tomography</i>)
SNC	Sistema nervioso central
SPCD	Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia
TFM	Trabajo de Fin de Máster
TR	Test de memoria total (<i>total recall memory test</i>)

1. Introducción

1.1	Introducción	-21-
1.2	Ingeniería Biomédica	-22-
1.3	Redes Múltiplex	-22-
1.4	Hipótesis	-23-
1.5	Objetivos	-24-
1.6	Descripción de la memoria	-25-

1.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que provoca la mayoría de los casos de demencia después de los 65 años. De hecho, se espera que más de 115 millones de personas desarrollen EA para 2050 (Alzheimer's Association, 2018). Sin embargo, esta enfermedad está precedida por diversas fases. En primer lugar, existe una fase preclínica de duración variable que evoluciona hacia una fase prodrómica de deterioro cognitivo leve (DCL). Esta a su vez será la que desemboque, en la mayoría de las ocasiones, en la EA. (Amoroso *et ál.*, 2018).

El DCL se refiere a un deterioro de la cognición superior al que observa en personas con un envejecimiento habitual (Sanford, 2017). Clínicamente, el término “deterioro cognitivo normal” es sinónimo de cambios en la cognición producidos debido al proceso de envejecimiento normal. Sin embargo, y aunque hay 6 dominios cognitivos principales que podrían verse afectados (aprendizaje y memoria, funcionamiento social, lenguaje, función viso-espacial, atención compleja y funcionamiento ejecutivo), el término DCL se refiere, generalmente, a una disminución de la capacidad de recordar o aprender nueva información (Sanford, 2017).

A lo largo de los años, las técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen han ido desempeñando un papel cada vez más importante para el diagnóstico de estos trastornos neurodegenerativos (Lebedeva *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2016), hasta el punto en el que se ha incorporado en los criterios de diagnóstico de la EA (Amoroso *et al.*, 2018; Knopman *et al.*, 2021) Hoy en día, los cambios cerebrales relacionados con la enfermedad pueden detectarse *in vivo* a través de la resonancia magnética (RM). Sin embargo, actualmente se acepta que la cascada neurodegenerativa de la EA comienza en el cerebro años, e incluso décadas, antes de que se produzcan las manifestaciones clínicas y radiológicas (Amoroso *et al.*, 2018). Por consiguiente, la comprensión de los cambios biológicos que ocurren en estas fases tempranas es de suma importancia, ya que abriría una ventana de oportunidades para futuros tratamientos en fases prodrómicas de la enfermedad (Sanford, 2017). Es por eso, por lo que este trabajo de Fin de Máster (TFM) se centrará en el estudio de los mecanismos neurodegenerativos implicados en la progresión del DCL.

En particular, se estudiarán las redes neuronales a través de métodos de la teoría de grafos. Con esta aproximación será posible mapear la estructura cerebral y comprender la relación entre los cambios funcionales y morfológicos (Miraglia *et ál.*, 2017). En la teoría de grafos, un grafo es una representación matemática de un sistema complejo. Este se define por un conjunto de vértices o nodos y una serie de enlaces o aristas. Las redes que se van a analizar en esta investigación han sido implementadas a partir de señales de electroencefalograma (EEG). En estos grafos los nodos representarán regiones cerebrales y los enlaces simbolizarán conexiones funcionales (Miraglia *et ál.*, 2017). Además, en la mayoría de los sistemas complejos los elementos que lo conforman interactúan entre sí de manera muy variada. Por tanto, una extensión natural de estos sistemas será implementar un sistema multinivel como un conjunto de múltiples subsistemas, en el que cada uno de ellos representará una interacción determinada. Con esto se permite una caracterización mucho más rica de cada una de estas comunicaciones (Yu *et ál.*, 2017). En concreto, este trabajo se enfocará en una particularización específica de las redes multinivel: las redes múltiplex. Las redes múltiplex son un tipo de red multicapa, en el que todas

las capas contienen el mismo conjunto de nodos, pero en la que siguen existiendo diversos tipos de interacciones en cada uno de los niveles (Newman, 2010). Además, en las redes múltiplex las conexiones entre capas solo pueden existir entre vértices homólogos (Buldú & Porter, 2017).

1.2. Ingeniería Biomédica

El procesamiento de la información biológica es un campo dinámico con multitud de aplicaciones. A lo largo de los años, los ingenieros y médicos han utilizado las señales biomédicas tanto en el diagnóstico como en la interpretación de la información sobre el estado de salud de un individuo (Rajeswari & Jagannath, 2017). El análisis de estas señales implica la identificación de su comportamiento, la extracción de propiedades lineales y no lineales, su compresión en distintas dimensiones y el reconocimiento de patrones (Krishnan & Athavale, 2018). En las últimas décadas, el procesamiento de señales ha dado notables saltos evolutivos en cuanto a su medición: de ser técnicas sencillas para analizar señales analógicas o digitales en el dominio del tiempo, la frecuencia o la combinación tiempo-frecuencia, a ser técnicas complejas de análisis e interpretación en un dominio de mayor dimensión (Krishnan & Athavale, 2018). La intención que subyace es sencilla: una extracción de características robusta y eficaz. Para conseguir este objetivo, el procesado de las señales biomédicas actualmente puede dividirse en tres etapas principales: registro, procesado y clasificación (A. Subasi, 2019).

1. Obtención y registro de señales. Esta tarea a su vez se puede dividir a su vez en tres fases diferentes. La primera de ellas incluye la detección, el muestreo, la cuantificación y la digitalización de la señal. La segunda, la eliminación del ruido a través de un preprocesado; y la tercera, el almacenamiento la señal obtenida.
2. Procesado. En esta fase también nos podemos encontrar con varias tareas. La primera de ellas implica la segmentación de la señal. Seguidamente se filtra la señal y se transforma a los dominios pertinentes que fueran necesarios. Tras esto, se deben de identificar los patrones a detectar. Esta etapa finaliza con la extracción de las características de la señal.
3. Clasificación. Finalmente, en esta etapa se clasifican las señales en función de los grupos de estudio al que pertenezcan.

En este trabajo se aplicarán los pasos mencionados para procesar señales eléctricas neuronales procedentes del EEG. Se hace uso de estas señales puesto que resultan muy útiles para el estudio del sistema nervioso, la monitorización del sueño y el diagnóstico de enfermedades como la epilepsia o el Alzheimer (Rahul et al., 2019). Asimismo, tienen un gran potencial para caracterizar las alteraciones de la dinámica cerebral en tiempo real asociadas a la EA (Rossini et al., 2020)

1.3. Redes Múltiplex

El enfoque universal de las redes complejas declara que todos los nodos que las conforman, junto con sus respectivas conexiones, son iguales. Sin embargo, esta abstracción topológica, no permite captar de manera completa características vigentes en los sistemas reales. Esto a su vez, podría originar descripciones

incorrectas de algunos fenómenos (Gómez *et ál.*, 2013). Por ejemplo, en una red constituida por un conjunto de sujetos, los enlaces podrían representar conexiones de amistad, pero también relaciones laborales o familiares. Por consiguiente, es posible que las conexiones entre cada uno de los nodos varíen dependiendo de la capa en la que se encuentren. Dos personas podrían estar, por ejemplo, conectadas por lazos familiares pero no tener ningún otro tipo de relación en los otros dos niveles. Por tanto, entender la variabilidad subyacente de cualquier sistema real implica la búsqueda de nuevos contextos (Boccaletti *et ál.*, 2014; García, 2014; Newman, 2010).

Una evolución orgánica de las redes complejas consiste en ser capaces de describir un sistema con múltiples capas donde cada nivel podría caracterizar diferentes propiedades y estar conformado por distintos nodos. Dichos nodos podrían tener conexiones entre sí y, de manera ocasional, relaciones con nodos de otros niveles (De Domenico *et ál.*, 2016; Gómez *et ál.*, 2013). En estas redes la eficiencia en la transferencia de información dependería de la estructura global, y no solo de la estructura específica de cada nivel (Yu *et ál.*, 2017). Además, y como cualquier sistema complejo, sería posible que sus enlaces tuviesen un peso que caracterizase la magnitud de sus conexiones, o, por el contrario, podrían ser binarios si tan sólo su peso adquiriera el valor de uno o cero (Amoroso *et ál.*, 2018; Rubinov & Sporns, 2010). La representación más simplista de las redes multinivel es una red en la que todas las capas tienen el mismo conjunto de nodos; en este caso, definiremos una red multiplex (Yu *et ál.*, 2017). En este contexto, en el presente TFM se asociará una de las seis bandas típicas de frecuencia de las señales EEG con un único nivel en una red multiplex, cuyos nodos, caracterizarán una serie de regiones cerebrales, y sus enlaces un conjunto de conexiones entre dichos nodos a una frecuencia determinada (De Domenico *et ál.*, 2016).

1.4. Hipótesis

Varios estudios muestran que la progresión de DCL provoca cambios en las redes cerebrales al registrar la actividad neuronal. Estas modificaciones tienen diferentes efectos sobre las redes funcionales construidas en las bandas de frecuencia habituales, lo que complica tanto su interpretación como su aplicación clínica. En la presente investigación, se propone como hipótesis que **los cambios en la red funcional asociados con el desarrollo de DCL alteran la estructura de la red multiplex**. La representación de las alteraciones mediante algoritmos basados en redes multiplex hace posible una interpretación más homogénea e intuitiva de las alteraciones cerebrales asociadas a la patología.

1.5. Objetivos

Las intervenciones terapéuticas tempranas mejoran la evolución de las enfermedades neurodegenerativas. Por consiguiente, la identificación de características distintivas en las primeras fases de dichas enfermedades resulta de vital importancia para el diagnóstico precoz. Para ser capaces de dar un diagnóstico precoz de la EA, es preciso conocer su comportamiento y evolución en su fase prodrómica: el DCL. Es por esto por lo que el **objetivo principal** será el **análisis de los mecanismos neurodegenerativos implicados en la progresión del DCL**

mediante redes múltiplex. De esta forma, se construirán redes múltiplex a través de señales EEG provenientes de: sujetos de control, enfermos con DCL que no han evolucionado hacia demencia por EA y enfermos con DCL que han evolucionado a demencia por EA, además de sujetos de los que no se conoce su progresión. Tras esto, se buscarán diferencias en los valores de los parámetros utilizados para caracterizar las redes de estos subgrupos.

Para la consecución de este objetivo principal, se deben alcanzar los objetivos específicos mostrados a continuación:

- Familiarización con el DCL y las alteraciones neuropatológicas asociadas a él.
- Revisión de los aspectos principales en el procesado de señales eléctricas biomédicas, en concreto, las señales EEG.
- Revisión de los aspectos básicos de la teoría de grafos: redes no binarias y binarias, matrices de adyacencia y parámetros a nivel de sensor y fuente.
- Profundización en el estudio de las redes múltiplex (búsqueda y selección de parámetros).
- Búsqueda de literatura previa enfocada al estudio del DCL tanto a través de redes convencionales como de redes múltiplex.
- Familiarización con la base de datos que se utiliza en esta investigación.
- Implementación y caracterización de las redes múltiplex construidas a través de los parámetros seleccionados. Para esta tarea, se hace uso de la herramienta Matlab®.
- Análisis e interpretación de los resultados, extracción de conclusiones y planteamiento de futuras líneas de investigación.

1.6. Descripción de la memoria

En esta sección presenta brevemente una descripción de cada uno de los capítulos que conforman la memoria del trabajo (a excepción del capítulo de introducción).

- **Capítulo 2. Deterioro Cognitivo Leve.** Este capítulo profundiza en el DCL. Se profundiza sobre temas como su epidemiología y etiología, así como las diferentes características neuropatológicas y clínicas. Se analizan los tratamientos vigentes actualmente y las técnicas más comúnmente utilizadas para su diagnóstico.
- **Capítulo 3. Electroencefalografía.** Comienza con una breve introducción que cubre los conceptos básicos sobre el EEG. Abarca temas como las distintas enfermedades en las que se utiliza como fuente de diagnóstico, así como sus ventajas e inconvenientes. Seguidamente, se estudian las distintas técnicas para la disposición de electrodos, las diferentes ondas cerebrales

que es posible registrar y se muestran las fases que conforman el pre-procesado de las señales. Para finalizar, se profundiza sobre las posibles alteraciones en los registros EEG provocadas por el DCL.

- **Capítulo 4. Materiales y métodos.** Se describen inicialmente las características de la base de datos utilizada, tanto a nivel neuropatológico como sociodemográfico. Además, se profundiza sobre el concepto de matriz de adyacencia, diferentes metodologías para implementarla y su relación con la teoría de grafos. El capítulo concluye con una breve exposición de los parámetros utilizados en el estudio y el desarrollo integral del proceso llevado a cabo desde el registro de las señales EEG hasta el cálculo de los parámetros de red.
- **Capítulo 5. Resultados.** En este capítulo se exponen de manera individual los resultados de los parámetros a nivel de fuente: matrices de conectividad, grado del nodo, grado de superposición, coeficiente de participación múltiplex, información mutua, coeficiente de agrupamiento, centralidad intermedia y eficiencia local. Además, se exponen las correlaciones entre el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex. También, se estudian las diferencias y semejanzas existentes en los valores de los parámetros entre grupos específicos mediante test estadísticos no paramétricos.
- **Capítulo 6. Discusión.** Se discuten los resultados mostrados en el capítulo de resultados. De esta forma, se da un sentido biológico a los resultados obtenidos y una explicación razonada sobre las posibles variaciones de cada uno de los parámetros.
- **Capítulo 7. Conclusiones, limitaciones y líneas futuras.** En el capítulo final se analiza el grado de cumplimiento de los objetivos planteados. A continuación, se remarcan un conjunto de limitaciones, así como una serie de enfoques o ideas que no se llegaron a tratar en este TFM, pero que podrían ser de gran interés en futuras investigaciones. Por último, se marcan los aspectos más relevantes del trabajo realizado, así como las conclusiones derivadas de ellos.
- **Bibliografía.** Contiene las referencias bibliográficas.

2. Deterioro Cognitivo Leve

2.1	Epidemiología y etiología	-29-
2.2	Características neuropatológicas	-30-
2.3	Clínica y diagnóstico	-31-

2.1. Epidemiología y etiología

La epidemiología implica la observación del estado de salud en el contexto de una población general. En el caso del DCL, esto es importante porque nos enfrentamos a lo que es esencialmente un estado subclínico, es decir, un problema de salud que probablemente no se comunique a un profesional de la salud durante un largo período de tiempo. También es una entidad heterogénea: el trastorno cognitivo subclínico tiene múltiples causas que interactúan, como, por ejemplo, la predisposición genética, el estrés o el deterioro cognitivo normal debido a la edad (Anderson, 2019). Aunque el concepto de DCL se ha ido reduciendo progresivamente a un subgrupo de personas que se encuentran en las primeras fases de un probable proceso neurodegenerativo, este grupo estará sujeto, no obstante, a muchas de las demás causas de deterioro cognitivo, que interactuarán con el proceso de la enfermedad y complicarán la definición y el cribado del DCL (Anderson, 2019).

Los estudios de población general de un trastorno nos permiten ver toda la gama de casos dentro de un entorno naturalista, que incluye una amplia variedad de posibles factores de riesgo (Anderson, 2019). Numerosos estudios clínicos y poblacionales han examinado los factores de riesgo de conversión de DCL a demencia, puesto que actualmente existe una tasa anual de progresión hacia la demencia de entre el 5% y el 10%, mucho mayor que la incidencia del 1% al 2% anual entre la población general (Sanford, 2017). Sin embargo, son pocos los estudios centrados en la transición a DCL desde un funcionamiento cognitivo normal. A pesar de esto, dichos estudios han proporcionado información transversal sobre las diferencias entre el DCL y el envejecimiento normal en relación con la estructura y la función del cerebro y la cognición (Anderson, 2019). En comparación con los sujetos sanos, se observa que los grupos con DCL manifiestan, sobre todo, atrofia del lóbulo temporal izquierdo y volúmenes más pequeños del lóbulo temporal medial (Rueda *et ál.*, 2018). Otros estudios han sugerido que las lesiones de la sustancia blanca, en particular en las áreas periventriculares, están asociadas al DCL (Artero *et ál.*, 2004). Estos resultados sugieren que los riesgos clínicos de conversión de un deterioro cognitivo normal a DCL están principalmente relacionados con el grado de deterioro a lo largo de un continuo que va desde los cambios relacionados con el envejecimiento normal hasta la demencia (Ritchie, 2004). Los estudios clínicos han proporcionado información sobre otros factores de salud, o riesgos psicológicos, conductuales y ambientales para la transición a DCL, como por ejemplo ser del sexo masculino o la presencia del alelo de la apolipoproteína E11 (Sanford, 2017). Otros factores de riesgo bien establecidos son los antecedentes familiares de deterioro cognitivo y la presencia de factores de riesgo vascular como la hipertensión, la hiperlipidemia, la enfermedad arterial coronaria y el ictus (Sanford, 2017). Un estudio centrado en la multimorbilidad y el desarrollo de DCL descubrió que los participantes con cuatro o más enfermedades crónicas, en particular dos de las siguientes: hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria y osteoartritis, tenían el mayor riesgo de padecer DCL (Vassilaki *et ál.*, 2015). Otras enfermedades crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Singh *et ál.*, 2014), la depresión (Geda *et ál.*, 2014) y la diabetes mellitus (Roberts *et ál.*, 2014), son también factores de riesgo conocidos. Finalmente, el estilo de vida también influye, ya que las personas cognitivamente y/o físicamente sedentarias tienen un mayor riesgo de desarrollar DCL.

2.2. Características neuropatológicas

A pesar de que la patogénesis de la demencia sigue sin estar clara, todos los casos comparten un punto en común de afectación estructural y funcional, a nivel microscópico, que da lugar a una progresiva neurodegeneración, así como a la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada y de β -amiloide (Spallazzi *et ál.*, 2019). Aunque la patología amiloide se considera uno de los rasgos distintivos de la EA, su papel patogénico aún no se ha dilucidado del todo. El depósito de amiloide es un acontecimiento temprano, que se produce muchos años antes de la aparición de los síntomas cognitivos, y que alcanza una meseta sustancial en el DCL (Spallazzi *et ál.*, 2019).

La hipótesis de la cascada de amiloide promulga que el proceso comienza con una mutación del gen de la APP, presente en el cromosoma 21, que daría lugar a la escisión de dicha proteína y, con ello, a un incremento de la cantidad de β -amiloide cerebral. Esta nueva proteína se pliega incorrectamente para formar agregados insolubles en forma de placas seniles, causando toxicidad. Como consecuencia, o al menos un proceso posterior en el tiempo, es que la proteína tau, cuya función principal es el transporte de sustancias a través de la neurona, además de ser un componente esencial en el citoesqueleto de la célula, se hiperfosforila y tiende a generar ovillos neurofibrilares. Los ovillos neurofibrilares formados por la agregación de hilos de tau hiperfosforilados desintegran la red de microtúbulos de las células nerviosas. Esto conduce a la inhibición de cualquier comunicación bioquímica en y desde la célula, y a la destrucción de su citoesqueleto. La aparición de estas lesiones se produce principalmente en dos regiones cerebrales determinadas: el hipocampo y la corteza cerebral. Las consecuencias relacionadas con estos dos procesos son la muerte neuronal progresiva, el desajuste neuroquímico, y finalmente, un colapso generalizado de los tejidos cerebrales (Martínez *et ál.*, 2019).

Otra de las alternativas que se contemplan, y que, además, conforma un complemento de la teoría postulada anteriormente, es la posibilidad de que la acumulación de β -amiloide extracelular de lugar a un proceso inflamatorio. Este proceso inflamatorio no sólo sería el causante de la hiperfosforilación de la proteína tau, sino que incrementaría sustancialmente el daño neuronal (Merino *et ál.*, 2015).

Si se procede a un estudio macroscópico, vemos que en los pacientes con demencia existe una marcada atrofia cerebral, que afecta principalmente al hipocampo y al lóbulo temporal en las primeras etapas, para luego extenderse a los lóbulos parietal y frontal, y se diseminarse por todo el cerebro en etapas posteriores. Además, la pérdida neuronal y la actividad sináptica también son descubrimientos recurrentes en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, son bastante difíciles de cuantificar y, por lo tanto, actualmente no se consideran un criterio de diagnóstico relevante. (Martínez *et ál.*, 2019).

En resumen, la causa de la demencia probablemente no puede verse como una secuencia única de eventos, sino como el resultado de una serie de procesos patológicos parcialmente relacionados. (Merino *et ál.*, 2015).

2.3. Clínica y diagnóstico

Es preciso remarcar que no todos los pacientes diagnosticados con DCL eventualmente acabarán desarrollando enfermedades neurodegenerativas posteriores. No obstante, sí que existen pacientes con DCL cuyo diagnóstico constituye una fase prodrómica de la enfermedad (Cassani *et ál.*, 2018). La clínica del DCL se caracteriza por la dificultad de recordar hechos recientemente aprendidos y el deterioro de la capacidad de almacenamiento de información nueva (Cassani *et ál.*, 2018). Además, los impedimentos leves en las funciones ejecutivas (planificación, atención, razonamiento abstracto y flexibilidad) y los trastornos en la memoria semántica son también síntomas del DCL (Cassani *et ál.*, 2018). Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad sigue generando controversia puesto que estos síntomas coinciden en gran medida con el envejecimiento normal de la población (Sanford, 2017). Normalmente, el diagnóstico se realiza después de que el paciente o el acompañante presenten una queja subjetiva de que el paciente ha sido incapaz de recordar eventos, conversaciones, fechas o números de teléfono importantes. El profesional sanitario suele entonces realizar una prueba objetiva que establecerá el diagnóstico. De entre las pruebas objetivas existentes en la actualidad se pueden destacar tres principales: las pruebas neuropsicológicas, el diagnóstico por imagen y los biomarcadores (Sanford, 2017).

La mini prueba del estado mental (MMSE, *mini-mental score examination*) es una prueba neuropsicológica breve que proporciona una visión general de la función cognitiva que, en el entorno de los pacientes con DCL, se complementa con pruebas neuropsicológicas más especializadas para otros dominios del lenguaje, la praxis y las funciones ejecutivas, entre otros. Las ventajas del MMSE residen en la facilidad de administración (sobre todo en términos de tiempo y recursos) sin efectos nocivos, así como una alta aceptabilidad por parte de los profesionales sanitarios (Arevalo-Rodriguez *et ál.*, 2015). La puntuación total del MMSE comprende sub-puntuaciones que representan cada dominio cognitivo: memoria, orientación, atención, lenguaje y construcción. De esta manera, cuanto menor sea la puntuación en el test mayor será el proceso neurodegenerativo asociado al paciente, siendo una puntuación de 23 sobre 30 el rango de corte para considerar una posible demencia (Arevalo-Rodriguez *et ál.*, 2015).

Un examen estándar de diagnóstico por imagen incluye una resonancia magnética o una tomografía computarizada, que puede ser útil para evaluar la estructura general del cerebro y descartar afecciones como tumores cerebrales, hidrocefalia, malformaciones vasculares y accidentes cerebrovasculares (Sanford, 2017). También pueden revelar cambios isquémicos en los vasos sanguíneos más pequeños, que pueden ser valiosos para distinguir el DCL a causa de la demencia vascular frente a la de otras causas. Cuando se observan cambios vasculares, hay que asegurar un control óptimo de los factores de riesgo, como la hipertensión, el consumo de tabaco, la diabetes mellitus y la fibrilación auricular (Sanford, 2017). Otro estudio de imagen útil, pero no fácilmente disponible, que evalúa la función cerebral en lugar de la estructura, es la exploración a través de la tomografía por emisión de positrones (PET) con F-fluorodeoxiglucosa (Yuan *et ál.*, 2009). Este escáner, que todavía se realiza principalmente con fines de investigación, consiste en la administración de una sustancia radiactiva, que es un marcador del metabolismo de la glucosa y se une a zonas muy activas del cerebro que utilizan

fácilmente dicho azúcar. Los pacientes con áreas de hipometabolismo de la glucosa en los lóbulos temporales o parietales, pueden tener un mayor riesgo de progresión de DCL a demencia (Yuan *et ál.*, 2009).

Los biomarcadores son indicadores medibles de procesos patológicos específicos de las enfermedades y se utilizan principalmente en ensayos clínicos o en entornos de investigación, ya que existe una falta de estandarización en la técnica y la incertidumbre respecto a los puntos de corte óptimos para el diagnóstico (Sanford, 2017). Los biomarcadores más utilizados para detectar el DCL se desarrollaron inicialmente para la detección precoz de la EA y, por lo tanto, son específicos para la patología central de la enfermedad, es decir, la deposición de placas ricas en amiloide y la neurodegeneración (Sanford, 2017). Existen mediciones de proteínas amiloides en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que representan un tipo de biomarcador. A medida que las placas ricas en amiloide se depositan en el cerebro, se detectan niveles más bajos en el LCR. Se ha demostrado que estos niveles bajos en el LCR se correlacionan positivamente con la progresión del DCL a la demencia (Mattsson *et ál.*, 2009). Además, la proteína tau desempeña un papel clave en la patología de la EA y es el principal constituyente de los característicos ovillos neurofibrilares que interrumpen la función neuronal normal. Los niveles de proteína tau en el LCR aumentan en los pacientes afectados por la EA. También se ha demostrado que son predictores positivos en la conversión de DCL a demencia (Hansson *et ál.*, 2006).

En conclusión, la detección del DCL es esencialmente un diagnóstico clínico y no puede realizarse basándose en pruebas de laboratorio o de imagen por sí solas. Las técnicas especializadas y el diagnóstico por imagen pueden mejorar los resultados de la evaluación clínica y determinar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de demencia, lo que puede permitir un mejor pronóstico y la oportunidad de educar al paciente y a su familia (Sanford, 2017). Sin embargo, los cambios en la anatomía y fisiología del cerebro están presentes años antes de la aparición de síntomas clínicamente detectables, pero los biomarcadores y las técnicas de imagen especializadas no se realizan como cribado rutinario debido a los altos costes y a la falta de técnicas y medidas estandarizadas (Sanford, 2017). En consecuencia, hay que confiar principalmente en la perspicacia clínica, que desgraciadamente entra en juego mucho después de que el proceso de la enfermedad esté bien establecido (Sanford, 2017).

3. Electroencefalografía

3.1	Introducción	-35-
3.3	Neurofisiología y registros EEG	-35-
3.4	Alteraciones de las señales EEG debido al DCL	-40-

3.1. Introducción

En los últimos años, el EEG cuantitativo (en adelante simplemente EEG) ha demostrado ser una herramienta clínica fiable para el diagnóstico y estudio de enfermedades y trastornos cerebrales, como por ejemplo, los trastornos del espectro autista (J. Wang *et ál.*, 2013), la epilepsia y las convulsiones (Faust *et ál.*, 2015), la isquemia cerebral (Muniz *et ál.*, 2016), la demencia frontotemporal (Nishida *et ál.*, 2011) y la demencia de la enfermedad de Parkinson (Jeong *et ál.*, 2016). Es una técnica prometedora con el potencial de servir como apoyo y/o alternativa a las herramientas existentes (por ejemplo, RM, LCR y PET), pero con la ventaja de ser no invasiva, portátil y menos costosa (Cassani *et ál.*, 2018).

El EEG es una técnica que consiste en registrar los cambios temporales de la actividad eléctrica en la corteza cerebral, producidos por los potenciales postsinápticos de miles de neuronas con una orientación espacial similar (Cassani *et ál.*, 2018; Kulkarni & Bairagi, 2018). Estos potenciales eléctricos se miden mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. La resolución espacial del EEG está relacionada con el número de electrodos utilizados y su colocación, o disposición, en dicho cuero cabelludo. Además, el EEG tiene mejor resolución temporal que otras técnicas de neuroimagen (Cassani *et ál.*, 2018). Sin embargo, una de las principales deficiencias de la señal de EEG reside en su sensibilidad a los artefactos de la señal, como los parpadeos y movimientos de los ojos, los latidos del corazón, la actividad de los músculos craneales y las interferencias de la red eléctrica. Estos artefactos tienen efectos perjudiciales en la calidad de la señal del EEG, reduciendo el rendimiento del diagnóstico (Cassani *et ál.*, 2018). Dichos efectos podrán apaliarse a través de una buena elección del electrodo de referencia (Cassani *et ál.*, 2018; Kulkarni & Bairagi, 2018).

En cuanto a la demencia y fundamentalmente en el diagnóstico diferencial entre la EA y otras enfermedades que conducen a la demencia se observa como las señales EEG toman un papel cada vez más relevante (Cassani *et ál.*, 2018). Las señales eléctricas cerebrales que se han estudiado en personas mayores sanas, muestran que no hay modificaciones sustanciales en los EEG asociados al envejecimiento sano (Cassani *et ál.*, 2018); sin embargo, los cambios sí se vuelven representativos si se estudian señales cerebrales de personas afectadas por la EA (Cassani *et ál.*, 2018).

3.2. Neurofisiología y registros EEG

El EEG es uno de los métodos no invasivos más importantes para el estudio de enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC). El modelo básico asume que el potencial postsináptico simultáneo de miles de millones de neuronas piramidales, junto con otros procesos neurales (células gliales, corrientes pasivas o fuentes unipolares), genera las salidas registradas por el EEG, es decir, las señales eléctricas. Sin embargo, esto simplemente explica la existencia de actividad eléctrica neuronal pero no la importancia de los patrones contenidos en el EEG y su significado (Cohen, 2017). Por consiguiente, el enfoque aquí discutido no aborda los principios físicos por los cuales un campo electromagnético viaja desde el tejido cerebral hasta el cuero cabelludo. De hecho, lo que verdaderamente deberíamos de preguntarnos es: ¿cuáles son los patrones específicos presentes en las señales? Pero,

sobre todo, ¿cómo deberían de interpretarse? (Cohen, 2017). Ejemplos típicos de estos patrones son las alteraciones de fase, el acoplamiento cruzado de frecuencias, la potencia limitada en banda y la conectividad basada en potencia o fase. Todos ellos reflejan la arquitectura de los microcircuitos conformados por una gran cantidad de neuronas y sus correspondientes dinámicas. Por tanto, el estudio de estas modificaciones es de especial importancia para comprender mejor la electrofisiología relacionada con las funciones cerebrales y las tareas cognitivas. Además, en la práctica, el mapeo entre los patrones EEG y el conjunto de microcircuitos que los generan tiene lugar de la forma “uno a varios”, es decir, varios microcircuitos podrán llegar a generar una única modificación en la señal EEG (Cohen, 2017). Sin embargo, se sabe poco sobre cómo los circuitos neuronales producen diferentes características del EEG que están asociadas con diferentes funciones cognitivas. Aunque una gran variedad de estas dinámicas aún no se han estudiado profundamente, alguna de ellas sí que se ha caracterizado (Cohen, 2017). Por ejemplo, la no linealidad en la relación entre la potencia del EEG y la integración espacial (Snyder *et ál*, 2015), o la presencia de diversos generadores de oscilaciones alfa (Riddle *et ál*, 2020).

3.3.1 Ritmos cerebrales

En la parte final de la sección anterior se muestra como Riddle *et ál*, (2020) y su investigación consiguen demostrar la presencia de diversos generadores de osciladores alfa. Sin embargo, todavía no se ha explicado por completo qué son estas fluctuaciones. En adultos en buen estado de salud, la frecuencia y amplitud de las señales generadas por los microcircuitos cerebrales son susceptibles a variaciones en función del estado en el que se encuentre el sujeto. Por ejemplo, si la persona se encuentra en un estado de reposo, o por el contrario, de vigilia. En función de la frecuencia a la que se emitan estas señales, existen cinco ritmos cerebrales diferentes (Jafari *et ál*, 2020). Estos se explican a continuación y se analizan en la Figura 1 (Jafari *et ál*, 2020):

- Ondas delta. Son las ondas con frecuencia más pequeña (menos de 4 Hz) y la mayor amplitud. Se asocian principalmente con los trastornos cerebrales graves, respiraciones forzadas y el sueño profundo. Se suelen presentar en las regiones parieto-occipital y frontal.
- Ondas zeta. Tienen un rango de frecuencias de entre 4 y 8 Hz con una amplitud mayor a los 20 μ V. Es posible encontrarlas en actividades creativas, así como en la resolución de problemas matemáticos. Se encuentran en la región pre-frontal del córtex.
- Ondas alfa. Oscilan entre los 8 y los 13 Hz, con amplitudes alrededor de los 50 μ V. Se relacionan con estados de reposo con los ojos cerrados y están presentes principalmente en las regiones posteriores de la cabeza (lóbulo occipital).
- Ondas beta. Poseen un rango de frecuencias entre 13 y 30 Hz. Se sitúan en las regiones frontal y fronto-polar y se asocian a estados de pensamiento activo.

- Ondas gamma. Estas ondas se encuentran a una frecuencia mayor a 30 Hz. Aparecen en razonamientos complejos con una alta cantidad de información a procesar y pensamientos abstractos. Se encuentran en las regiones frontal y central y suelen ser más comunes en pacientes con algún tipo de alteración cognitiva.

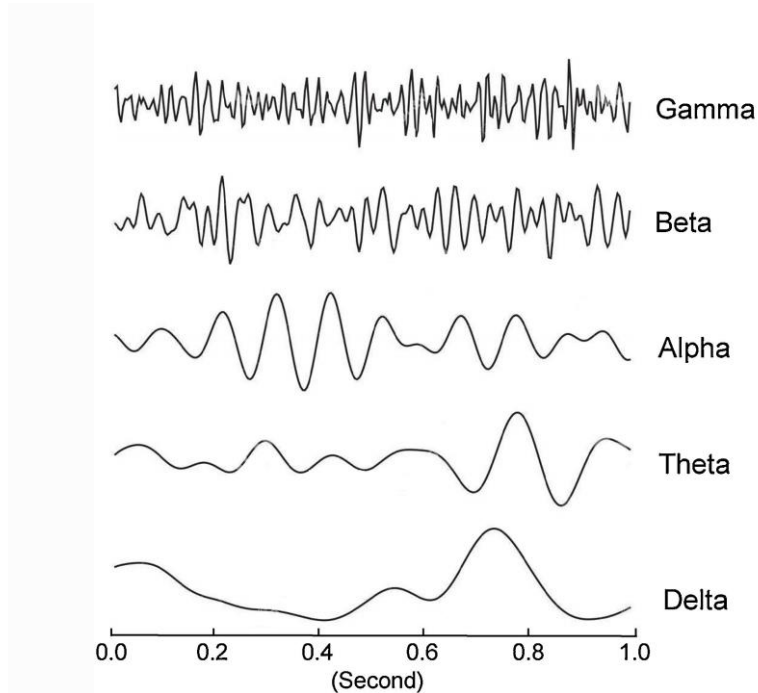


Figura 1. Ritmos cerebrales. Esta figura ha sido adaptada del artículo (Jafari *et ál.*, 2020)

3.3.2 Registros electroencefalográficos

Puesto que la totalidad de los resultados y conclusiones extraídas de ellos se basan en registros EEG, se hace preciso explicar los procesos para su adquisición y posterior procesado.

3.3.2.1 Registro

En primer lugar, el potencial de la superficie cerebral es una onda continua que debe ser muestreada. Para llevar a cabo esta tarea se hace uso de un convertidor analógico-digital en el dominio temporal. Por su parte, en el dominio espacial se aprovechará la disposición de los electrodos colocados a lo largo de todo el cuero cabelludo. De esta manera, cuanto mayor sea el número de electrodos empleados más óptima será la resolución. Sin embargo, aumentar el número de sensores también genera incrementar considerablemente la carga computacional asociada al procesamiento, puesto que el número de canales también se incrementaría (cada electrodo constituye un canal diferente) (Montoya-Martínez *et ál.*, 2021). Además, puesto que no todas las zonas cerebrales son responsables del procesamiento de las mismas funciones cerebrales, otro aspecto relevante a tener en cuenta es la disposición de dichos sensores. , (Montoya-Martínez *et ál.*, 2021). Para posicionar los electrodos se pueden destacar una serie de métodos muy comúnmente utilizados. Estos son: el sistema internacional 10–10, sistema el 10-20, y por último,

el sistema Maudsley (Kulkarni & Bairagi, 2018). A día de hoy, el sistema más popular es el internacional 10-20, mostrado en la Figura 2. Esta sistema presenta una cobertura a lo largo de todo el cuero cabelludo totalmente uniforme. En este sistema, la distancia entre los electrodos vecinos es del 10% o del 20% de una distancia concreta. Dicha distancia se mide haciendo uso de dos puntos anatómicos de referencia específicos, a saber: *el nasion*, entre la frente y la nariz, a la altura de los ojos; y *el inion*, en la parte posterior de la cabeza (Kulkarni & Bairagi, 2018; Siuly *et ál.*, 2016). Además, cabe destacar que los electrodos se encuentran referenciados mediante una letra y un subíndice. El objetivo final de la letra es el de identificar el área anatómica en la que se encuentra el sensor. Estas letras son: auricular (A), temporal (T), occipital (O), parietal (P), central (C), frontal (F) y prefrontal o frontopolar (Fp). Por otro lado, el subíndice es: o bien la letra z, que referencia la disposición de los electrodos en la línea central o cero, o un número que indica la colocación lateral. Además, los electrodos con números impares corresponden al lado izquierdo del cerebro mientras que los pares se colocan en el lado derecho de la cabeza (Abhang *et ál.*, 2016; Kulkarni & Bairagi, 2018; Siuly *et ál.*, 2016).

Por último, en la introducción se había mencionado que la cantidad de ruido registrado dependía en gran medida de la elección del electrodo de referencia. Pero, ¿qué significa esto realmente? En los registros EEG se hace necesario contar con un

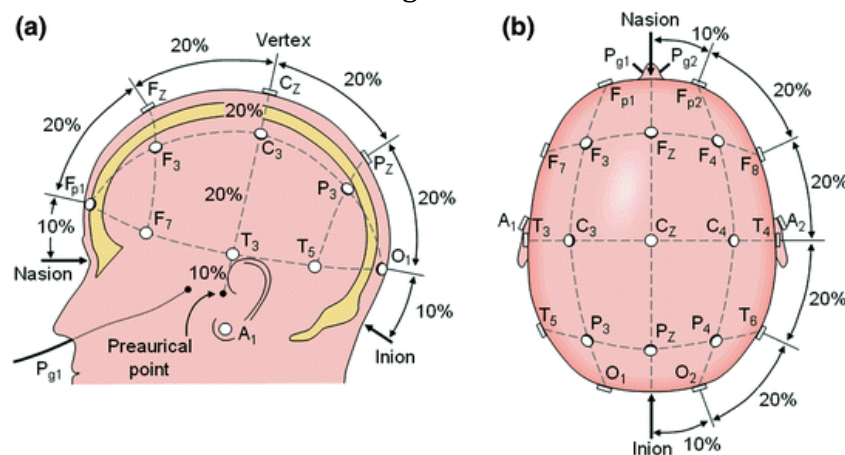


Figura 2. Sistema internacional de colocación de electrodos 10-20 (Siuly *et ál.*, 2016).

segundo punto de referencia, puesto que todas las medidas tienen un carácter diferencial. La elección de esta referencia genera dos tipos de montajes diferentes e igualmente válidos. El primero de ellos es el montaje monopolar, que permite registrar la diferencia de potencial entre un electrodo dispuesto en una zona cerebral activa, como es el cuero cabelludo, y otro ubicado en un área sin actividad, como bien podría ser el cartílago de la oreja. El segundo montaje es el montaje bipolar. Este permite registrar la diferencia de voltaje entre dos electrodos ubicados en zonas activas (Klimesch *et ál.*, 2007; Ramos-Argüelles *et ál.*, 2009).

3.3.2.2 Pre-procesado

- I. Una vez que la señal EEG ha sido registrada a través del sistema internacional 10-20 durante 5 minutos, se procede a su pre-procesado siguiendo los pasos que a continuación se explican: Se procede a implementar un referenciado mediante la técnica de referenciado promedio común (CAR, *common average referencing*). Dicha técnica genera registros

monopolares, obteniendo además mejores resultados en comparación con otros tipos de referencias. (Ludwig *et ál.*, 2009).

- II. Eliminación de interferencias de la red eléctrica a 50 Hz gracias a un filtro de ranura. Filtrado digital pasa banda inicial mediante un filtro FIR (*finite impulse response*) con ventana de Hamming entre 0.4 y 98 Hz.
- III. Eliminación de artefactos asociados a movimientos oculares, musculares y cardiacos mediante un análisis de componentes independientes.
- IV. Selección de la banda de interés entre 1 y 70 Hz a través de un segundo filtrado digital pasa banda con un filtro FIR de ventana de Hamming.
- V. Segmentación de la señal EEG en épocas de 5 segundos e inspección visual con el objetivo de seleccionar aquellas libres de artefactos.

3.3.2.3 Eliminación de artefactos

Tras el examen llevado a cabo en el último punto del apartado anterior, se procede a retirar del estudio a todos aquellos registros que estén contaminados con ruido. Es decir, a aquellas señales que no dispongan de un número válido de épocas libres de artefactos. Además, se estableció como principio de duración mínima de cada señal, un minuto (Núñez *et ál.*, 2020). Entonces, dado que cada época tiene una duración de 5 segundos, un número mayor o igual a 12 épocas sin artefactos se considerará un valor válido.

3.3. Alteraciones de las señales EEG debido al DCL

Varios estudios han investigado la dinámica neuronal del DCL y la EA leve con el objetivo de identificar el trastorno neurodegenerativo en una fase temprana. La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en estado de reposo con un número limitado de investigaciones centradas en la condición de las tareas cognitivas (Das & Puthankattil, 2020). Sin embargo, el análisis del EEG en una tarea cognitiva podría proporcionar más información sobre el procesamiento funcional de los circuitos neuronales implicados en la función cognitiva estudiada (Das & Puthankattil, 2020).

Una observación significativa en el análisis del EEG en la EA es la reducción de la sincronización entre regiones cerebrales (Jeong, 2004). El análisis de redes complejas cuantifica esta anormalidad a través de grafos de conectividad de redes. Los patrones de conectividad anormales en los estudios de conectividad basados en el EEG se detectan en la EA (Başar *et ál.*, 2017) y en otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la esquizofrenia (Takahashi *et ál.*, 2018), el trastorno del espectro autista (Orehova *et al.*, 2014) y la epilepsia (Adebimpe *et ál.*, 2015). Uno de los primeros estudios sobre la conectividad funcional basada en el EEG en la EA fue realizado por Jeong *et ál.* (2001), mediante la información mutua cruzada (CMI) como medida de conectividad. La CMI estima la ganancia media de información de un canal del EEG respecto a otro. El estudio observó una reducción de la transmisión de información a través de electrodos distantes y entre hemisferios con una reducción general de los valores de CMI en las regiones frontales y antero-temporales (Jeong *et ál.*, 2001). La conectividad funcional en la condición de DCL ha

sido también investigada por Babiloni *et ál.*, (2004). El estudio reveló que el DCL puede caracterizarse por una conectividad reducida en los pares de electrodos fronto-parietales e interhemisféricos. En un análisis comparativo de redes realizado por Miraglia *et ál.* (2016), se investigó la propiedad de “pequeño mundo” (*small-world*) en controles, personas con DCL y sujetos con EA. La propiedad de pequeño mundo es una cantidad que representa el equilibrio óptimo entre la segregación local y la integración global en una red para el funcionamiento normal del cerebro (Das & Puthankattil, 2020). El estudio utilizó el registro de EEG bajo protocolos de ojos abiertos y cerrados y mostró alteraciones en la estructura de la red en el DCL y la EA. Asimismo, varios estudios de conectividad funcional en la EA han observado una reducción en la conectividad funcional global entre diferentes regiones del cerebro (Miraglia *et ál.*, 2016). Sin embargo, resultados contrarios se han obtenido en estudios recientes, con un aumento de la conectividad funcional en pacientes con EA (Afshari & Jalili, 2016; Başar *et ál.*, 2017). En el estudio realizado por Afshari & Jalili (2016), se observó tanto la disminución de la conectividad global como el aumento de la conectividad local en los pacientes con EA. Sin embargo, la mayoría de la literatura en el análisis de redes asocia la reducción de la capacidad cognitiva observada en el DCL y la EA con la reducción de la conectividad funcional (Das & Puthankattil, 2020).

Como ya se mencionó, el análisis de la conectividad funcional en condición de tarea cognitiva podría revelar más información sobre la desintegración funcional mientras se realiza una tarea cognitiva. En este sentido, Das y Puthankattil (2020) examinaron los patrones de conectividad funcional de los pacientes con DCL y EA en condiciones de reposo y durante una tarea cognitiva. La investigación planteó la hipótesis de que habría una reducción en la conectividad funcional de los pacientes con DCL y EA en comparación con los sujetos sanos. También se esperaba que la variación en la conectividad funcional estuviese influenciada por el protocolo de registro del paciente (reposo y tarea cognitiva). Por último, el estudio especulaba con una variación en la importancia de los nodos en el grupo de DCL-EA con respecto a los controles (Das & Puthankattil, 2020). Efectivamente, los resultados indicaron una reducción de la integración funcional en la red cerebral de los pacientes con DCL y EA. También observaron una mayor integración en la banda gamma en los sujetos con DCL-EA que en los controles sanos bajo carga cognitiva (Das & Puthankattil, 2020). Por último, estaban en lo cierto al afirmar que existirían variaciones en la relevancia de los nodos para los distintos grupos de estudio (Das & Puthankattil, 2020).

Otra investigación interesante es la que plantea Paitel *et ál.*, (2021). Este artículo supone una revisión sistemática en donde se examinan si los potenciales relacionados con eventos (ERPs) durante el procesamiento cognitivo superior pueden detectar signos sutiles y tempranos de enfermedades neurodegenerativas. Los resultados sugieren que las ERPs podrían ser capaces de indexar cambios neuronales tempranos indicativos de un DCL futuro en ancianos por lo demás sanos. Como las ERPs son también accesibles y asequibles en relación con otras técnicas de neuroimagen, su inclusión en la evaluación cognitiva podría mejorar sustancialmente la identificación y la caracterización de la disfunción neural, lo que permitiría un diagnóstico diferencial más temprano y la orientación de la intervención (Paitel *et ál.*, 2021).

4. Materiales y métodos

4.1	Base de datos	-44-
4.2	Reconstrucción de las series temporales a nivel de fuente	-45-
4.3	Matrices de conectividad	-46-
4.4	Extracción de parámetros	-49-
4.5	Análisis estadísticos	-54-

4.1. Bases de datos

Caracterizar los datos a nivel sociodemográfico, clínico y neurofisiológico es fundamental para una correcta interpretación de la información. Por tanto, en este apartado se estudiará en detalle la base de datos utilizada para alcanzar los objetivos y verificar la hipótesis. En concreto, gracias al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, se cuenta con la información necesaria para caracterizar el DCL en diversos estados de evolución. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético correspondiente para recoger los datos. Asimismo, se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas incluidas en el estudio o de sus cuidadores, para participar en la investigación, que fue diseñada de acuerdo con las recomendaciones del Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Existen varios criterios tanto de exclusión como de inclusión para la base de datos empleada:

- Criterios de exclusión.
 - I. Signos atípicos en la evolución.
 - II. Antecedentes de neoplasia activa o en el tratamiento.
 - III. Antecedentes de cirugía reciente o estados hipercatabólicos.
 - IV. Indicios de componentes de patología vascular en la historia clínica.

- Criterios de inclusión.
 - I. Mayores de 70 años.
 - II. Con una puntuación mayor a 27 puntos en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE).
 - III. Sin trastornos psiquiátricos mayores o antecedentes neurológicos.

5.1.1 Hospital Universitario Río Hortega

La base de datos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid contiene un total de 196 sujetos, aunque para este estudio se tendrán en cuenta 114, puesto que los 82 pacientes restantes conforman el conjunto de enfermos con EA, grupo que no se tendrá en cuenta en esta investigación. El resto de participantes se pueden dividir en: 45 sujetos de control y 69 pacientes con DCL. Además, la base de datos se actualiza constantemente, lo que nos permite observar las trayectorias específicas de determinados sujetos diagnosticados de DCL. Por consiguiente, podemos subdividir este grupo de la siguiente manera: 19 sujetos que fueron posteriormente diagnosticados de EA (DCL2), 23 sujetos que no progresaron (DCL1) y 27 sujetos sobre los que no se tenían datos acerca su evolución (DCL). En la Tabla 1, se exponen las características sociodemográficas de esta base de datos.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Número de sujetos	45	27	23	19
Edad (m [SD]) (años)	76.30 [7.21]	77.34 [6.40]	75.19 [6.04]	76.60 [5.65]
MMSE (m[SD])	28.86 [1.15]	27.42 [1.87]	26.55 [1.60]	26.57 [1.84]
TAM (m[SD])	44.86 [3.96]	31.50 [5.32]	32.50 [5.67]	28.89 [6.47]
Bayer-ADL (m[SD])	3.17 [2.07]	3.27 [3.57]	2.81[1.37]	3.67 [0.91]

Tabla 1. Características sociodemográficas para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega, *m* media, *SD* desviación estándar.

5.1.2 Registros EEG

Los registros EEG se realizaron a través de un electroencefalógrafo digital de 19 canales. Dicho electroencefalógrafo corresponde al modelo XLTEK®, Natus Medical y posee una colocación de electrodos que corresponde al Sistema Internacional 10 – 20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Pz). Durante el registro de las señales, los sujetos se encontraban con los ojos cerrados en un estado de reposo, dentro de un entorno sin ningún tipo perturbación. Si hablamos de la frecuencia de muestreo empleada, los registros EEG se registraron a 200 Hz empleándose para ello, y como ya se ha mencionado con anterioridad, un referenciado promedio común(CAR). Finalmente, todos los registros utilizados en la investigación pasaron por una fase de preprocesado, explicada en profundidad en el Capítulo 3.

4.2. Reconstrucción de las series temporales a nivel de fuente

Las señales registradas que conforman la base de datos se encuentran a nivel de sensor. Esto quiere decir que, si se implementase directamente una red, ya sea compleja o múltiplex, los nodos que la conformasen corresponderían a cada uno de los sensores dispuestos a lo largo de todo el cuero cabelludo. Para conseguir que cada uno de los nodos de la red corresponda a una región cerebral es preciso reconstruir las series temporales a nivel de fuente. Para ello, emplea el algoritmo sLORETA (*standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*). sLORETA resuelve un conjunto de desventajas e inconvenientes, como por ejemplo, la extensión de un hemisferio a otro, que aparecían en su versión previa(Pascual-Marqui, 2002). El algoritmo permite calcular la matriz X que contiene la distribución de los electrodos, mediante la expresión (Sanei & Chambers, 2013):

$$X = L \cdot S, \quad (1)$$

donde L es una matriz de dimensiones $n \times 3m$; con n número de electrodos y m número de fuentes cerebrales a considerar. A su vez, S , contiene tanto la amplitud como la distribución de las fuentes. Seguidamente, a través del método de mínimos cuadrados y puesto que se conoce X y L resultaría sencillo obtener S (Sanei & Chambers, 2013):

$$S = (L \cdot L^T)^{-1} L^T X, \quad (2)$$

Una vez calculada S se han conseguido las señales a nivel de fuente. Pero esto no es todo, tras esto es preciso ubicar las 68 fuentes neuronales. Para ello se hace uso de la plantilla ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal obtenida a partir de 152 resonancias magnéticas. Con esta plantilla es posible conseguir un modelo con 15000 fuentes que a través del atlas Desikan-Killiany se proyectan a 68 regiones corticales (Douw *et ál.*, 2018; Fonov *et ál.*, 2009).

4.3. Matrices de conectividad

Es posible expresar la conectividad entre cada par de nodos de la red en forma de una matriz bidimensional. En dicha matriz, cada fila y cada columna corresponden a un nodo diferente, y el elemento correspondiente a la intersección de la i -ésima fila y la j -ésima columna codifica la información correspondiente a la conexión existente entre las regiones i y j . Denominaremos a esta matriz, matriz de conectividad o adyacencia. En el presente trabajo se emplearán dichas matrices como medio para la representación gráfica de la red. De este modo, cada fila o columna de la matriz corresponderán a un nodo en el gráfico y cada elemento de dicha matriz representará un enlace (Fornito *et ál.*, 2016).

Por su parte, los valores de conectividad pueden representar e tanto conexiones anatómicas, como funcionales o efectivas. Es posible definir las conexiones anatómicas como los tramos existentes de materia blanca entre las distintas regiones cerebrales. Por otro lado, la conectividad funcional representa la magnitud de las correlaciones temporales en la actividad eléctrica. Finalmente, la conectividad efectiva, que suele estimarse en función de las perturbaciones observadas, indica influencias causales o no causales entre dos zonas diferentes (Rubinov & Sporns, 2010).

En el presente trabajo, y con el objetivo de analizarlas posibles correlaciones entre las señales de EEG, nos centraremos en las conexiones funcionales. Además, es posible distinguir tres grupos diferentes, dependiendo de si se evalúan: a) un retardo constante en la fase (como el *phase lag index*, PLI); b) el acoplamiento de la amplitud de oscilación (como la *amplitude envelope correlation*, AEC); o c) la coherencia espectral (como la *magnitude squared coherence*, MSCOH) (Colclough *et ál.*, 2016). Puesto que el PLI permitiría comparar los resultados obtenidos con investigaciones previas (Yu *et ál.*, 2017) y además, es inmune a los efectos de conducción de volumen y dispersión de campo de las señales EEG (Li *et ál.*, 2020), es el candidato ideal para ser utilizado en el trabajo.

El PLI se basa en la suposición de que la existencia de un retardo de fase constante y además, distinto de cero entre dos series temporales no puede explicarse por la conducción de una misma fuente y, por tanto, lo más probable es que se deba a las interacciones de varios sistemas subyacentes. Estos retardos pueden determinarse a raíz de la asimetría de la distribución de las diferencias de fase instantánea entre las dos series temporales (Li *et ál.*, 2020). Si no existiese un acoplamiento de fase entre las dos señales, entonces se esperaría que esta distribución fuese homogénea. Contrariamente, cualquier desviación respecto a

esta distribución informaría de la presencia de una sincronización en la fase. Además, se puede obtener un índice de la asimetría de la distribución a partir de una serie temporal de diferencias de fase $\Delta\phi(t_n)$ donde $n = 1 \dots N$, de la siguiente manera (Li *et ál.*, 2020):

$$PLI = |\langle \text{sign}[\Delta\phi(t_n)] \rangle|, \quad (3)$$

De esta manera, la medida del PLI adquiere un valor de cero si no existe acoplamiento entre las dos series temporales. En caso contrario, adquirirá un valor como máximo de uno, indicando entonces el acoplamiento de fase prácticamente perfecto (Li *et ál.*, 2020).

4.4. Implementación de la red múltiplex

En esta sección se mostrará los pasos necesarios para la implementación de una red múltiplex basada en frecuencia. La razón de que el estudio esté basado en este tipo de redes es que investigaciones recientes revelan que estas redes incluyen información relevante sobre la organización funcional en redes neuronales que no podría capturarse a través de las aproximaciones clásicas de las redes complejas (Buldú & Porter, 2017; Yu *et ál.*, 2017). Para ello, se identificará cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma) con un nivel de la red múltiplex. Por su parte, y como ya se ha mencionado con anterioridad, los nodos caracterizarán 68 regiones cerebrales distintas. Además, las conexiones entre estos nodos representarán su conectividad en un rango específico de frecuencia (De Domenico *et ál.*, 2016). Puesto que se implementa una red múltiplex, las conexiones entre diferentes niveles solo pueden establecerse entre nodos que representen la misma área del cerebro (Buldú & Porter, 2017; De Domenico *et ál.*, 2016). Dentro de este contexto, y con la intención de seguir las líneas de investigación de artículos previos (De Domenico *et ál.*, 2016), se asumirá que dichas conexiones representan las distintas componentes en frecuencia interactuando entre ellas.

Si bien el proceso de implementación de una red neuronal se ilustra en la Figura 3, es necesario profundizar en cada una de sus etapas.

En primer lugar, y tras haber pasado por el proceso de pre-procesado explicado en el Capítulo 3, se procede a reconstruir la serie temporal a nivel de fuente siguiendo el algoritmo sLORETA mostrado en secciones anteriores. Seguidamente, se filtra el registro EEG en las seis bandas de frecuencia establecidas. Tras esto, es preciso calcular las matrices de adyacencia a partir del PLI para cada una de las seis señales resultantes del proceso de filtrado. En este punto se habrán conseguido seis matrices de conectividad diferentes. Dichas matrices constituirán cada una de las seis capas de la red múltiplex. Este proceso, mostrado con más detalle en la Figura 4, se repite para cada uno de los pacientes que conforman la base de datos. Una vez que este proceso finalice, se habrán obtenido tantas redes múltiplex como sujetos existan en dicha base de datos.

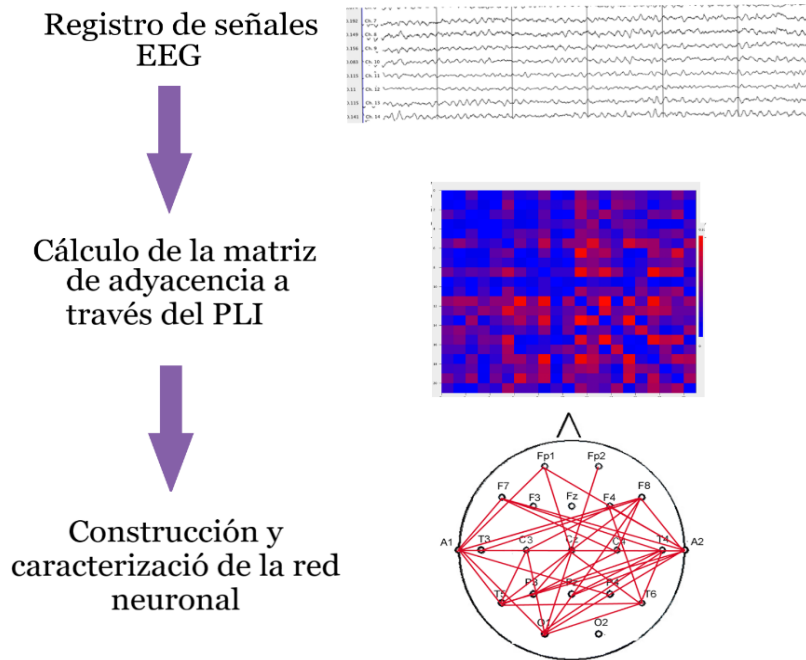


Figura 3. Representación esquemática de la construcción de la red neuronal funcional a partir de registros EEG. Las series temporales se miden a partir de 19 electrodos dispuestos en el cuero cabelludo y se reconstruyen a nivel de fuente a través del algoritmo SLORETA. Seguidamente, se calcula el PLI como medida de conectividad funcional para cada una de las seis bandas de frecuencia. A partir de las matrices de adyacencia obtenidas con el PLI se reconstruye la red múltiplex funcional y se calculan las medidas de la red. Esta figura ha sido tomada del trabajo (Lesarri, 2020).

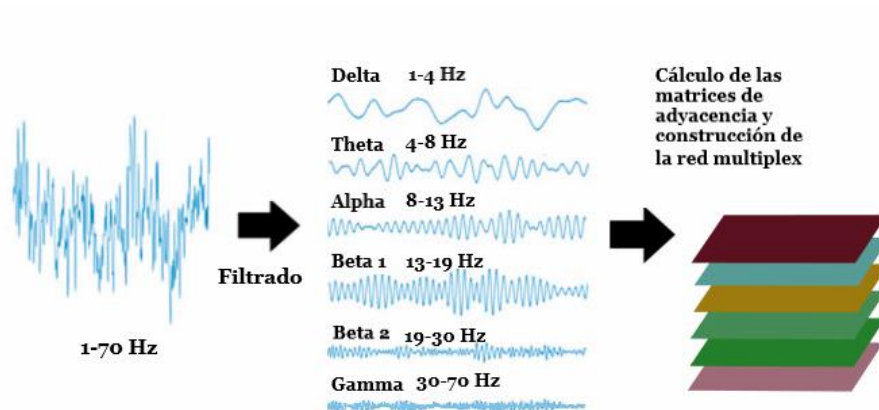


Figura 4. Proceso seguido para la obtención de una red múltiplex. Después de filtrar la señal en el rango de frecuencia de interés (1-70 Hz), se seleccionan las bandas de frecuencia estándar: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (19-30 Hz) y gamma (30-70 Hz). Luego, después de calcular la matriz de conexión, se obtiene una red múltiplex con $M = 6$ niveles. La capa delta está representada en granate, zeta en turquesa, alfa en amarillo, beta 1 en verde claro, beta 2 en verde oscuro y gamma en violeta. Esta figura ha sido tomada del trabajo (Lesarri, 2020).

4.5. Extracción de parámetros

En esta sección se explican los distintos parámetros utilizados divididos en dos secciones diferentes: parámetros de redes complejas y parámetros de redes múltiplex.

4.5.1 Parámetros de redes complejas

El cerebro puede verse como una compleja red anatómica y funcional. Las teorías que se aplican a las redes complejas, en general, se utilizan cada vez más en la neurociencia para entender cómo surge la función normal del cerebro y lo que ocurre en la enfermedad (Stam & van Straaten, 2012). Sin embargo, una red compleja es más que la suma de los elementos que la constituyen, o la suma de todas sus interacciones entre pares. Los sistemas complejos tienen propiedades emergentes que exigen teorías matemáticas exactas para su comprensión. En este sentido, el desarrollo de la teoría moderna de redes a finales de los años noventa del siglo pasado constituye un importante paso adelante (Stam & van Straaten, 2012). A continuación, se muestran una serie de parámetros que permiten la correcta caracterización de dichas redes complejas.

4.5.1.1 Grado del nodo

La k de un vértice o nodo es el número de aristas conectadas al vértice especificado. En un gráfico ponderado, la medida equivalente es la fuerza del nodo, que se interpreta como la suma ponderada de todos los enlaces incidentes (Stam & van Straaten, 2012). El grado de un nodo es uno de los principales criterios de centralidad puesto que cuantas más conexiones tiene un nodo, mayor es su importancia en la red (Boccaletti *et ál.*, 2014).

4.5.1.2 Coeficiente de *clustering*

El coeficiente de *clustering* o coeficiente de agrupamiento es una medida que permite conocer el grado de unión de una red. Se calcula como la relación entre el número real de enlaces entre los vecinos de un nodo respecto al número total de enlaces posibles entre los vecinos de dicho nodo (Lindenlaub & Prummer, 2021). Esta medida refleja la presencia de triángulos, es decir, grupos de tres nodos unidos entre sí. Dichos triángulos serán importantes puesto que están relacionados con la robustez y la tolerancia a fallos. Cuanto mayor sea el número de triángulos completos mayor más robusta será la red (Stam & van Straaten, 2012). El coeficiente de agrupación del nodo i se puede definir matemáticamente como (Rubinov & Sporns, 2010):

$$C_i = \frac{1}{N} \cdot \sum_{j,h \in N} \frac{(w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{1/3}}{S_i \cdot (S_i - 1)}, \quad (4)$$

donde N es el número total de nodos, w_{ij} será el número total de enlaces entre el nodo i y el nodo j (de la misma manera se definirán $w_{ih} w_{jh}$) y S el número de enlaces que posee dicho nodo.

4.5.1.3 Centralidad intermedia

Una medida muy utilizada y sensible a las variaciones en la red es la centralidad intermedia o *betweenness centrality*, definida como la fracción de todos los caminos más cortos de la red que pasan por un nodo determinado. Los nodos puente que conectan partes dispares de la red suelen tener una elevada centralidad intermedia (Rubinov & Sporns, 2010). La noción de centralidad entre nodos se extiende naturalmente a los enlaces y, por tanto, podría utilizarse también para detectar conexiones anatómicas o funcionales importantes (Rubinov & Sporns, 2010). El cálculo de la centralidad intermedia se ha hecho mucho más eficiente con el reciente desarrollo de algoritmos más rápidos como el propuesto por Rubinov y Sporns (2010) y expuesto a continuación:

$$BC_i = \frac{1}{(N-1) \cdot (N-2)} \sum_{\substack{j,h \in N \\ h \neq i, j \\ j \neq i}} \frac{\sigma_{hj}(i)}{\sigma_{hj}}, \quad (5)$$

donde de nuevo, N es el número total de nodos, $\sigma_{hj}(i)$ es el número total de caminos más cortos entre el nodo h y el nodo j que pasan por i y σ_{hj} el número total de caminos más cortos entre el nodo h y el nodo j .

4.5.1.4 Eficiencia Local

La eficiencia local mide la eficiencia de una subred formada por un nodo determinado y todos sus vecinos directos para transferir información. Este parámetro está relacionado con la longitud del camino más corto del nodo (Xiang *et ál.*, 2020). Cuanto más pequeña sea la longitud del camino más corto, mayor será la eficiencia local del nodo y más rápida será la transmisión de información en la subred (Xiang *et ál.*, 2020). La eficiencia local puede definirse como (Rubinov & Sporns, 2010):

$$E_{loci} = \frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^N \frac{\sum_{j,h \in N} (w_{ij} w_{ih} d_{ih}^w(N_i))^{1/3}}{S_i \cdot (S_i - 1)}, \quad (6)$$

donde N es el número total de nodos, w_{ij} será el número total de enlaces entre el nodo i y el nodo j y de la misma manera se definirán $w_{ih} w_{jh}$. Además, S será el número de enlaces que posee el nodo i y, por último, $d_{ih}^w(N_i)$ será la longitud del camino más corto entre los nodos i y h .

4.5.1.5 Información Mutua

Mientras que la función de correlación estándar solo mide relaciones lineales entre series de tiempo, la información mutua (MI) también detecta relaciones estadísticas no lineales. Si un sistema es completamente independiente del otro, entonces y solo entonces el MI entre las series de tiempo será cero. Es posible definir la información mutua de la forma (Jeong *et ál.*, 2001):

$$MI_{xy} = H(x) + H(y) - H(X, Y), \quad (7)$$

En el contexto de las redes cerebrales es posible entender esta medida como la cantidad de información que la muestra x_i , generada del sistema X , proporciona sobre la muestra y_j , generada del sistema Y . Por consiguiente, MI es una medida de transmisión de información entre los sistemas X e Y (Jeong *et ál.*, 2001) que aplicada a las señales EEG, puede postularse como una medida de conectividad funcional (Jeong *et ál.*, 2001).

4.5.2 Parámetros de redes múltiplex

A partir de las redes múltiplex generadas, se calculan parámetros específicos para dichas redes como el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex. También se calculan los parámetros indicados en secciones anteriores adaptados a dichas redes múltiplex.

4.5.2.1 Grado del nodo

Partiendo de la definición del grado de nodo para una red compleja de una única capa a , es posible definir su extensión natural para una red múltiplex. El grado del nodo i de una red múltiplex con M capas se define como (Boccaletti *et ál.*, 2014):

$$k_i = (k_i^{[1]}, \dots, k_i^{[M]}), \quad (8)$$

donde $k_i^{[\alpha]}$ es el grado del nodo i en la capa α

4.5.2.2 Grado de superposición

El objetivo principal de las medidas de centralidad es poder proporcionar una lista ordenada de los nodos del sistema de acuerdo a su relevancia en la estructura. Sin embargo, en una red múltiplex no existe un único valor para el grado del nodo, puesto que este está constituido por un conjunto de valores que conforman un vector. Por tanto, se debe buscar una nueva medida que permita agregar la información del grado del nodo en un único valor. Se define el grado de superposición para como (Boccaletti *et ál.*, 2014):

$$O_i = \sum_{\alpha=1}^M k_i^{[\alpha]}, \quad (9)$$

4.5.2.3 Coeficiente de participación múltiplex

Es posible que en una red múltiplex se dé el caso de que dos nodos, i y j , posean el mismo coeficiente de superposición. Sin embargo, este hecho no implicaría que ambos tuviesen la misma relevancia en la red, es decir la misma distribución del grado del nodo a lo largo de todas las capas (Yu *et ál.*, 2017). El coeficiente de participación múltiplex solventa este problema revelando la distribución del grado de nodo a través de todos los niveles (Yu *et ál.*, 2017). Su definición está basada en una adaptación del muy conocido coeficiente de participación aplicado a las redes clásicas (Guimerà & Nunes, 2005). Este índice cuantifica la participación de cada nodo en las diferentes comunidades de las que forma parte (Yu *et ál.*, 2017). De forma análoga, el coeficiente de participación múltiplex cuantifica la participación

de cada nodo a lo largo de las capas de la red múltiplex (Yu *et ál.*, 2017). Para el nodo i el coeficiente de participación múltiplex puede definirse como (Battiston *et ál.*, 2014; Yu *et ál.*, 2017):

$$P_i = \frac{M}{M-1} \left[1 - \sum_{\alpha=1}^M \left(\frac{k_i^{[\alpha]}}{O_i} \right)^2 \right], \quad (10)$$

El valor de este coeficiente siempre se mantiene dentro del rango entre cero y uno. Valores próximos a uno indican una distribución bastante homogénea del nodo a lo largo de todas las capas de la red. A los nodos homogéneamente distribuidos se les denominará conectores inter-capa. Contrariamente, aquellos cuyo valor oscile cerca de cero estarán distribuidos de manera heterogénea en la red, concentrando la mayoría de sus conexiones en una única capa. A estos nodos se les denomina nodos periféricos (Yu *et ál.*, 2017).

Finalmente, también es posible calcular el grado de participación múltiplex de la red como la media ponderada de P_i (Yu *et ál.*, 2017):

$$P = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P_i, \quad (11)$$

donde N es el número total de nodos.

4.5.2.4 Coeficiente de agrupación, centralidad intermedia y eficiencia local

De forma similar al cálculo del grado de superposición a través del grado del nodo, las métricas de centralidad como el coeficiente de agrupación, la centralidad intermedia y la eficiencia local se pueden adaptar a la red múltiplex calculando sus medidas solapadas (Yu *et ál.*, 2017). Estas serán, respectivamente, el coeficiente de agrupación de solapamiento, la centralidad intermedia de solapamiento y la eficiencia local de solapamiento (Yu *et ál.*, 2017). Se calculan de la forma (Yu *et ál.*, 2017):

$$C_i = \sum_{\alpha=1}^M C_i^{[\alpha]}, \quad (12)$$

$$BC_i = \sum_{\alpha=1}^M BC_i^{[\alpha]}, \quad (13)$$

$$E_{loci} = \sum_{\alpha=1}^M E_{loci}^{[\alpha]}, \quad (14)$$

donde $C_i^{[\alpha]}$, $BC_i^{[\alpha]}$, $E_{loci}^{[\alpha]}$ son el coeficiente de agrupación, la centralidad intermedia o la eficiencia local, respectivamente, del nodo i en la capa α y M el número total de capas.

4.5.2.5 Información mutua

Si se implementa la información mutua en una red múltiplex sería posible detectar flujos de información en series temporales que incluyesen diferentes bandas de frecuencia (Buldú & Porter, 2017). Para poder calcularla es necesario hacer una serie de pequeñas modificaciones a la definición planteada en la sección anterior. En primer lugar, las señales x e y deberán de ser el resultado de la concatenación de las seis bandas de frecuencia y no los propios registros EEG (Buldú & Porter, 2017). En segundo lugar, es preciso normalizar los valores resultantes según la expresión:

$$u(x, y) = 2 \cdot \frac{MI_{xy}}{H(x) + H(y)}, \quad (15)$$

También debe tenerse en cuenta que todos los cálculos se realizan primero para cada época, luego se promedian los valores obtenidos y por último, se obtiene un valor único para cada grafo. .

4.6. Análisis estadísticos

Finalmente, los resultados obtenidos para todos los parámetros enumerados anteriormente se probaron estadísticamente para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Primero es preciso analizar si los datos son gaussianos y homoscedásticos utilizando las pruebas de Lilliefors y Bartlett, respectivamente. Después de asegurarse de que la mayoría de los resultados obtenidos no cumplen con los requisitos de gauss y covarianza, se decide proceder a realizar pruebas no paramétricas. Se buscaron diferencias entre los pares: controles vs. DCL que no progresan, controles vs. DCL que progresan a EA y DCL que no progresan vs. DCL que progresan a EA. Para ello se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney. La prueba de Kruskal-Wallis nos permite determinar qué tan similares se ven todos los grupos al observar la media de las distribuciones globales. Esto significa que a medida que se acerque la media de sus distribuciones, las diferencias entre los grupos serán menores. Si esta prueba da un valor de p menor que el nivel de significancia establecido en 0.05, la hipótesis nula puede rechazarse y se puede confirmar que efectivamente existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio. La prueba de Mann-Whitney se utilizará para probar las diferencias específicas entre los pares mencionados anteriormente. Nuevamente, si cualquier valor p obtenido en un estudio estadístico entre cualquiera de estos pares es menor que el nivel de significancia establecido, se puede concluir que existe una diferencia significativa entre dichos pares. (Rosenstein, 2019).

5. Resultados

5.1	Introducción	-57-
5.2	Medidas de conectividad	-57-
5.3	Medidas de red	-59-
5.4	Redes múltiplex	-63-

5.1. Introducción

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos. Se mostrarán los resultados a nivel de fuente dividiendo el estudio en tres partes diferentes. La primera de ellas mostrará los resultados obtenidos para las medidas de conectividad. En segundo lugar, se analizarán las medidas de red. Por último, el capítulo se cerrará centrándose en las medidas obtenidas para las redes múltiplex. Todos los valores se presentarán individualmente de modo que en el próximo capítulo discutiremos la influencia de estos parámetros entre sí. También se examinarán las diferencias en los valores de estos parámetros dentro de grupos individuales. Finalmente, la correlación entre el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex se mostrará utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Además, de ahora en adelante nos referiremos a los grupos con DCL con progreso desconocido, sin progreso y progreso hacia EA como DCL, DCL1 y DCL2, respectivamente.

5.2. Medidas de conectividad

En esta sección se expondrán los resultados relativos a la medida de conectividad utilizada. Como ya se mencionó en capítulos anteriores dicha medida es el PLI. En primer lugar, se mostrará un ejemplo de las matrices de adyacencia para cada uno de los grupos de estudio, para después, buscar diferencias estadísticamente significativas entre dichos grupos.

5.2.1 Matrices de conectividad

En las figuras de la 5 a la 8 puede observarse un ejemplo de las matrices de conectividad para cada uno de los grupos de estudio.

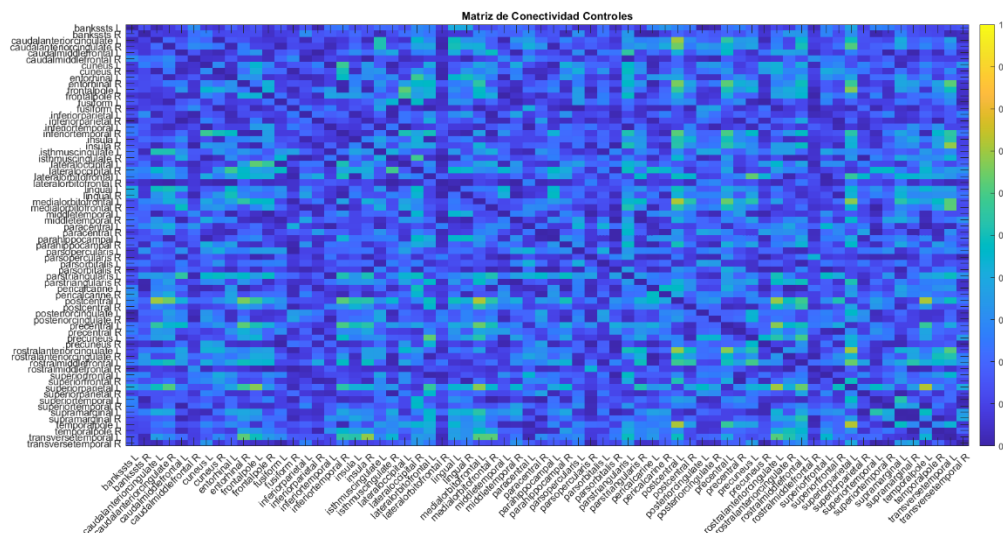


Figura 5. Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los controles. Señal *147_Filt_0_5_70_Alzheimer*.

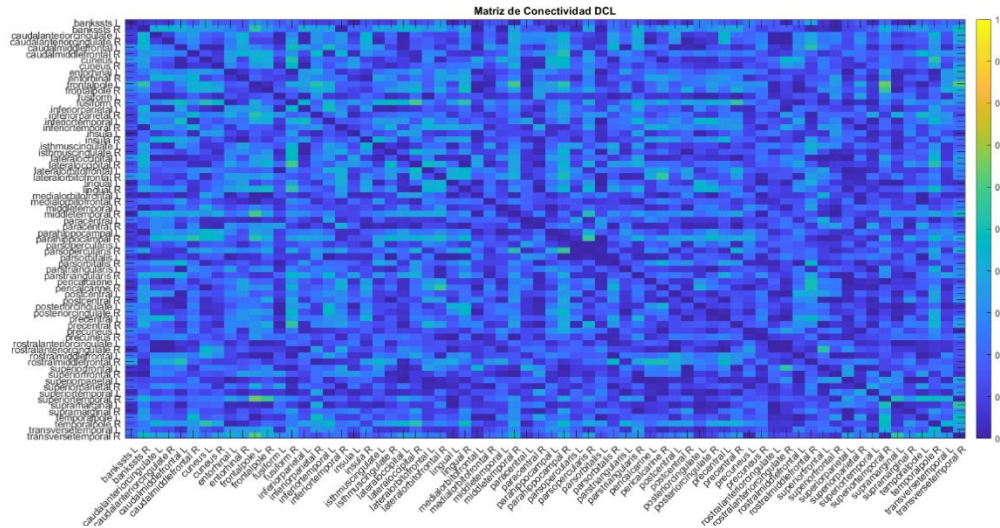


Figura 6. Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL con progreso desconocido. Señal *097_Filt_0_5_70_Alzheimer*.

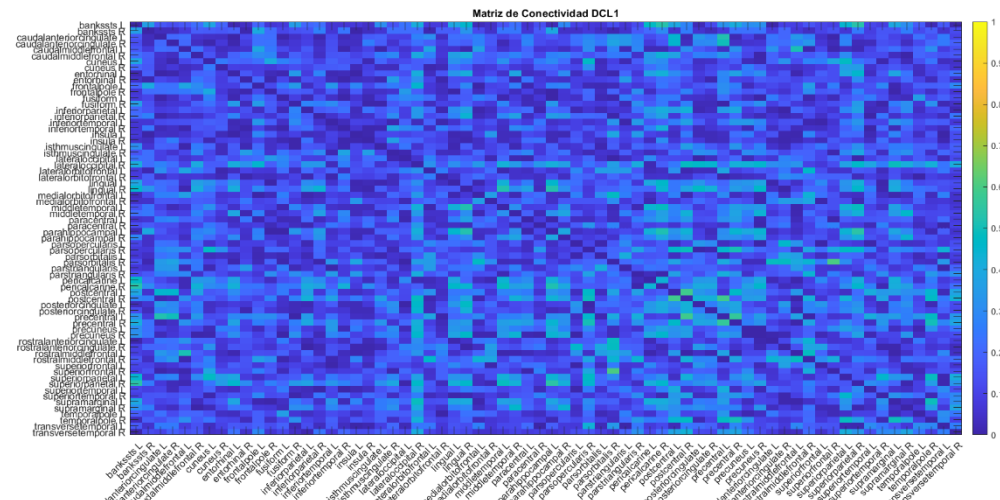


Figura 7. Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL sin progreso. Señal *142_Filt_0_5_70_Alzheimer*.

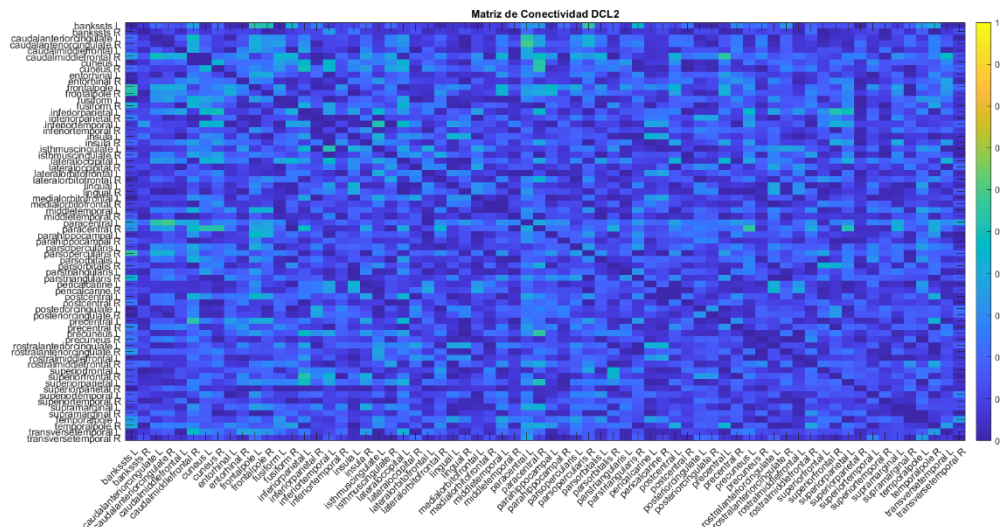


Figura 8. Matriz de conectividad en la banda zeta y primera época para el grupo de los pacientes con DCL con progreso hacia EA. Señal *096_Filt_0_5_70_Alzheimer*.

Si se comparan estas figuras entre sí puede observarse como a priori no existen diferencias extremadamente significativas. Pero para poder realizar una investigación completa es necesario extrapolar el estudio a todas las bandas realizándose un promediado de valores para todas las épocas y posteriormente, un promediado entre sujetos para conseguir una única matriz de conectividad para cada uno de los grupos de estudio en cada una de las bandas. En este caso los resultados vuelven a arrojar tan sólo pequeñas diferencias entre grupos de estudio dentro de una misma banda. Los resultados más significativos serían la disminución de los valores de conectividad a medida que la frecuencia aumenta.

Tras realizar el estudio estadístico a través del test de Kruskal-Wallis se observa como todos los p -valores para cualquiera de las regiones y las seis bandas de estudio son mayores al nivel de significación. Por ello, no se aplicó el test de Mann-Whitney para buscar distinciones entre pares de grupos. No obstante, se aprecia que los valores de conectividad disminuyen a medida que la frecuencia aumenta, lo que generará una repercusión directa en los valores del grado del nodo, y como consecuencia, en el resto de parámetros calculados.

5.3. Medidas de red

Esta sección muestra los resultados obtenidos para las siguientes medidas de red a nivel de fuente: grado del nodo, coeficiente de agrupación, la centralidad intermedia y la eficiencia local.

5.3.1 Grado del nodo

En primer lugar, la Figura 9 muestra la distribución del grado del nodo en cada una de las bandas y para cada uno de los grupos de estudio. Al analizar este número, se puede observar que no existen diferencias apreciables entre los grupos de estudio dentro de un mismo rango de frecuencia, a excepción del grupo de los controles en la banda zeta, cuyos valores son levemente menores que el resto, y la banda alfa, en donde es posible ver como los valores del grupo de DCL2 poseen una menor desviación en comparación con el grupo DCL1. Además, si comparamos la dispersión de los resultados para esta banda con los resultados para las otras bandas, podemos ver que la varianza indicada es significativamente mayor en cada grupo estudiado. También fue notable la ligera reducción y menor varianza del grupo de control en el rango zeta en comparación con el mismo grupo en los otros rangos. Por último, se debe de remarcar la disminución de los valores del grado de nodo a medida que la frecuencia aumenta, pasando de valores que oscilan alrededor de siete nodos adyacentes de media para la banda delta, hasta los aproximadamente dos para gamma.

Una vez se han analizado los principales resultados en la distribución del grado del nodo. a lo largo de las seis bandas de frecuencia, se procede a mostrar el estudio estadístico. Dicho estudio tiene como objetivo hallar diferencias entre grupos concretos. En el Capítulo cuatro, se comentó la necesidad de utilizar test no paramétricos. Concretamente, en este escenario sólo el 45.83% de las distribuciones de grado de nodo son gaussianas y la banda beta 2 no presenta una varianza aproximadamente igual para cada uno de los grupos. Los p -valores obtenidos a través de Kruskal-Wallis para cada una de las bandas (delta: 0.9424, zeta: 0.0000841, alfa: 0.3709, beta 1: 0.2728, beta 2: 0.5512, gamma: 0.7233) muestran

que sólo será posible rechazar la hipótesis nula, asumiendo que existen diferencias significativas entre los grupos de estudio, en la banda zeta. Por esta razón sólo se hará uso del test de Mann-Whitney para buscar diferencias entre pares de grupos en esta banda. Los resultados de este test en la banda zeta arrojan la existencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de controles con el de pacientes con DCL1 (p -valor = 0.0043) y controles con sujetos con DCL2 (p -valor = 0.0001). Sin embargo, no ha podido apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos DCL1 y DCL2 (p -valor = 0.0953).

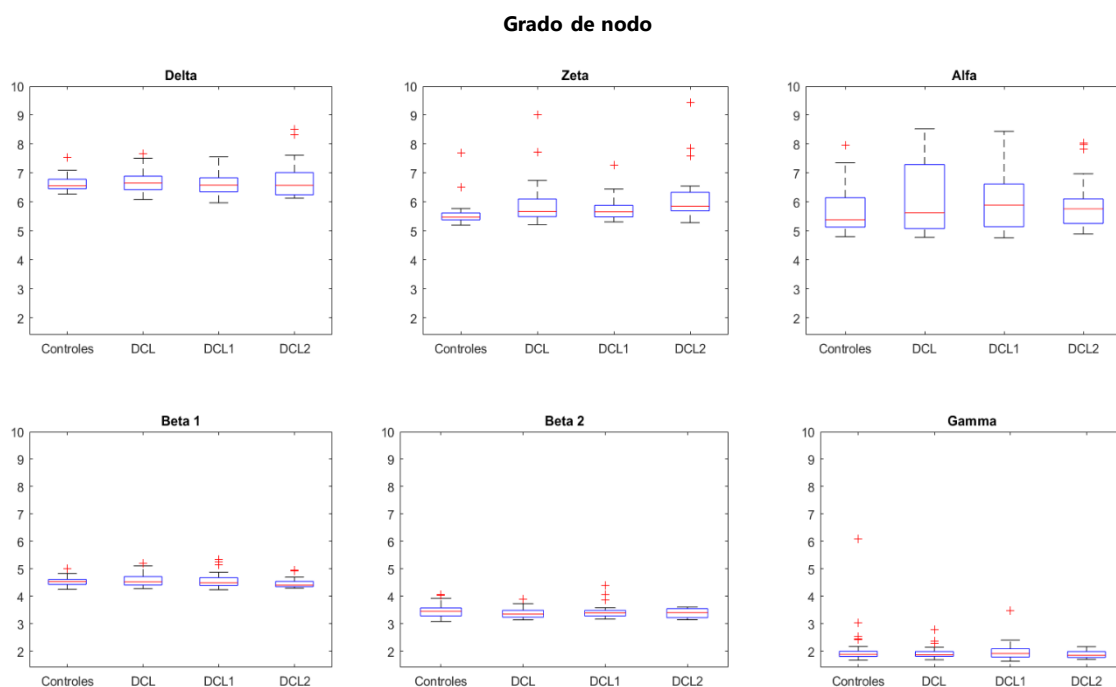


Figura 9. Distribución del grado de nodo para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

5.3.2 Coeficiente de *clustering*

En segundo lugar, se muestra el coeficiente de agrupamiento en la Figura 10. En esta figura puede volverse a observar como los valores de dicho parámetro disminuyen a medida que la frecuencia se incrementa. Sin embargo, esto no es lo más representativo. Lo que sí es destacable son las diferencias entre sujetos sanos, pacientes con DCL1 y DCL2 en las bandas zeta y alfa.

En la banda alfa se observa como las personas que progresaron hacia la EA obtienen valores ligeramente superiores para el coeficiente de agrupamiento que aquellos pacientes que no progresaron y aquellos sujetos sanos. De esta manera, existiría una progresión creciente de los valores tanto si el sujeto sano evoluciona hacia un estado de DCL sin progreso, como si lo hace hacia la EA, siendo esta última progresión más destacada. Este hecho se repite de nuevo en la banda zeta, aunque las diferencias entre los grupos de estudio mencionados son menores. Otro hecho destacable es la mayor desviación de los valores calculados en la banda alfa para todos los grupos de estudio con respecto al resto de frecuencias.

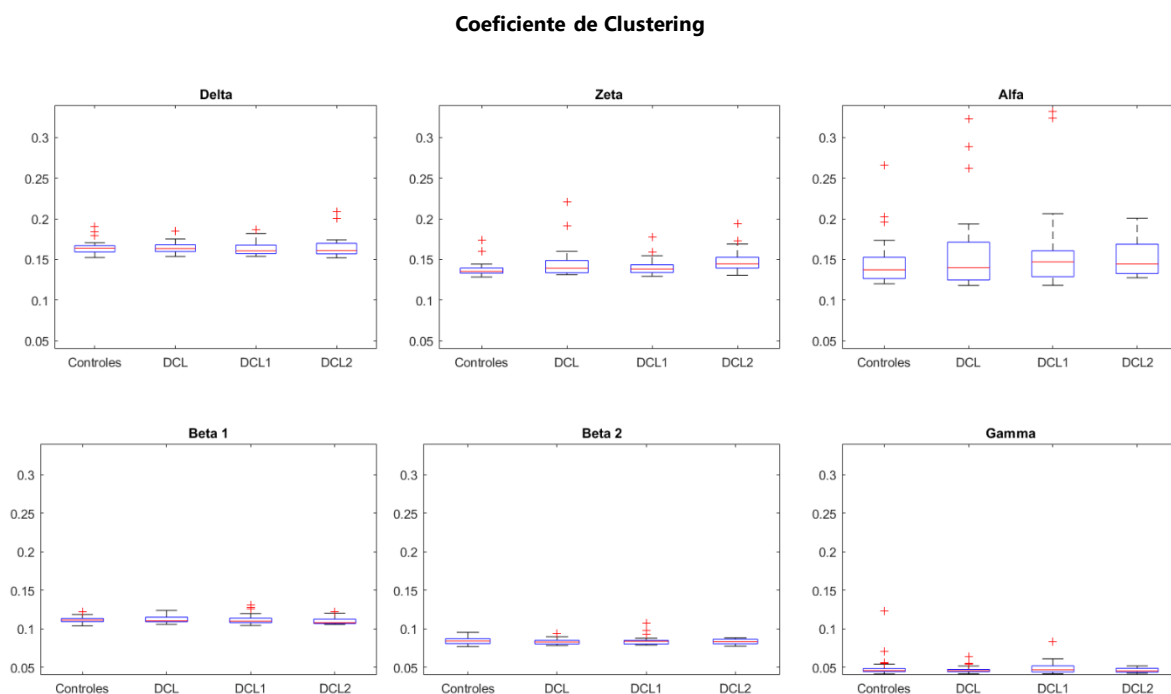


Figura 10. Distribución del coeficiente de clustering para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Si se procede a realizar un estudio estadístico se observa como sólo el 29.17% de los valores son gaussianos y como existen ciertas bandas (beta 1 y beta 2) en donde la varianza no es aproximadamente igual para cada uno de los grupos. Los p -valores obtenidos a través de Kruskal-Wallis para cada una de las bandas (delta: 0.897, zeta: 0.0035, alfa: 0.451, beta 1: 0.4041, beta 2: 0.5617, gamma: 0.624) muestran que sólo será posible rechazar la hipótesis nula en la banda zeta, a pesar de existir a priori diferencias visualmente apreciables en la banda alfa. Tras aplicar el test de Mann-Whitney, se encontraron diferencias significativas entre el par de grupos controles-DCL2 (p -valor = 0.0005). Este hecho significaría que sería posible diferenciar estadísticamente entre aquellas personas sanas y aquellos sujetos con fases prodrómicas de la EA. Sin embargo, los p -valores no son significativos al comparar entre los pares de grupos controles-DCL1 (p -valor = 0.0971) y DCL1-DCL2 (p -valor = 0.0615). Estos revelan que no sería posible diferenciar entre personas sanas y personas con DCL que no generaría patologías posteriores, ni tampoco este último grupo con DCL que sí evolucionaría hacia la EA.

5.3.3 Centralidad Intermedia

En la Figura 11 se muestran los resultados obtenidos para la centralidad intermedia. En esta figura se puede observar como los resultados oscilan siempre entre los valores 40 y 45 aproximadamente, independientemente de la banda de frecuencia en la que nos encontremos. Al igual que el coeficiente de agrupamiento se pueden apreciar diferencias en las bandas zeta y alfa para los grupos DCL1 y DCL2. Se observa como los pacientes con DCL que no progresaron adquieren valores ligeramente superiores para la eficiencia local que aquellas personas que acabaron desarrollando la EA. También se vuelve a apreciar como la banda alfa es aquella que posee unos resultados más dispersos para todos los grupos de estudio en comparación con cualquiera de los otros rangos de frecuencia.

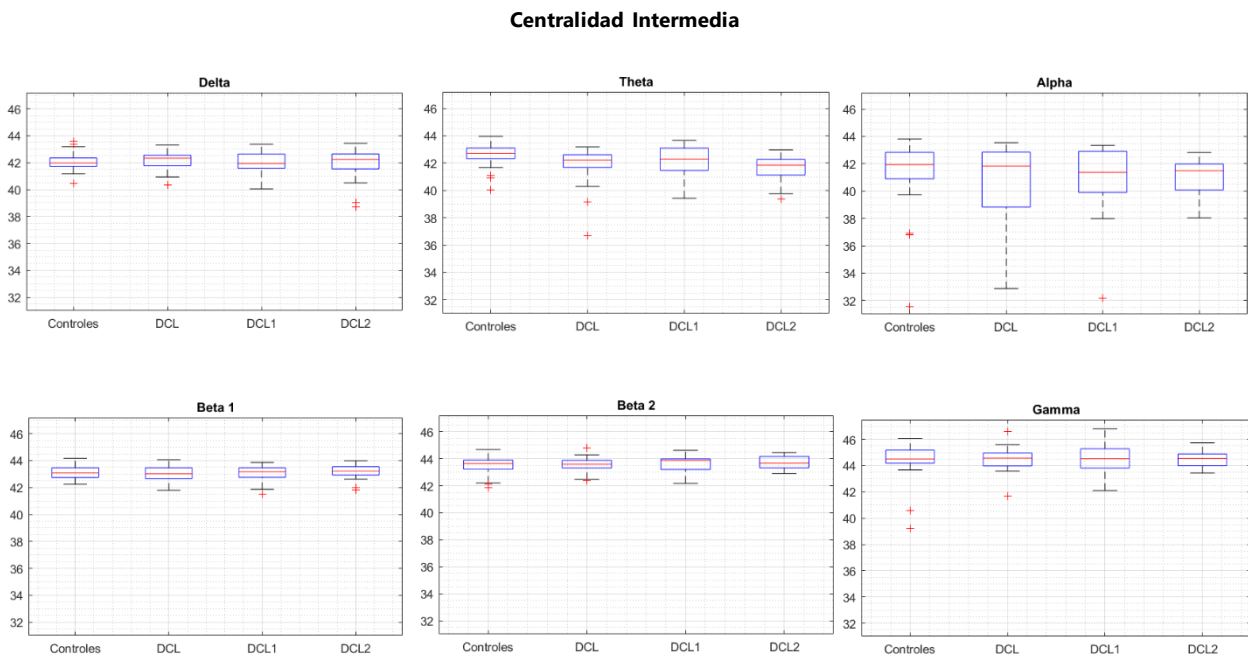


Figura 11. Distribución de la centralidad intermedia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Si se realiza el estudio estadístico se observa como el 50% de los datos son gaussianos y como las bandas beta 1 y beta 2 no poseen varianzas aproximadamente iguales para cada uno de los grupos. Se aplica por tanto el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, que arroja diferencias estadísticamente significativas en la banda zeta (delta: 0.736, zeta: 0.00002, alfa: 0.33, beta 1: 0.6083, beta 2: 0.4742, gamma: 0.849). Los resultados con el test de Mann-Whitney indican que únicamente se obtiene diferencias estadísticamente significativas en la comparación controles-DCL2 (p -valor = 0.00002). En cualquier otra comparación, los p -valores son mayores que el nivel de significación establecido (Controles-DCL1: p -valor = 0.2594, DCL1-DCL2: p -valor = 0.7046).

5.3.4 Eficiencia Local

Por último, en este apartado se estudiarán los resultados obtenidos para la eficiencia local, representada en la Figura 12. La figura muestra como los valores de la eficiencia disminuyen a medida que aumenta la frecuencia, oscilando entre 0.15 y 0.2 para la banda de frecuencia más pequeña, delta, y tomando valores en torno a 0.05 para la banda más grande, gamma. En este caso los valores permanecen aproximadamente constantes para cada uno de los grupos de estudio dentro de una misma banda, siendo las diferencias más significativas las mostradas en la banda zeta y alfa. En esta última también encontraremos las mayores desviaciones.

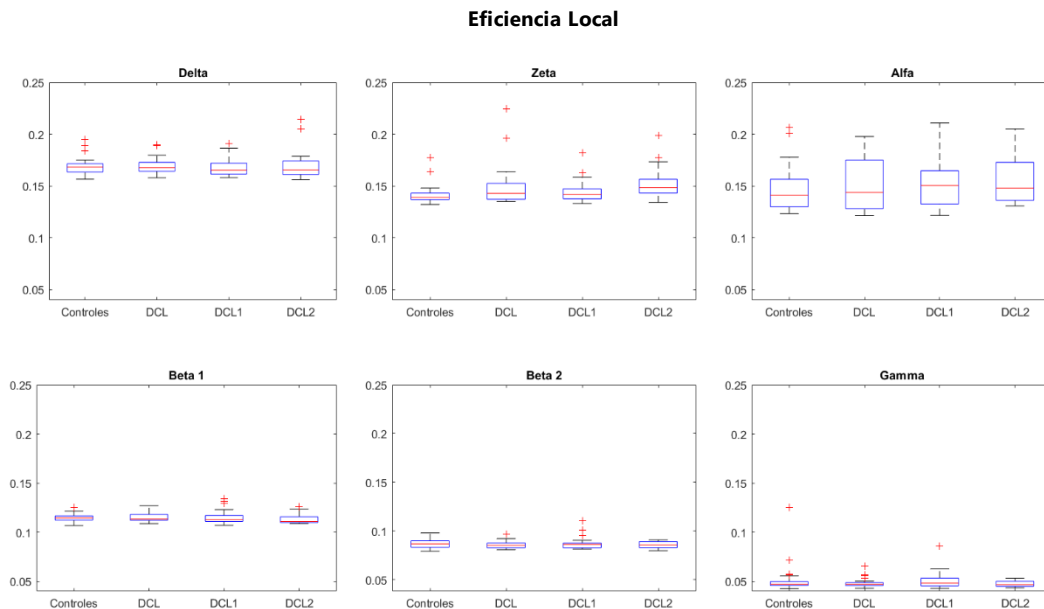


Figura 12. Distribución la eficiencia local para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en las seis bandas de frecuencia y dentro de ellas se distinguen los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Tanto en la banda zeta como en la banda alfa puede observarse como la eficiencia local aumenta en el caso de pacientes con DCL que evolucionan hacia EA con respecto a aquellos pacientes que se mantienen en un estado de DCL constante. Sin embargo, con un 29.17% de gaussianidad y siendo la banda beta 2 no homocedásticas, los estudios estadísticos vuelven a revelar diferencias estadísticamente significativas sólo en la banda zeta (delta: 0.894, zeta: 0.00035, alfa: 0.451, beta 1: 0.404, beta 2: 0.5879, gamma: 0.615). En esta banda sería posible distinguir diferencias estadísticamente significativas mediante el test de Mann-Whitney entre controles y DCL2 (p -valor = 0.0006), pero no entre controles y DCL1 (p -valor = 0.0871) o DCL1 y DCL2 (p -valor = 0.0615).

5.4. Redes múltiplex

En segundo lugar, se han calculado los parámetros específicos para la red múltiplex (grado de superposición y coeficiente de participación múltiplex) y los parámetros de red adaptados a ésta (el coeficiente de agrupación de solapamiento,

la centralidad intermedia de solapamiento, la eficiencia local de solapamiento y la información mutua). Además, también se estudiará la relación entre el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex a través del coeficiente de correlación de Spearman.

5.4.1 Grado de Superposición

El grado de superposición para los distintos grupos de estudio puede observarse en la Figura 13.

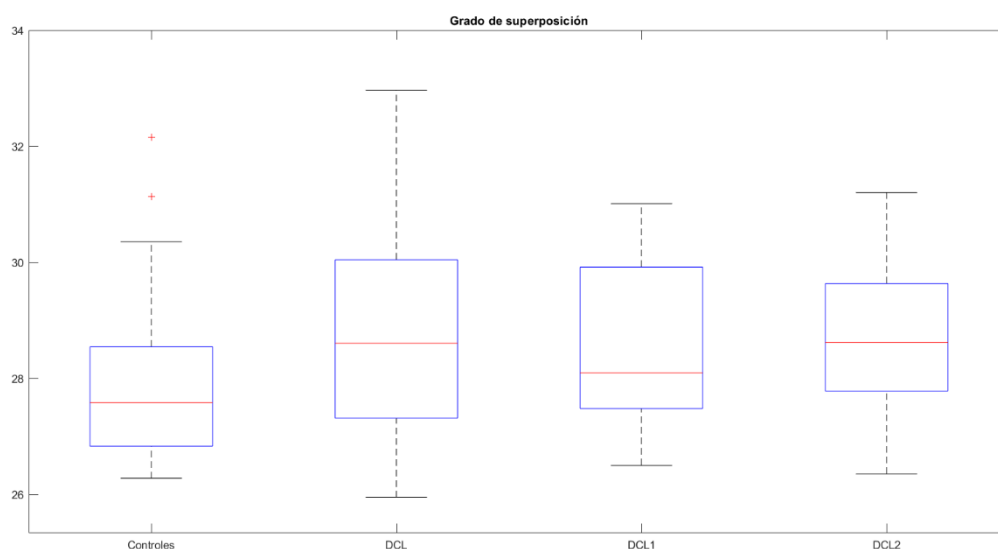


Figura 13. Distribución del grado de superposición para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Los resultados indican que el grupo de control es aquel que contiene valores más bajos de este parámetro. Puede observarse como la mediana de los controles es considerablemente más pequeña que la de los pacientes con DCL, DCL1 y DCL2. Tras este descenso inicial por parte de los controles, la mediana aumenta para el grupo con DCL y disminuye en el caso de los grupos DCL1 y DCL2. Esta progresión, casi como una “U” invertida, es más obvia sobre el valor máximo de las distribuciones. De nuevo, se observa que el valor máximo de los controles es menor que el de cualquiera de los grupos restantes y, como este valor, en un primer momento aumenta para los pacientes con DCL, para después, ir disminuyendo. Sin embargo, a través de los valores mínimos no seríamos capaces de evaluar este avance. Este comportamiento también puede estudiarse a través de los valores mostrados en la Tabla 2, en donde se exponen los valores concretos de la media, la desviación típica, el máximo, y el mínimo para el *boxplot* expuesto con anterioridad.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Media	27.9664	29.3067	29.0242	28.7349
Desviación estándar	1.4062	2.8422	2.6005	1.307
Máximo	32.1575	38.325	36.4299	31.2015
Mínimo	26.2788	25.952	26.5011	26.3545

Tabla 2. Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el grado de superposición calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Finalmente, se muestran los valores del estudio estadístico. Al igual que en casos anteriores, se realizan test no paramétricos puesto que tan sólo el 25% de los resultados presentan carácter gaussiano y tampoco cumplen con la condición de homocedasticidad. Los análisis estadísticos con el test de Kruskal-Wallis indican que hay diferencias globales estadísticamente significativas (p -valor = 0.0419). Estas diferencias se aprecian al comparar entre pares de grupos con el test de Mann-Whitney. Concretamente, existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de controles y el de pacientes con DCL que acabaron progresando hacia la EA (p -valor = 0.0173). Por el contrario, éstas desaparecen para las comparaciones entre sujetos sanos y pacientes con DCL que no progresaron (p -valor = 0.0758) y entre pacientes con DCL1 y DCL2 (p -valor = 0.7046).

5.4.2 Coeficiente de participación múltiple

En segundo lugar, se calcula el coeficiente de participación múltiple para cada uno de los grupos de estudio. Como puede verse en la Figura 14, este parámetro tiene un comportamiento aproximadamente opuesto con respecto al grado de superposición. Esto quiere decir que esta vez los controles poseen la mediana más alta con respecto al resto de grupos restantes.

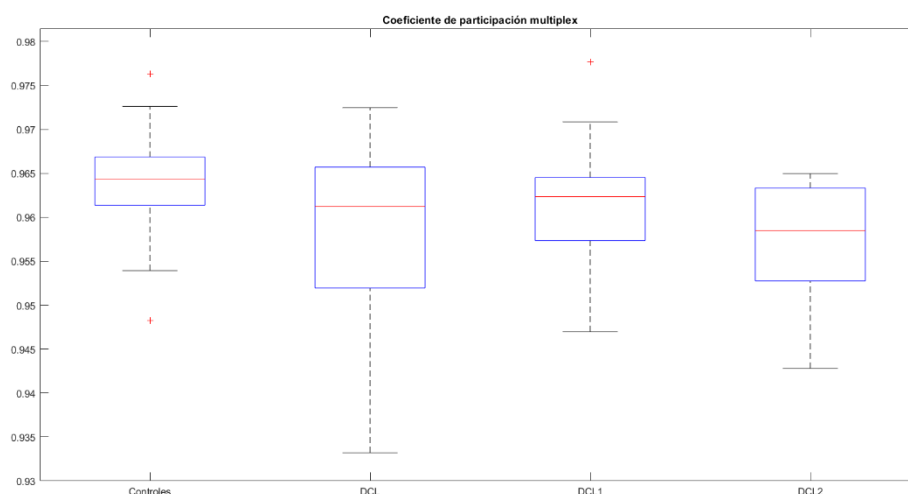


Figura 14. Distribución del coeficiente de participación múltiple para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

Tras el incremento de la mediana inicial en el grupo de control se puede observar como el grupo de pacientes con DCL cae ligeramente, para aumentar en el caso de DCL1 y volver a disminuir en el caso de DCL2. Esta tendencia también se aprecia desde el punto de vista de los valores mínimos de cada distribución. Sin embargo, dicho patrón no es válido para valores máximos que disminuirán a medida que avancen los grupos de estudio. Este comportamiento también puede estudiarse a través de las cifras mostradas en la Tabla 3, donde se exponen los valores de la media, la desviación estándar, el máximo y el mínimo.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Media	0.9634	0.9557	0.9581	0.9577
Desviación estándar	0.0069	0.0166	0.0146	0.0064
Máximo	0.9763	0.9725	0.9777	0.965
Mínimo	0.9292	0.9016	0.9100	0.9428

Tabla 3. Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el coeficiente de participación múltiple calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Por último, se presentan los resultados de las pruebas estadísticas. Nuevamente, el porcentaje de valores que cumplen con el requisito de gaussianidad es muy pequeño, en concreto tan solo un 25%. Las distribuciones de los datos tampoco son homocedásticas. Los análisis estadísticos con el test de Kruskal-Wallis indican que hay diferencias globales estadísticamente significativas (p -valor = 0.0045). Estas diferencias se observan al aplicar el test de Mann-Whitney en la comparación entre el grupo de controles y el de pacientes con DCL que no han progresado a demencia por EA (p -valor = 0.0369) y controles con pacientes con DCL que han progresado (p -valor = 4.45×10^{-8}). Por el contrario, no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar entre pacientes con progresión o no (p -valor = 0.2064).

5.4.3 Coeficiente de correlación de Spearman

Una vez expuestos individualmente el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiple, se decide utilizar el coeficiente de correlación de Spearman con el objetivo de visualizar las relaciones entre ellos. En la Figura 15 se muestra el diagrama de dispersión para cada uno de los grupos junto con su correspondiente mediana y las curvas de regresión de segundo orden. Para facilitar la comprensión, cada grupo de estudio se ha asociado a un color diferente. En esta figura cada uno de los puntos, cuadrados o triángulos representa una de las 68 regiones cerebrales. Por su parte, el asterisco marca la mediana de cada conjunto de datos. Observando la figura se puede apreciar como la mediana se segrega en función del grupo de análisis considerado. Además, este comportamiento queda también plasmado en los diagramas de dispersión grupales. Se pueden observar los valores de ρ calculados, así como los p -valores correspondientes en la Tabla 5. Para poder interpretar correctamente dicha tabla se debe destacar que el coeficiente de Spearman oscila entre el rango de valores de -1 y 1. De esta forma, correlaciones positivas indican que a medida que una de las variables aumenta también lo hace la otra. Por el contrario, correlaciones negativas indican que a medida que una de las

variables aumenta la otra disminuye. Por último, el valor cero refleja la ausencia de correlación, pero no la independencia.

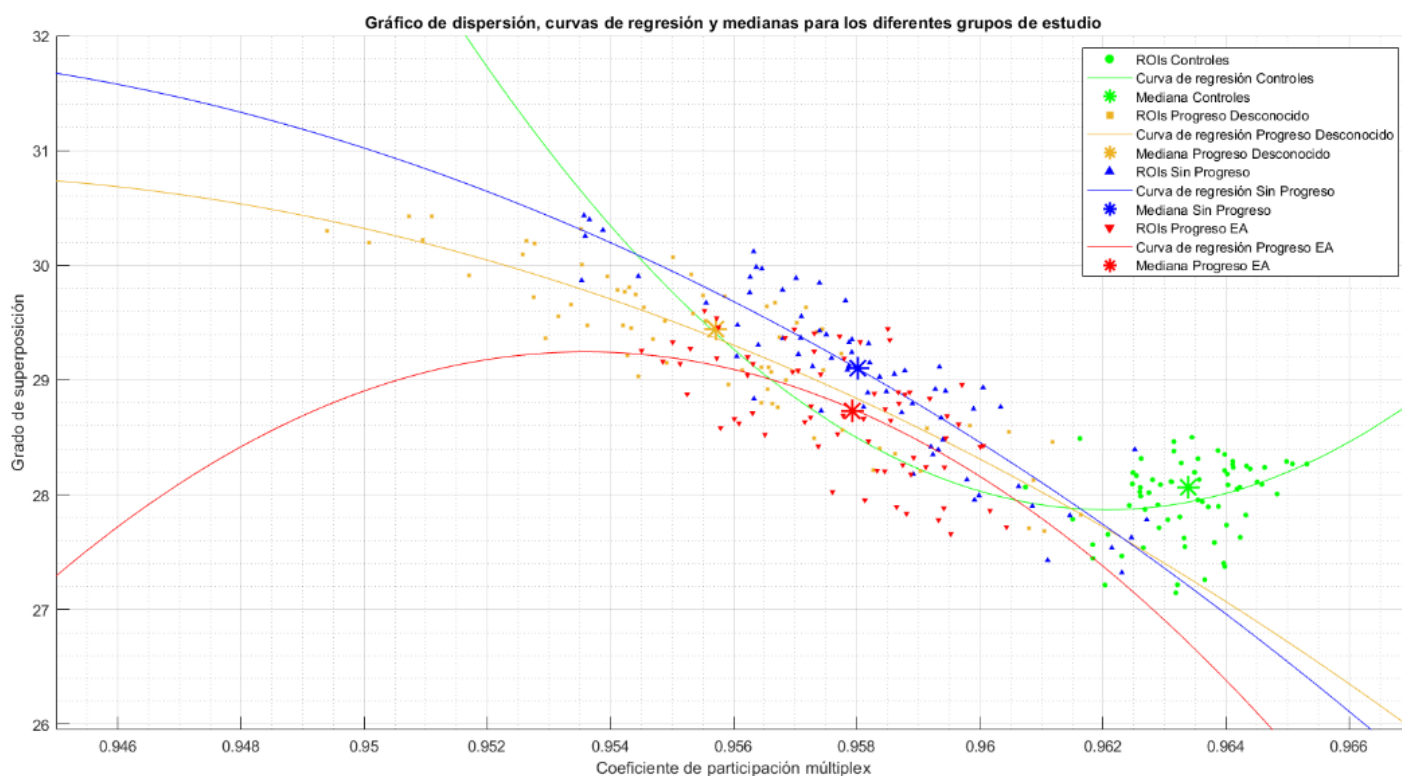


Figura 15. Diagramas de dispersión, medianas y curvas de regresión para los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), deterioro cognitivo leve sin progreso (DCL1) y deterioro cognitivo leve con progreso hacia EA (DCL2). Cada uno de los puntos, cuadrados o triángulos se corresponden a una de las 68 regiones de interés. Los asteriscos corresponden a las medianas. La relación entre el grado de superposición y el coeficiente de participación se modela como una función polinómica de orden 2. En verde aparece la información de los controles, en amarillo la correspondiente a pacientes con DCL, en azul la de los enfermos con DCL1 y en rojo la de aquellos que sufren DCL2.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	EA1	EA2
ρ	0.2678	-0.8404	-0.8918	-0.6044
p -valor	0.0275	7.8452×10^{-9}	4.1953×10^{-7}	9.7840×10^{-8}

Tabla 4. Coeficiente de correlación de Spearman entre el grado de superposición y el coeficiente de participación múltiple, junto con los correspondientes p -valores para cada uno de los grupos.

5.4.4 Información Mutua

A continuación, se muestran las matrices de información mutua para cada uno de los grupos de estudio en las Figuras 16-19. Se observa cómo se calcula la información mutua sólo para la diagonal inferior. Esto se debe a que la matriz es simétrica. Por ejemplo, la información mutua entre las regiones temporal inferior derecho y temporal inferior izquierda sería igual a la información mutua entre las regiones temporal inferior izquierda y temporal inferior derecho. Además, la información mutua entre regiones iguales es siempre uno.

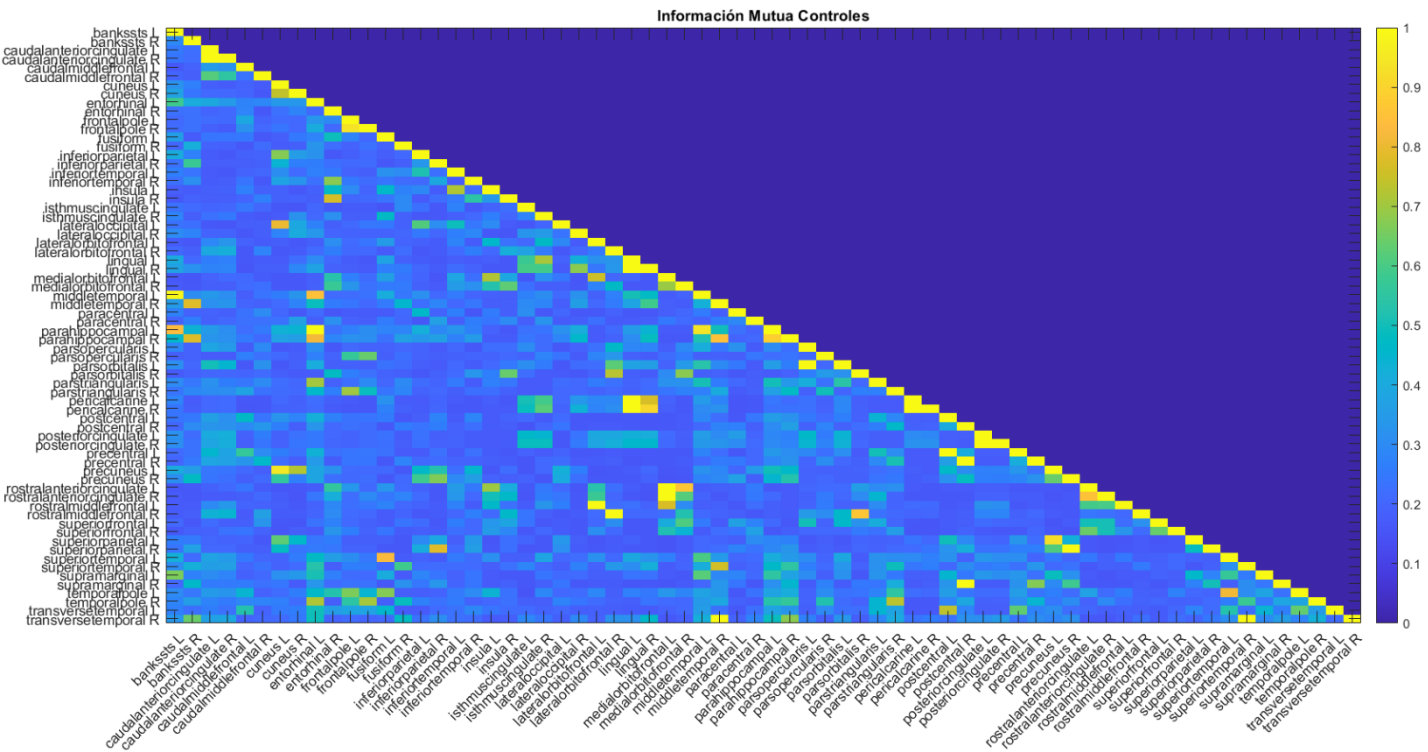


Figura 16. Información mutua para el grupo de los controles de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

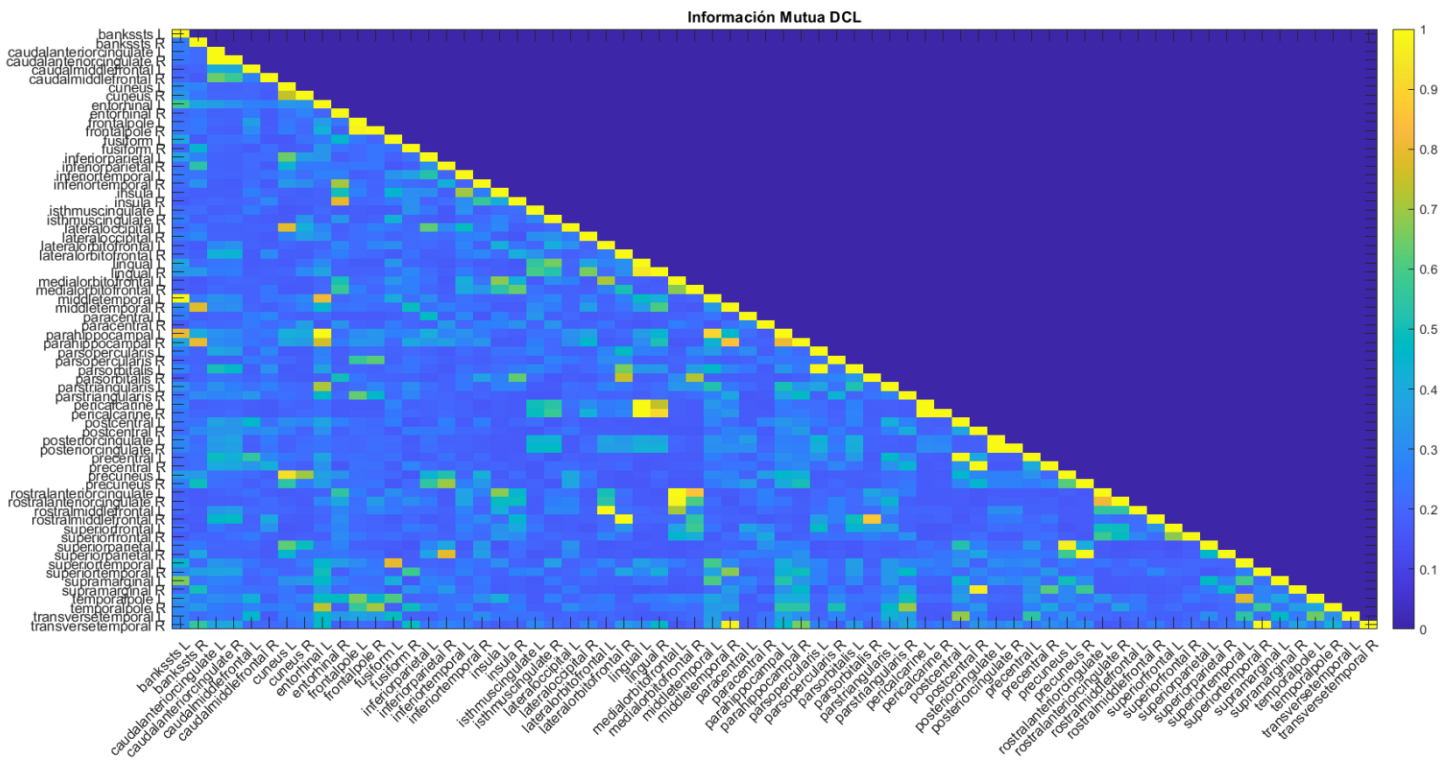


Figura 17. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL con progreso desconocido (DCL) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

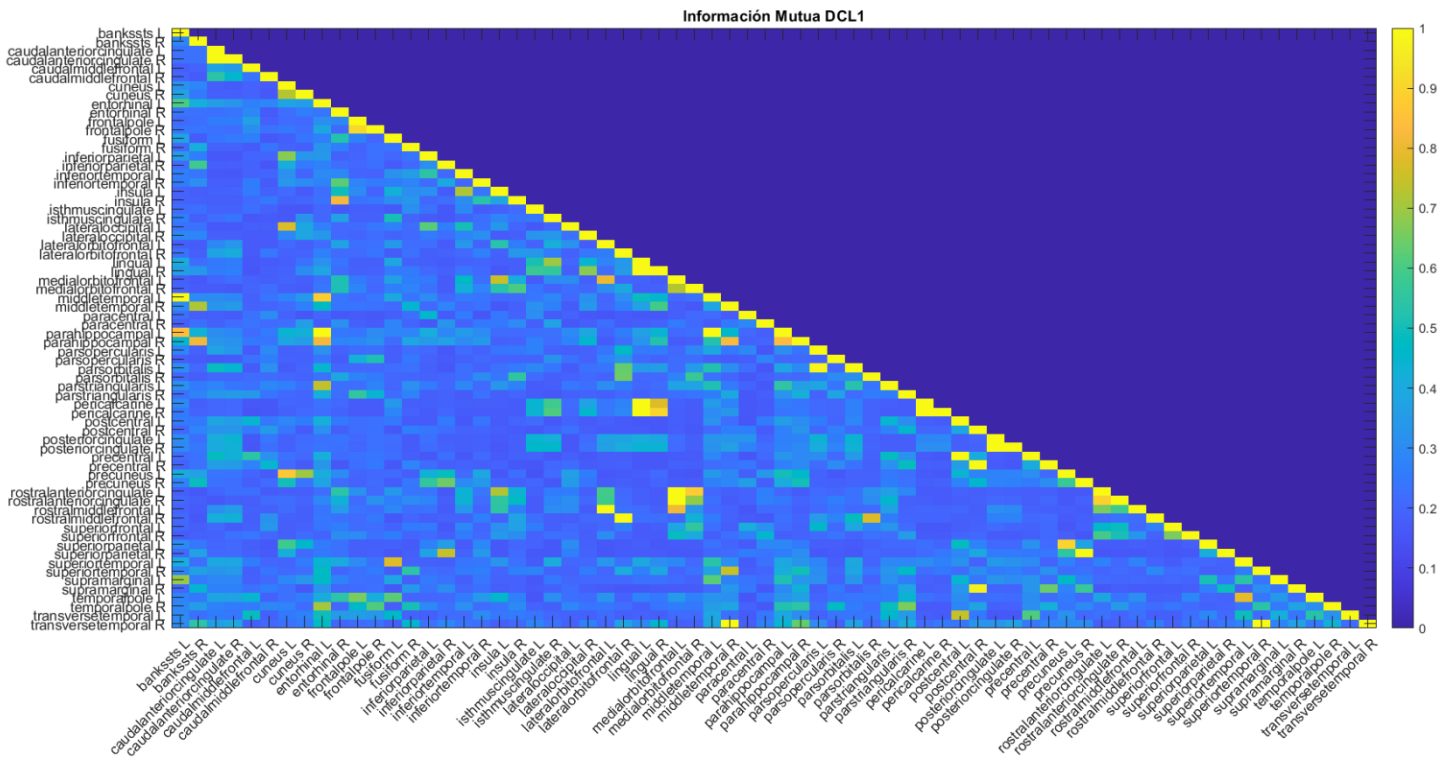


Figura 18. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL sin progreso (DCL1) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

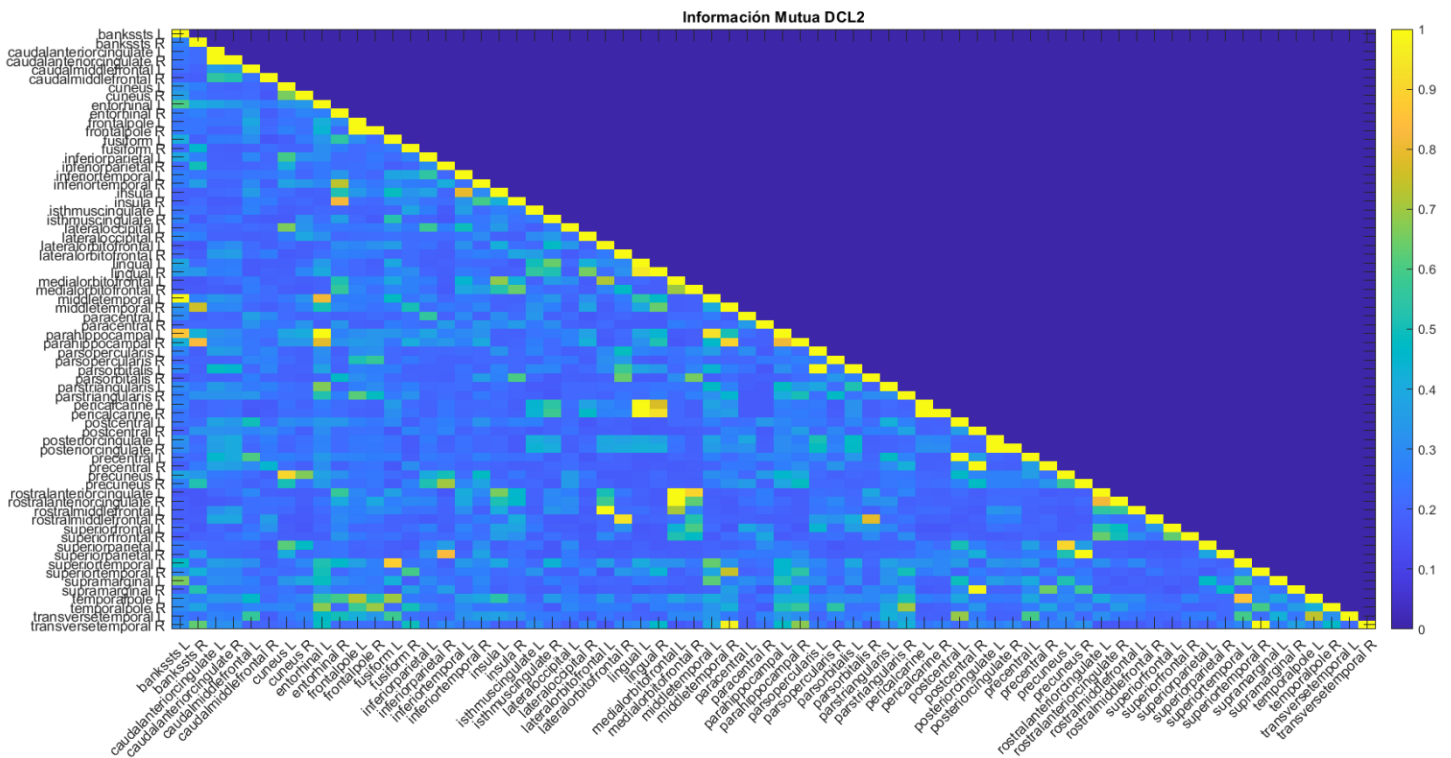


Figura 19. Información mutua para el grupo de los pacientes con DCL con progreso hacia EA (DCL2) de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Estas figuras muestran que de manera general no existe una evolución hacia configuraciones de red más simples, sino que las matrices permanecen prácticamente inalteradas. Este hecho se respalda a través de los análisis estadísticos en los que todos los cruces entre regiones y grupos muestran p -valores mayores al grado de significancia. Si bien no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las regiones, se puede apreciar como aparecen ciertas zonas asiladas en donde se adquieren valores más altos de información mutua para DCL2 en comparación con los grupos de DCL1 y controles. Esto significaría que la coordinación entre estos pares de regiones aumenta a medida que los efectos del deterioro cognitivo son mayores. Algunas de estas regiones se citan a continuación: la interacción entre la corteza cingulada anterior rostral izquierda y la corteza orbitofrontal medial derecha, la interacción entre la región supramarginal derecha y el giro parahipocampal derecho y, por último, la interacción entre el polo temporal derecho y el par triangular derecho.

5.4.5 Coeficiente de *clustering*

En la Figura 20 se muestra el coeficiente de *clustering* para la base de datos del hospital Universitario Río Hortega.

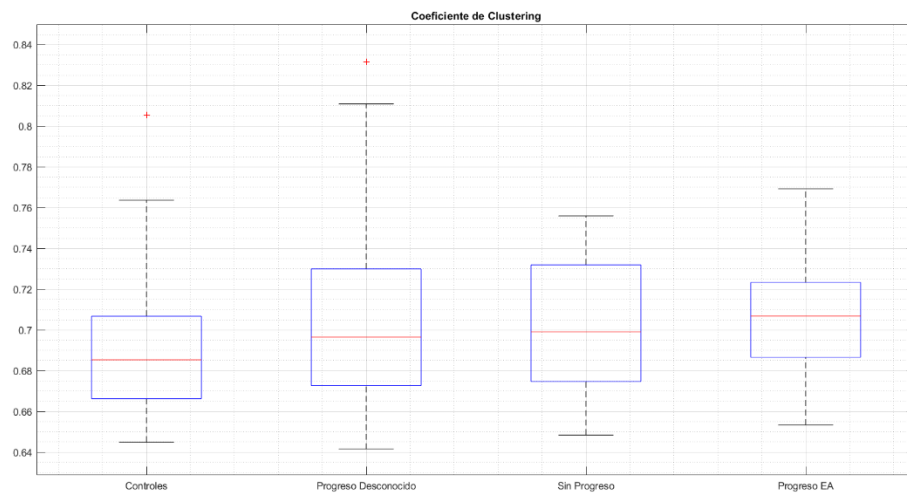


Figura 20. Distribución del coeficiente de clustering para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

En esta figura puede observarse como la mediana del grupo de los controles es ligeramente menor al resto de los grupos de estudio, y como, además, dicha mediana adquiere el valor más grande para el grupo de pacientes con DCL que evolucionará hacia EA. Este mismo comportamiento puede también observarse en el caso de los valores mínimos, donde el grupo de sujetos sanos sigue adquiriendo los valores más bajos. Además, la desviación de los valores para todos los grupos de estudio se mantiene aproximadamente constante, siendo el grupo DCL1 aquel con mayores desviaciones. Lo anteriormente descrito queda también representado a través de la Tabla 5, en donde se muestra la media, la desviación estándar, el valor máximo y el mínimo.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Media	0.6900	0.7127	0.7135	0.7073
Desviación estándar	0.0337	0.0582	0.0615	0.0279
Máximo	0.8056	0.8893	0.8992	0.7693
Mínimo	0.6449	0.6416	0.6484	0.6534

Tabla 5. Media, desviación estándar, máximo y mínimo para el coeficiente de clustering calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

En cuanto al estudio estadístico de este parámetro, se observa cómo, aunque el 50% de los datos son gaussianos, éstos no cumplirían el requisito de homocedasticidad. Tras aplicar el test de Kruskal-Wallis se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos (p -valor = 0.00909). Estas diferencias aparecen al aplicar el test de Mann-Whitney en la comparación entre el grupo de controles y el de pacientes con DCL que progresan a demencia por EA (p -valor = 0.0202); sin embargo, no se aparecen en el resto de comparaciones: controles vs. DCL1 (p -valor = 0.1080) y DCL1 vs. DCL2 (p -valor = 0.6133).

5.4.6 Centralidad Intermedia

En la Figura 21 se muestra la centralidad intermedia para cada uno de los grupos de estudio.

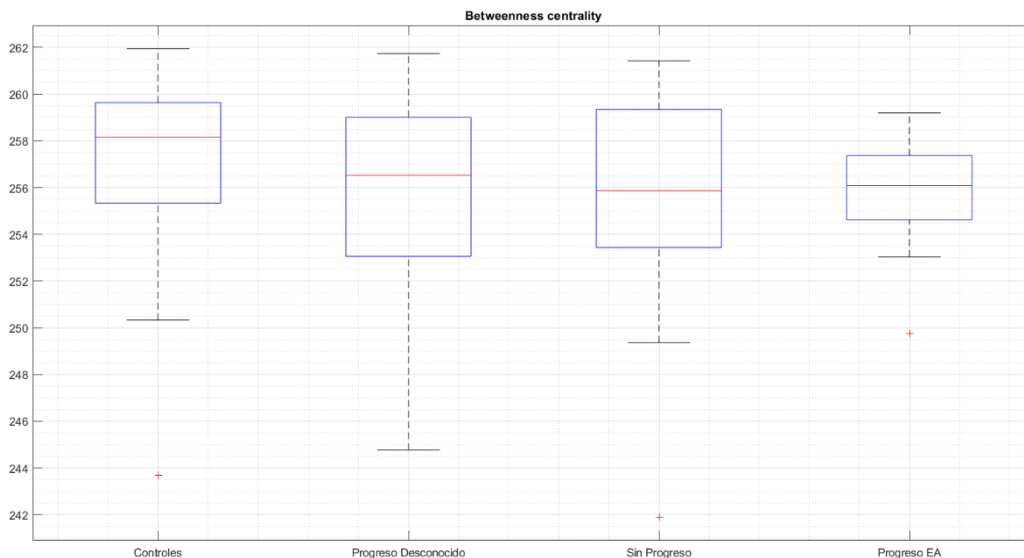


Figura 21. Distribución de la centralidad intermedia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

En la figura se observa como los valores de la mediana para la centralidad intermedia disminuyen considerablemente tanto para DCL1 como para DCL2 si se les compara con el grupo de sujetos sanos. En cuanto a la desviación de los valores puede verse como el grupo de pacientes que acabaron progresando hacia la EA se encuentra más concentrado que el resto de grupos de estudio, en donde sus valores típicos oscilan aproximadamente entre 250 y 262, a excepción del conjunto de

pacientes cuya evolución se desconoce. Además, toda esta información queda plasmada a través de la Tabla 6.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Media	257.2498	255.5257	255.8098	255.864
Desviación estándar	3.5359	4.2943	4.5692	2.3258
Máximo	261.9495	261.7364	261.4313	259.2016
Mínimo	243.6838	244.7723	241.8993	249.7681

Tabla 6. Media, desviación estándar, máximo y mínimo para la centralidad intermedia calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

Estadísticamente el 75% de los datos estudiados son gaussianos, pero al igual que en los casos anteriores, no cumplen el requisito de homocedasticidad. Tras aplicar el test de Kruskal-Wallis, se observa como existen diferencias globales estadísticamente significativas (p -valor = 0.0141), por lo que se procede a buscar distinciones entre los grupos de estudio ya citados. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas mediante el test de Mann-Whitney entre sujetos sanos y pacientes con DCL que evolucionaron hacia EA (p -valor = 0.0308), por el contrario, en el resto de pares no se obtienen diferencias significativas.

5.4.7 Eficiencia Local

Por último, en la Figura 22 queda representada la eficiencia local para cada uno de los grupos de estudio.

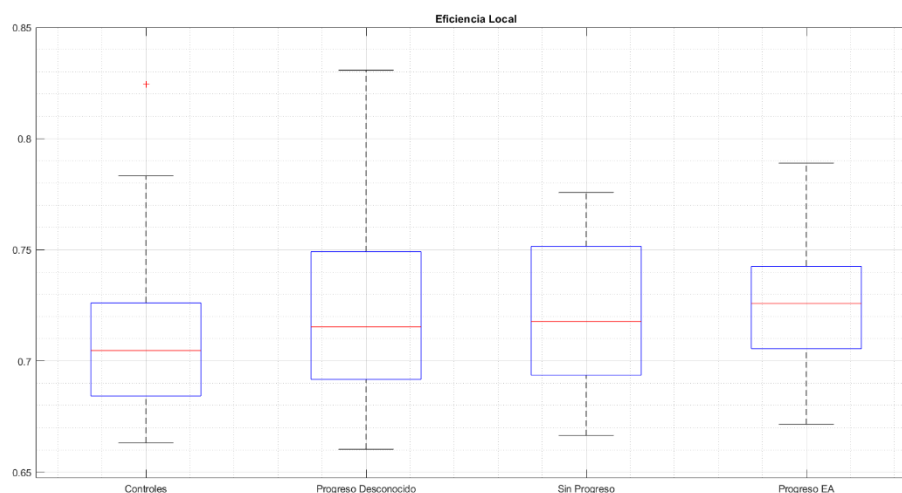


Figura 22. Distribución de la eficiencia para la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega. Estas distribuciones se dividen en los diferentes grupos de estudio: controles, deterioro cognitivo leve con progreso desconocido (DCL), DCL sin progreso (DCL1) y DCL con progreso hacia EA (DCL2).

En esta figura se puede observar como el grupo de los controles posee una mediana ligeramente menor a los grupos DCL1 y DCL2. A su vez, si comparamos las medianas de estos dos grupos, es posible observar como son los pacientes con DCL que evolucionan hacia EA los que poseen el valor más alto. Además, este comportamiento también queda caracterizado a través de los valores mínimos, en donde será el grupo de los controles el que adquiera el resultado más bajo. Sin

embargo, esto mismo no podrá observarse a través de los valores máximos, puesto que son los pacientes con DCL que no evolucionan hacia la EA los que toman el valor más alto. También será el grupo de DCL2 el que posea desviaciones menores respecto al resto de los grupos de estudio. Todo lo explicado anteriormente queda representado a través de la Tabla 7.

DATOS	GRUPOS			
	Controles	DCL	DCL1	DCL2
Media	0.709	0.7319	0.7328	0.7264
Desviación estándar	0.034	0.0587	0.0621	0.0283
Máximo	0.8243	0.9094	0.9197	0.7889
Mínimo	0.6632	0.6603	0.6665	0.6716

Tabla 7. Media, desviación estándar, máximo y mínimo para la eficiencia local calculado a partir de la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega.

El estudio estadístico muestra que el 75% de los resultados son gaussianos, pero ninguno de ellos cumple el requisito de homocedasticidad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas mediante el test de Kruskal-Wallis (p -valor = 0.00926). Al aplicar el test de Mann-Whitney, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y pacientes cuyo deterioro cognitivo evolucionó hacia la EA (p -valor = 0.0219). Sin embargo, no se observaron diferencias entre controles y pacientes cuyo DCL permaneció estable (p -valor = 0.1024), ni entre grupos con DCL (p -valor = 0.6492).

6. Discusión

6.1	Introducción	-75-
6.2	Comparativa con otros estudios	-75-

6.1. Introducción

En este capítulo se discuten, analizan y comparan los resultados expuestos en el capítulo anterior. Se analizan los resultados a nivel de conectividad, red y aproximaciones múltiplex, se examinan las correlaciones existentes entre los parámetros descritos anteriormente y se contrastan los parámetros obtenidos en investigaciones previas.

6.2. Comparativa con otros estudios

En esta sección se discuten los resultados obtenidos en la base de datos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y se comparan con los resultados obtenidos en otras investigaciones.

6.2.1. Matrices de conectividad

En las figuras de la 5 a la 8 puede observarse ejemplos de matrices de conectividad para cada uno de los grupos de estudios calculadas a partir del PLI. El estudio estadístico revela que para el nivel de significación especificado no existen diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los grupos de estudio en ninguna de las seis bandas de frecuencia. Este hecho va en contraposición de estudios recientes en donde sí se encontraron dichas diferencias. Por ejemplo, Požar *et al* (2020) descubrió que el valor medio del PLI global fue significativamente menor en los pacientes con DCL en la banda delta. Las diferencias en los resultados de ambos estudios pueden deberse a diversas causas. En primer lugar, y como se ha ido observando a lo largo del TFM, el DCL presenta una gran variabilidad en su evolución de unas personas a otras (Hampel *et ál.*, 2018). Además, también es posible encontrar diferencias en las frecuencias de muestreo de los registros EEG, puesto que ambos estudios se realizaron con bases de datos diferentes, que en última instancia se traducen a diferencias en el número de épocas entre las señales de cada investigación. Un hecho significativo de los resultados mostrados en las matrices de conectividad es la reducción del valor del PLI a medida que la frecuencia aumenta. Esto generaría una disminución del grado del nodo en bandas de frecuencia más altas, cuyas repercusiones tanto en esta investigación como en el DCL y la EA se estudiarán en el siguiente apartado. Otro estudio que apoya la idea de desconexión y su evolución hacia estados más simples es el de Gupta *et ál.*, (2019). En esta investigación se utilizan técnicas de *Deep Learning* con el objetivo de identificar los rasgos sobresalientes que caracterizan los estados cerebrales. De manera mucho más precisa clasifica imágenes de fMRI de distintos grupos de estudio: controles, DCL y EA. Sus resultados muestran que las zonas más afectadas por la progresión de la enfermedad en pacientes con DCL son las mismas que ya se habían encontrado en estudios centrados en la EA. Estas zonas son principalmente, el uncus y en el lóbulo temporal medial.

6.2.2. Grado del nodo

Como se señaló en el capítulo anterior, en la Figura 9, en la mayoría de los casos no hubo diferencias significativas dentro de una misma banda entre grupos de estudio. Sin embargo, a medida que aumenta la frecuencia, se puede observar una disminución en el valor del grado de nodo. A través de estos resultados pueden

sacarse varias conclusiones relevantes. En primer lugar, es posible demostrar que dependiendo de la capa en la que se encuentre, el número de conexiones de un mismo nodo es susceptible a cambios, puesto que las interacciones entre estos nodos dependen del nivel en la que se halle. (Newman, 2010). En otras palabras, una misma región cerebral posee conexiones diferentes en función de la banda de frecuencia que se considere. Por consiguiente, si la cantidad de conexiones se reduce conforme aumenta la banda de frecuencia, es más probable que los *hubs* se encuentren en rangos más altos, entendiendo como *hubs* todos aquellos nodos con un número excepcional de conexiones (Stam & van Straaten, 2012). Esta conclusión resulta relevante en el estudio de la demencia. Estudios como el de Stam y van Straaten (2012) demuestran que en pacientes con EA las áreas que poseen una mayor cantidad de β -amiloide, son también aquellas con un mayor número de conexiones. Por otro lado, el hecho de que los análisis estadísticos muestren que existen diferencias significativas entre el grupo de los controles y los pacientes con DCL que han progresado a demencia dentro de la banda zeta, sugiere que el número de conexiones dentro de esta misma banda sería menor para el grupo de los controles. Este hecho sería de especial relevancia a la hora de dar un diagnóstico precoz para la EA, que mejoraría no sólo la atención clínica, sino también psicológica de pacientes y allegados (Pérez Romero & González Garrido, 2018). Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) son un conjunto heterogéneo de síntomas psiquiátricos, reacciones psicológicas y comportamientos anormales debidos a la presencia de la demencia. Se consideran SPCD las alucinaciones, la agitación, la apatía, la depresión, la euforia, la ansiedad, la irritabilidad, los delirios, la desinhibición, los comportamientos aberrantes, los trastornos de la alimentación y las alteraciones del sueño (Pérez Romero & González Garrido, 2018). La relevancia de los SPCD radica en que estos se asocian a un peor pronóstico, una mayor mortalidad, una mayor carga para los cuidadores, una mayor institucionalización y un mayor consumo de recursos fármacos y sanitarios causando a menudo más problemas que los propios déficits cognitivos (Pérez Romero & González Garrido, 2018). Por tanto, siendo capaces de detectar la EA antes incluso de que esta se haga presente, sería posible reducir el impacto de los SPCD.

6.2.3. Grado de superposición

Con el objetivo de agregar la información proveniente del grado de nodo en un único valor, se calcula el grado de superposición mostrado en la Figura 13. Como se menciona en el Capítulo 5, esta figura muestra como las distribuciones de los grupos de estudio conforman aproximadamente una “U” invertida. Es decir, el cómputo global del grado de nodo para cada banda da lugar a que la distribución del grupo de los controles disminuya considerablemente, para aumentar en el caso de los pacientes con DCL y progreso desconocido, y disminuir progresivamente en los sucesivos grupos de estudio. Estos resultados sugieren que, de media, el número de conexiones funcionales en toda la red disminuye en función de si la enfermedad se mantiene estable o, por el contrario, progresa hacia la EA.

El primer paso para poder discutir los resultados de manera razonada es determinar qué bandas son las principales responsables de que el grado de superposición adquiera tales distribuciones. Es razonable suponer que cuanto mayor es el grado de un nodo, mayor es su peso relativo en el cálculo global del grado de superposición. Por lo tanto, para dar una explicación razonable de la

distribución que se muestra en la Figura 13, debemos centrarnos principalmente en los rangos delta, zeta y alfa de la Figura 9. Puesto que en la banda delta los valores del grado de nodo se mantienen aproximadamente constantes, será la caída del grupo de controles en la banda zeta la principal responsable de la distribución de este grupo en la Figura 13. Por otra parte, la disminución progresiva que puede apreciarse en los grupos restantes viene principalmente fomentada por los valores del grado de nodo en la banda alfa. En esta banda, puede observarse como la tendencia del grado del nodo para los pacientes con cualquier estado de DCL (DCL, DCL1 y DCL2) es la misma que la del grado de superposición.

A la hora de buscar diferencias significativas en el grado de superposición entre los grupos de estudio, los valores expuestos en el Capítulo 5 muestran de nuevo que sólo existen diferencias entre el grupo de los controles y los pacientes con DCL que han progresado a demencia por EA. Este hecho se respalda con los análisis estadísticos de los valores del grado de nodo en la banda zeta, para los que únicamente se obtienen diferencias significativas entre estos dos grupos. Por tanto, es lógico pensar que en el cómputo global del número de conexiones de la red múltiple sólo existan diferencias significativas entre aquellos grupos en donde las diferencias ya eran considerables para el grado de nodo. De nuevo, ser capaces de detectar diferencias significativas en pacientes en fases prodrómicas resulta de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad, además de concordar con diversos estudios como el de Delbeuck *et ál.* (2003) que sugieren una desconexión en los diferentes nodos de la red a medida que la enfermedad de la EA se hace presente. Finalmente, además de las ventajas expuestas en investigaciones previas (Pérez Romero & González Garrido, 2018), en las que se manifiestan los beneficios del diagnóstico precoz tanto para las familias como para el paciente (establecimiento de un plan integral de actuación temprana e individualizado, reducción del estrés y la carga familiar, aumento en la eficacia de tratamientos farmacológicos), estudios como el de Weimer y Sager (2009) postulan que el diagnóstico precoz también puede tener una serie de beneficios socioeconómicos. Sus resultados sugerían que la implementación de un programa para la identificación y la gestión de pacientes con EA en fases tempranas suponía una reducción de costes derivados de la elevada prevalencia de EA en la población anciana.

6.2.4. Coeficiente de participación múltiple

En tercer lugar, se discuten los resultados del coeficiente de participación múltiple mostrados en la Figura 14 para cada uno de los grupos de estudio. Como ya se mencionó en el Capítulo 5, este parámetro muestra una distribución aproximadamente inversa a la obtenida para el grado de superposición, con la excepción del grupo DCL2 en donde los valores, en lugar de aumentar, disminuyen. Por tanto, esta vez, será el grupo de los controles el que tome valores más altos.

Es necesario recordar que el coeficiente de participación múltiple permite cuantificar la participación de un nodo a lo largo de todas las capas que conforman la red múltiple. Cuanto más altos sean los valores que tome, más homogénea será la participación de dicho nodo en la red, o dicho en otras palabras, este nodo será capaz de transmitir en todas las bandas de frecuencia disponibles (Yu *et ál.*, 2017). La idea de que los sujetos de control tomen los valores más altos supone entonces que sus nodos serán capaces de transmitir información neuronal en un mayor

número de bandas de frecuencia y, por lo tanto, serán más propicios a actuar como conectores entre capas. Por el contrario, los nodos de los pacientes con DCL que han progresado a demencia toman los valores más bajos de este coeficiente. Esto significaría que sus nodos no propician la transferencia de información entre capas, si no que mantienen sus conexiones dentro de la capa a la que pertenecen, propiciando una red mucho más heterogénea que en el caso anterior. En otras palabras, existe un mayor número de nodos periféricos que tienen a interactuar sólo con los nodos de su misma capa. Estos resultados están respaldados por investigaciones recientes (García *et ál.*, 2021). En este artículo utilizan técnicas de neuroimagen para construir redes múltiplex tanto de sujetos de control como de pacientes con EA. Sus resultados son bastante reveladores puesto que muestran la reorganización de las comunidades y encuentran cambios significativos que reflejaban una pérdida de núcleos de multiplexación y de conexiones, sobre todo, en las áreas frontal medial y occipital. Los análisis estadísticos muestran que existen diferencias significativas entre los sujetos de control y los pacientes con DCL estable y de nuevo, los sujetos de control y los pacientes con DCL con progreso hacia EA. Estos resultados son bastante coherentes si se tiene en cuenta que el coeficiente de participación múltiplex depende del grado de superposición y del grado de nodo. De esta manera, diferencias significativas en el grado de superposición y en el grado de nodo entre los grupos de control y los pacientes con DCL que han progresado dan lugar a diferencias entre estos mismos grupos en el coeficiente de participación múltiplex. Como se viene observando con los parámetros anteriores, el hecho de que existan diferencias entre los controles y los pacientes con DCL que han progresado podría aprovecharse para diseñar una medida de ayuda al diagnóstico precoz. La novedad principal es que ahora también se encuentran diferencias significativas entre controles y enfermos con DCL que no han progresado. Esto permitiría abordar un diagnóstico diferencial en el que existiese la posibilidad de distinguir a enfermos cuyo DCL se vaya a mantener estable y aquellos en los que su enfermedad evolucionaría a EA, comparándose ambos con el grupo de controles.

Si se comparan los resultados con otras investigaciones se observa como el valor de las medias se mantiene aproximadamente en 0.96. Este resultado se encuentra en la línea de investigaciones como la de Guillon *et ál.* (2017) en donde todos los coeficientes de participación múltiplex calculados, independientemente del grupo de análisis, mostraban valores superiores a 0.9. Además, Guillon *et ál.* (2017) estudiaban las correlaciones existentes entre el coeficiente de participación múltiplex y los resultados de varias pruebas neuropsicológicas. Encontraron correlaciones significativas entre dicho parámetro y las puntuaciones del *Total Recall Memory Test* (TR) en áreas relacionadas con la formación y recuperación de memoria. En conjunto, los resultados sugerían que los síntomas de la EA relacionados con la amnesia episódica podrían estar determinados por la menor capacidad de las áreas estratégicas para permitir que la información fluya a través de los diferentes canales de frecuencia.

6.2.5. Coeficiente de correlación de Spearman

Una vez interpretados los resultados del grado de superposición y el coeficiente de participación múltiplex por separado, se pasa a analizar las correlaciones existentes entre estos parámetros.

Si se analiza la Figura 15 se aprecia una tendencia de los diagramas de dispersión a segregarse en función del grupo al que pertenezcan. Este comportamiento, aunque podría analizarse a través de las 68 regiones componentes del diagrama de dispersión, también aparece si se observa la disposición de cada una de las medianas. Es decir, la mediana de los controles se encuentra en una posición mucho más alejada que el resto, más baja y más a la derecha. Esta se encuentra aproximadamente en el punto (0.963, 28.1). Seguidamente, la mediana de los DCL aumenta al mismo tiempo que se desplaza hacia la izquierda, posicionándose, más o menos, en el punto (0.955, 29.5). La de los enfermos con DCL sin progreso, por el contrario, aumenta levemente en el eje vertical mientras se vuelve a desplazar hacia la izquierda, cayendo aproximadamente en el punto (0.958, 29.1). Por último, la mediana de los enfermos con DCL que han progresado a demencia cae en el eje de ordenadas y se vuelve a mover de nuevo hacia la izquierda, alrededor del punto (0.958, 28.7). Por consiguiente, se puede afirmar que el comportamiento seguido por las medianas muestra, de forma genérica, como una misma región cerebral no adquiere los mismos valores para cada uno de los grupos de estudio. En otras palabras, el papel que adquiere cada una de las regiones o nodos en la red varía en función del estado del paciente.

El coeficiente de correlación de Spearman, expuesto en la Tabla 4, muestra como la correlación entre el coeficiente de participación múltiple y el grado de superposición es positiva en el caso de los sujetos de control. Por consiguiente, en el caso de personas sanas, esto significaría que conforme el coeficiente de participación múltiple aumenta, se incrementa también el grado de superposición. Contrariamente, para el resto de los grupos de análisis la correlación se presenta negativa. Es decir, en el caso de un paciente con DCL (ya sea estable o propicio a evolucionar hacia la EA) a medida que el coeficiente de participación aumentase el grado de superposición disminuiría. Pero a pesar de que todas estas correlaciones poseen el mismo signo, no todas se encuentran al mismo nivel. De nuevo en la Tabla 4, se puede observar como la magnitud de las correlaciones negativas disminuye en el caso de pacientes con DCL que han progresado en comparación con los pacientes con DCL que no lo han hecho. Además, el hecho de que en todos los casos el *p*-valor sea menor que el nivel de significación impuesto (5%) indica que estas correlaciones sí pueden considerarse como estadísticamente significativas.

Desde un punto de vista biológico, los resultados sugieren que en el grupo de control las regiones o nodos con un alto grado de superposición, es decir, aquellas que actúan como *hubs*, y por consiguiente, poseen un mayor número de conexiones, podrían considerarse conectores entre las diferentes capas (Yu *et ál.*, 2017). Por el contrario, en los grupos restantes, los *hubs* tenderían a actuar como nodos periféricos, es decir, estarían distribuidos de manera mucho menos homogénea, manteniendo la mayoría o la totalidad de sus conexiones en la capa a la que pertenecen. Además, aquellos nodos con un grado de superposición más bajo, y consecuentemente un número menor de conexiones, serían en este caso los nodos encargados de interconectar los diferentes niveles de la red. Si los resultados se comparan con los obtenidos en investigaciones previas (Yu *et ál.*, 2017), es posible observar cómo éstos son muy similares entre sí. En este artículo vuelven a aparecer correlaciones positivas entre el coeficiente de participación múltiple y el grado de superposición para sujetos sanos, mientras que las correlaciones se tornan negativas en el caso de enfermos con EA (Yu *et ál.*, 2017).

6.2.6. Información mutua

Por último, se discuten los resultados obtenidos para las matrices de información mutua. Si se siguen las líneas de investigación anteriores (Jeong *et ál.*, 2001), debería de ser posible observar la generación de cúmulos de pares de regiones en donde la información mutua poco a poco va disminuyendo, provocando que las zonas adyacentes queden aisladas de manera progresiva. Estas zonas, ahora marginales, siguen relacionándose entre ellas manteniendo constante e incluso aumentando su información mutua. Este comportamiento muestra como las redes neuronales tienden a irse simplificando a medida que avanza la enfermedad. Este fenómeno no solo se debe a la pérdida neuronal, sino también a cambios en el acoplamiento anatómico y/o funcional que conducirán a una menor interacción entre las diferentes regiones de interés. (Jeong *et ál.*, 2004). En cambio, si se observan las Figuras 16-19, el comportamiento descrito no queda totalmente reflejado, puesto que las variaciones entre grupos de análisis son bastante pequeñas. De manera aislada existe una progresión entre pares de regiones hacia estados más coordinados: corteza cingulada anterior rostral izquierda (*rostral anterior cingulate cortex L*) y corteza orbitofrontal medial derecha (*medial orbitofrontal R*), polo temporal derecho (*temporal pole R*) y giro parahipocampal derecho (*parahipocampal R*), polo temporal derecho (*temporal pole R*) y par triangular derecho (*pars triangularis R*), corteza occipital lateral izquierda (*lateral occipital L*) y cúneo izquierdo (*cuneus L*) y lóbulo parietal inferior izquierdo (*inferior parietal L*) y cúneo izquierdo (*cuneus L*). Sin embargo, y tras el estudio estadístico a través de los tests de Kruskal-Wallis y Mann Whitney no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

6.2.7. Coeficiente de *clustering*

En la Figura 10 se muestra el coeficiente de *clustering* para cada una de las bandas que conforman la red múltiplex. En ella se puede observar como los valores de dicho parámetro disminuyen a medida que la frecuencia aumenta. Este hecho viene propiciado por la disminución del grado del nodo conforme aumenta la frecuencia. Los resultados resultan lógicos si se tiene en cuenta que cuantos menos vecinos tenga un nodo menos probabilidades existen de que dicho nodo forme triángulos con sus adyacentes y que en última instancia genere una red más eficiente y robusta. Por tanto, se puede afirmar que las redes neuronales que transmiten en bandas de frecuencia más bajas, es decir delta, zeta y alfa son grafos más robustos con probablemente mayor número de caminos alternativos en caso de la caída de un nodo.

Sin embargo, el cálculo de la medida para cada capa nos dice poco sobre la interacción entre niveles. Por lo tanto, necesitamos una medida multiplex para explorar la formación de triángulos por aristas en diferentes capas. Es preciso entonces analizar la Figura 20. En esta figura aparece como el grupo de controles posee valores más bajos que cualquiera de los grupos de estudio. Aunque estadísticamente las únicas diferencias significativas se encuentran entre el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con DCL y progreso hacia la EA. Esto significaría que la probabilidad de que se formasen triángulos entre nodos localizados en distintas capas de la red es menor para los grupos con DCL y progreso hacia la EA. Es decir, de manera anti intuitiva, el grupo de sujetos sanos generaría una red múltiplex menos robusta y más propensa a fallos, desde el punto de vista del

coeficiente de *clustering*. Estos resultados se respaldan con otras investigaciones (Wang *et ál.*, 2020) donde los pacientes con DCL vuelven a tener valores más altos de dicho coeficiente y concuerdan con la hipótesis de compensación del DCL postulada en estudios como (Becker *et ál.*, 1996). Este último estudio demostró que los pacientes con EA muestran una mayor activación de las regiones de la corteza cerebral normalmente implicadas en la memoria auditiva-verbal, así como la activación de áreas corticales que no estaban activas en ancianos con funciones cognitivas normales. Estos resultados proporcionan una clara evidencia de la plasticidad funcional en el cerebro del paciente con EA, incluso si esos cambios no se traducen en una función de memoria normal, y proporcionan información sobre la existencia de mecanismos subyacentes por los cuales el cerebro de la EA intenta compensar la neurodegeneración. Sin embargo, también existen estudios que niegan esta hipótesis. Cai *et ál.* (2020) observa cómo, en comparación con los controles, los pacientes muestran una disminución significativa del coeficiente de *clustering* en las regiones occipital y temporal izquierdas. A escala local, cabe destacar que la mayoría de las redes estudiadas mostraron una disminución del coeficiente de agrupación en el área occipital, que podría ser un nodo crítico responsable del deterioro del procesamiento de la información local a través de las bandas de frecuencia en la EA. Cai *et ál.* (2020) además, va más allá y describe el coeficiente de participación múltiplex como un método innovador que podría aplicarse para caracterizar la tendencia de los nodos de la red a formar triángulos localmente conectados a través de diferentes capas. Por lo tanto, los valores de coeficiente de participación más altos podrían indicar una mayor eficiencia del flujo de información en los *clusters* correspondientes (regiones cerebrales locales) a través de las bandas de frecuencia. Como ya se mencionó con anterioridad la respuesta más probable a la discrepancia en los resultados entre ambas investigaciones sería la gran variabilidad en la evolución del DCL (Hampel *et ál.*, 2018). Esto unido a que el diagnóstico se lleva a cabo por diferentes facultativos conlleva la posibilidad de que pacientes con características parecidas se introduzcan en grupos de análisis diferentes como consecuencia de la decisión subjetiva por parte del profesional.

6.2.8. Centralidad intermedia

En la Figura 11 es posible observar la centralidad intermedia para cada una de las bandas que conforman la red múltiplex. En ella se muestra como los valores de dicho parámetro se mantienen aproximadamente constantes independientemente de la banda de frecuencia en la que nos encontremos. Sabiendo que los nodos puente que conectan partes dispares de la red suelen tener una elevada centralidad intermedia, se puede asumir que, a priori, no existirá ningún nodo con una relevancia extremadamente importante en cualquiera de las capas estudiadas.

Sin embargo, el cálculo para cada una de las capas no permite arrojar información sobre la interacción entre niveles. Por consiguiente, es necesario utilizar una medida múltiplex para explorar la centralidad intermedia. Es por eso por lo que se procede a analizar la Figura 21. En esta figura se observa como el grupo de sujetos sanos toma valores más altos para la centralidad intermedia, encontrándose solamente diferencias significativas entre este grupo y el de los pacientes con DCL y progreso hacia EA. Esto significaría que en una red múltiplex de

un sujeto sano sería más probable que existieran nodos puente que permitieran hacer de conectores entre toda la red neuronal. Por el contrario, en los pacientes con DCL la centralidad intermedia se reduce, siendo aún menor en aquellos pacientes cuya evolución generará EA. Esto indica que el número de nodos puente decae conforme el proceso neurodegenerativo avanza. Estos resultados concuerdan con investigaciones como la de Yu *et ál.* (2017), en donde el grupo de controles posee una centralidad intermedia mayor que la de pacientes con DCL y EA. En concreto, en este estudio los sujetos sanos mostraron un aumento de la centralidad intermedia para las zonas cerebrales anterior a posterior. Sin embargo, también existen investigaciones en donde los resultados no concuerdan con lo expuesto con anterioridad. En (Wang *et ál.*, 2020) el patrón de los resultados de la teoría de grafos muestra que los individuos con DCL son similares o incluso superiores a los sujetos sanos en cuanto a la centralidad intermedia. Entre las razones en la discrepancia entre ambas investigaciones, se encuentran, de nuevo, la gran variabilidad en el desarrollo de la enfermedad (Hampel *et ál.*, 2018), la utilización de diversas bases de datos. Finalmente, el hecho de ser capaces de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y pacientes con DCL que evolucionará hacia la EA, constituye un avance en la detección precoz en la enfermedad, que como en repetidas ocasiones se ha mencionado, permitirá la atención clínica en fases prodrómicas, mejorando en última instancia no sólo la vida del paciente si no también la de sus más allegados (Pérez Romero & González Garrido, 2018).

6.2.9. Eficiencia local

En la Figura 12 se muestra la eficiencia local para cada una de las bandas que conforman la red múltiplex. En ella se puede analizar cómo los valores de dicho parámetro disminuyen a medida que la frecuencia aumenta. Este hecho viene propiciado por la disminución de los valores del grado del nodo, de nuevo conforme la banda de frecuencia se incrementa. Los resultados resultan lógicos puesto que la eficiencia local mide la eficiencia de una subred formada por un nodo y sus adyacentes para transferir información y está directamente relacionada con el camino más corto. Por tanto, cuando menor sea el número de vecinos, mayores serán los caminos más cortos y, por tanto, menor eficiente será la red. Por tanto, se puede afirmar que las redes neuronales que transmiten en bandas de frecuencia más pequeñas, es decir delta, zeta y alfa son grafos con probablemente mayor número de caminos alternativos que propiciarán la generación de subredes más eficientes.

Sin embargo, el cálculo para cada nivel no puede aportar información sobre la interacción entre capas. Por lo tanto, necesitamos una medida multiplex para explorar la eficiencia entre niveles. Es preciso entonces estudiar la Figura 22. En ella se puede observar como los valores de eficiencia local disminuyen en el caso de los controles y aumentan ligeramente para todos los grupos afectados con DCL, encontrándose solo diferencias estadísticamente significativas entre dichos controles y pacientes con DCL y progreso hacia EA. Este hecho representaría la idea de que las subredes formadas entre diferentes capas de la red múltiplex son más eficientes en el caso de pertenecer a sujetos con DCL, que en el caso de personas totalmente sanas. Aunque parezca anti intuitivo la hipótesis de compensación del DCL, explicada anteriormente, así como numerosos artículos respaldan esta idea. Por ejemplo, los análisis de la teoría de grafos de Wang *et ál.* (2020), centrados en la

caracterización de la conectividad intrínseca del sistemas auditivo y de recompensa en individuos sanos que envejecen con DCL, también mostraron que el grupo con DCL tenía una mayor eficiencia local que los grupos de control. Así, la relación entre la gravedad de la demencia y la conectividad de la red en este estudio parece seguir una curva en forma de U inversa, con el grupo de DCL ligeramente deteriorado mostrando las conexiones más fuertes y eficientes en todas las ROI de las redes auditivas y de recompensa. Sin embargo, también existen investigaciones en el análisis de la teoría de grafos de las redes en estado de reposo cuyos hallazgos difieren. En la investigación de Seo *et ál.* (2013) es el grupo de controles el que contiene una mayor eficiencia local, para disminuir en el caso de pacientes con DCL y EA. Las diferencias encontradas entre las distintas investigaciones vuelven a ser el resultado del conjunto de sucesos ya mencionados con anterioridad.

7. Conclusiones, limitaciones y líneas futuras

7.1	Consecución de objetivos	-86-
7.2	Limitaciones y líneas futuras	-87-
7.3	Conclusiones	-88-

7.1. Consecución de objetivos

En este TFM se ha desarrollado una metodología para implementar y caracterizar redes múltiplex, enfocadas a la investigación de las alteraciones que la progresión del DCL genera en la actividad EEG. En el Capítulo 1, se desarrollan una serie de objetivos que se deberían de haber cumplido una vez realizado el trabajo. A continuación, se procede a evaluar su grado de consecución:

- Se consultaron numerosos artículos, libros y guías sobre EA, y especialmente sobre el DCL. De esta forma, se ha logrado un extenso conocimiento de los aspectos etiológicos, epidemiológicos y neuropatológicos asociados a estas patologías, así como de las características clínicas y metodologías terapéuticas y de diagnóstico.
- Se han revisado diversos artículos y libros acerca del procesado de señales biomédicas. Seguidamente el estudio se enfocó de manera más específica al análisis de señales EEG.
- Se ha consultado diferentes tipos de documentación sobre la teoría de grafos y los diversos parámetros que permiten su caracterización. También se han revisado distintos artículos con una gran variedad de enfoques sobre las diversas formas de implementación de estos grafos. Tras esto, se han destacado los que resultarían especialmente útiles en la caracterización de redes neuronales reales para la investigación de enfermedades neurodegenerativas.
- Se han revisado distintas referencias sobre redes múltiplex y los parámetros más comúnmente utilizados para su caracterización. También se ha revisado documentación sobre cómo adaptar parámetros de redes complejas a redes múltiplex y multicapa. Además, se han realizado reuniones on-line con los tutores para discutir cuál de todos estos parámetros podría ser más útil en la investigación.
- Se ha realizado un estudio de las redes múltiplex aplicadas a pacientes con DCL a través de la consulta de diversos artículos y se han recopilado los principales resultados obtenidos, los parámetros empleados y las herramientas utilizadas para la implementación de dichas redes.
- Se evaluaron las características principales de la base de datos disponible, se examinaron los datos sociodemográficos en función de los grupos de estudio disponibles y se analizaron las variables clínicas y los registros EEG de los sujetos contenidos en dicha base de datos.
- Se han desarrollado las redes múltiplex a través de los registros EEG. Para ello, y para caracterizar sus principales propiedades se ha empleado la herramienta Matlab® con diversos *toolboxes* orientados al procesamiento de señal.

Los resultados obtenidos a través la base de datos fueron analizados e interpretados de forma individual. Seguidamente, también se estudió las posibles relaciones entre ellos. Además, los resultados se examinaron en detalle utilizando análisis estadísticos globales y entre grupos. Finalmente, se compararon los resultados obtenidos en otros estudios y se examinaron los factores que podrían haber causado sus diferencias.

- Se han extraído conclusiones clave y se han sugerido algunas direcciones prometedoras, como la posibilidad de utilizarla metodología múltiplex a otras enfermedades, también neurodegenerativas.

7.2. Limitaciones y líneas futuras

La interpretación de los resultados expuestos en el Capítulo 5 y analizados en el Capítulo 6 está sujeta a un conjunto de restricciones. En este sentido, hay diversos aspectos que no se han podido abordar en este estudio, pero que son de un gran interés. Por lo tanto, esta sección está destinada a indicar un conjunto de restricciones y algunas direcciones futuras.

En primer lugar, como se describe en el Capítulo 3, la resolución espacial de los registros de EEG está limitada según el número total de electrodos utilizados. Aunque el mapeo a nivel de fuente de 68 regiones neuronales puede superar esta limitación, la resolución espacial sigue siendo ligeramente baja en relación con el volumen del cerebro. Una posible solución es emplear una plantilla con un mayor número de áreas, pero esto requerirá mayores costes computacionales. Asimismo, sería interesante emplear registros de actividad magnetoencefalográfica (MEG), ya que ofrecen una mayor resolución espacial y, por lo tanto, representan con mayor precisión la actividad cerebral a nivel de fuente.

En segundo lugar, puesto que se procedió a la escisión del grupo de pacientes con DCL, el tamaño de la base de datos resulta limitado. La división de este grupo se ha realizado de la siguiente manera: se separó el grupo de pacientes con DCL entre aquellos que habían progresado a demencia por EA y los que habían permanecido en una situación estable. Es por ello que ya está trabajando en incrementar el número de sujetos, así como en adquirir registros EEG longitudinales que permitan evaluar la trayectoria de la enfermedad para cada sujeto de forma individualizada.

En cuanto a las posibles líneas futuras, la primera idea que se propone es realizar el estudio con la última actualización de la base de datos. Dicha actualización, reduce de forma considerable el grupo de sujetos cuya evolución del DCL se desconoce. Esto ha sido posible gracias al seguimiento de varios participantes y a la realización de varios test neuropsicológicos. Reducir el número de pacientes con progreso desconocido, supone aumentar en el mismo número, bien el número de sujetos con DCL constante o bien la cantidad de pacientes con DCL y evolución hacia EA. Esto da lugar, en última instancia, a una mejora de la base de datos, y consecuentemente, a los posibles resultados que se puedan extraer en futuras investigaciones.

Otro aspecto interesante que podría aplicarse en la investigación sería estudiar la correlación entre las puntuaciones del MMSE para cada uno de los sujetos y los valores obtenidos para cada uno de los diferentes parámetros de redes

múltiplex, como el grado de agrupamiento, o la centralidad intermedia. Estos resultados permitirían estimar las correlaciones existentes entre las puntuaciones obtenidas y el deterioro cognitivo asociado con la progresión del DCL. Además, proporcionarían un enfoque más objetivo a las puntuaciones de los test neuropsicológicos puesto que a veces dependen de factores altamente subjetivos como el nivel de educación. También sería interesante aplicar otros parámetros de redes múltiplex como la entropía e interdependencia para terminar de complementar la descripción de las redes obtenida en este TFM.

Finalmente, los beneficios de aplicar las aproximaciones de redes multicapa, y especialmente múltiplex, para analizar redes funcionales, tanto en el DCL como en la EA, han sido analizados y respaldados a través de multitud de artículos diferentes. Por consiguiente, sería interesante extender este método a otras enfermedades neurodegenerativas o trastornos mentales, como la depresión, la esquizofrenia, la apnea del sueño o la enfermedad de Parkinson.

7.3. Conclusiones

Teniendo en cuenta la investigación realizada y los resultados obtenidos se pueden extraer una serie de conclusiones principales:

- I. El método basado en redes múltiplex es una técnica con gran potencial que permite tanto el análisis de características clave de redes cerebrales funcionales como la caracterización de redes neuronales con una gran profundidad, mucho mayor que las aproximaciones basadas en la implementación de grafos en diferentes bandas de frecuencia. Con esta nueva técnica de análisis de redes es posible evaluar interacciones sutiles y cambios que serían invisibles para las técnicas de análisis de redes convencionales.
- II. Los parámetros de las redes múltiplex están estrechamente relacionados entre sí. Se observa como pequeñas variaciones en el grado de nodo resultan en cambios de magnitud considerable en el resto de los parámetros como, por ejemplo, el grado de superposición, el coeficiente de agrupamiento, la eficiencia local y el coeficiente de participación múltiplex.
- III. Aunque no haya sido posible hallar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DCL sin ningún tipo de progreso hacia enfermedades neurodegenerativas y pacientes con DCL que sí evolucionaron hacia EA, los resultados sugieren que el desarrollo de la EA genera una progresión paulatina hacia configuraciones de red más simples. Los parámetros basados en redes múltiplex son especialmente sensibles a los cambios extremadamente sutiles causados por el DCL, lo que respalda su potencial para caracterizar la demencia por EA en la fase prodrómica y por consiguiente, puede representar un avance importante en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Sin embargo, y como ya se ha mencionado con anterioridad, en este estudio no se han podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre sujetos con DCL estable y enfermos que progresaron hacia la EA. Aun así, las diferencias encontradas en todos los casos al comparar con los controles permiten distinguir los cambios funcionales de la red neuronal en el estado prodrómico de la enfermedad,

permitiendo un tratamiento farmacológico temprano, y mejorando así en gran medida los síntomas de la EA.

Bibliografía

- 2018 Alzheimer's disease facts and figures. (2018). *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367–429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- Abhang, P. A., Gawali, B. W., & Mehrotra, S. C. (2016). *Chapter 2 - Technological Basics of EEG Recording and Operation of Apparatus* (P. A. Abhang, B. W. Gawali, & S. C. B. T.-I. to E. S.-B. E. R. Mehrotra (Eds.); pp. 19–50). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804490-2.00002-6>
- Adebimpe, A., Aarabi, A., Bourel-Ponchel, E., Mahmoudzadeh, M., & Wallois, F. (2015). Functional brain dysfunction in patients with benign childhood epilepsy as revealed by graph theory. *PLoS One*, 10(10), e0139228.
- Afshari, S., & Jalili, M. (2016). Directed functional networks in Alzheimer's disease: disruption of global and local connectivity measures. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21(4), 949–955.
- Amoroso, N., La Rocca, M., Bruno, S., Maggipinto, T., Monaco, A., Bellotti, R., & Tangaro, S. (2018). Multiplex Networks for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 365. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00365>
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., i Figuls, M. R., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Cosp, X. B., & Cullum, S. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Artero, S., Tiemeier, H., Prins, N. D., Sabatier, R., Breteler, M. M. B., & Ritchie, K. (2004). Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter lesions in the elderly. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(9), 1304–1308. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.023713>
- Babiloni, C., Ferri, R., Moretti, D. V., Strambi, A., Binetti, G., Dal Forno, G., Ferreri, F., Lanuzza, B., Bonato, C., & Nobili, F. (2004). Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: A multicentric EEG study. *European Journal of Neuroscience*, 19(9), 2583–2590.
- Başar, E., Femir, B., Emek-Savaş, D. D., Güntekin, B., & Yener, G. G. (2017). Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 14, 580–590.
- Battiston, F., Nicosia, V., & Latora, V. (2014). Structural measures for multiplex networks. *Phys. Rev. E*, 89(3), 32804. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.032804>
- Becker, J. T., Mintun, M. A., Aleva, K., Wiseman, M. B., Nichols, T., & DeKosky, S. T. (1996). Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(3), 692–700. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.692>
- Boccaletti, S., Bianconi, G., Criado, R., Genio, C. I. del, Gómez-Gardeñes, J., Romance, M., Sendiña-Nadal, I., Wang, Z., & Zanin, M. (2014). The structure and dynamics of multilayer networks. *Physics Reports*, 544(1), 1–122. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2014.07.001>

- Buldú, J. M., & Porter, M. A. (2017). Frequency-based brain networks: From a multiplex framework to a full multilayer description. *Network Neuroscience*, 2(4), 418–441. https://doi.org/10.1162/netn_a_00033
- Cai, L., Wei, X., Liu, J., Zhu, L., Wang, J., Deng, B., Yu, H., & Wang, R. (2020). Functional Integration and Segregation in Multiplex Brain Networks for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 51. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00051>
- Cassani, R., Estarellas, M., San-Martin, R., Fraga, F. J., & Falk, T. H. (2018). Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease Markers*, 2018, 5174815. <https://doi.org/10.1155/2018/5174815>
- Cohen, M. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Colclough, G. L., Woolrich, M. W., Tewarie, P. K., Brookes, M. J., Quinn, A. J., & Smith, S. M. (2016). How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *NeuroImage*, 138, 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.070>
- Das, S., & Puthankattil, S. D. (2020). Complex network analysis of MCI-AD EEG signals under cognitive and resting state. *Brain Research*, 1735, 146743. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146743>
- De Domenico, M., Sasai, S., & Arenas, A. (2016). Mapping Multiplex Hubs in Human Functional Brain Networks. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 326. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00326>
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer' Disease as a Disconnection Syndrome? *Neuropsychology Review*, 13(2), 79–92. <https://doi.org/10.1023/A:1023832305702>
- Douw, L., Nieboer, D., Stam, C. J., Tewarie, P., & Hillebrand, A. (2018). Consistency of magnetoencephalographic functional connectivity and network reconstruction using a template versus native MRI for co-registration. *Human Brain Mapping*, 39(1), 104–119. <https://doi.org/10.1002/hbm.23827>
- Faust, O., Acharya, U. R., Adeli, H., & Adeli, A. (2015). Wavelet-based EEG processing for computer-aided seizure detection and epilepsy diagnosis. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 26, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.012>
- Fonov, V. S., Evans, A. C., McKinstry, R. C., Almlí, C. R., & Collins, D. L. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*, 47, S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5)
- Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. T. B. T.-F. of B. N. A. (Eds.). (2016). *Chapter 3 - Connectivity Matrices and Brain Graphs* (pp. 89–113). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407908-3.00003-0>
- García, A. C., Ruiz, E. G., Mijalkov, M., Volpe, G., & Pereira, J. B. (2021). Multiplex connectome changes across the Alzheimer's spectrum. *Proc.SPIE*, 11804. <https://doi.org/10.1117/12.2593316>
- García Rodríguez, J. C. (2014). La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. In *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo neurodegenerativas* (1ª, pp. 79–120). OmniaScience. <https://doi.org/10.3926/oms.55>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Sochor, O., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Rocca, W. A. (2014). Baseline

- Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *American Journal of Psychiatry*, 171(5), 572–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>
- Gómez, S., Díaz-Guilera, A., Gómez-Gardeñes, J., Pérez-Vicente, C. J., Moreno, Y., & Arenas, A. (2013). Diffusion Dynamics on Multiplex Networks. *Physical Review Letters*, 110(2), 28701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.110.028701>
- Guillon, J., Attal, Y., Colliot, O., La Corte, V., Dubois, B., Schwartz, D., Chavez, M., & De Vico Fallani, F. (2017). Loss of brain inter-frequency hubs in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 10879. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07846-w>
- Guimerà, R., & Nunes Amaral, L. A. (2005). Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature*, 433(7028), 895–900. <https://doi.org/10.1038/nature03288>
- Gupta, S., Chan, Y. H., & Rajapakse, J. C. (2019). *Decoding Brain Functional Connectivity Implicated in AD and MCI BT - Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention - MICCAI 2019* (D. Shen, T. Liu, T. M. Peters, L. H. Staib, C. Essert, S. Zhou, P.-T. Yap, & A. Khan (Eds.); pp. 781–789). Springer International Publishing.
- Hampel, H., Toschi, N., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L. W., Bun, R. S., Cacciola, F., Cavedo, E., Chiesa, P. A., Colliot, O., Coman, C.-M., Dubois, B., Duggento, A., Durrleman, S., Ferretti, M.-T., George, N., Genthon, R., Habert, M.-O., ... (APMI), for the A. P. M. I. (2018). Revolution of Alzheimer Precision Neurology. Passageway of Systems Biology and Neurophysiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64, S47–S105. <https://doi.org/10.3233/JAD-179932>
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology*, 5(3), 228–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6)
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 194, 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Jeong, D.-H., Kim, Y.-D., Song, I.-U., Chung, Y.-A., & Jeong, J. (2016). Wavelet Energy and Wavelet Coherence as EEG Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson's Disease-Related Dementia and Alzheimer's Disease. In *Entropy* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/e18010008>
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1490–1505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
- Jeong, J., Gore, J. C., & Peterson, B. S. (2001). Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 827–835. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00513-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00513-2)
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Krishnan, S., & Athavale, Y. (2018). Trends in biomedical signal feature extraction. *Biomedical Signal Processing and Control*, 43, 41–63. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.02.008>

- Kulkarni, N., & Bairagi, V. (2018). Chapter Two - Electroencephalogram and Its Use in Clinical Neuroscience. In N. Kulkarni & V. Bairagi (Eds.), *EEG-Based Diagnosis of Alzheimer Disease* (pp. 25–35). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815392-5.00002-2>
- Lebedeva, A. K., Westman, E., Borza, T., Beyer, M. K., Engedal, K., Aarsland, D., Selbaek, G., & Haberg, A. K. (2017). MRI-Based Classification Models in Prediction of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Late-Life Depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00013>
- Lesarri, L. (2020). *Caracterización de las alteraciones de la actividad neuronal en la enfermedad de Alzheimer con una metodología basada en redes múltiplex*. Universidad de Valladolid.
- Li, X., La, R., Wang, Y., Hu, B., & Zhang, X. (2020). A Deep Learning Approach for Mild Depression Recognition Based on Functional Connectivity Using Electroencephalography . In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 14, p. 192). <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00192>
- Lindenlaub, I., & Prummer, A. (2021). Network Structure and Performance. *The Economic Journal*, 131(634), 851–898. <https://doi.org/10.1093/ej/ueaa072>
- Ludwig, K. A., Miriani, R. M., Langhals, N. B., Joseph, M. D., Anderson, D. J., & Kipke, D. R. (2009). Using a Common Average Reference to Improve Cortical Neuron Recordings From Microelectrode Arrays. *Journal of Neurophysiology*, 101(3), 1679–1689. <https://doi.org/10.1152/jn.90989.2008>
- Martínez, D. B., Soldevilla, M. A. G., Santiago, A. P., & Martínez, J. T. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4338–4346. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.-K., van der Flier, W. M., Blankenstein, M. A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosén, E., Aarsland, D., Visser, P. J., Schröder, J., ... Blennow, K. (2009). CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*, 302(4), 385–393. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1064>
- Merino, E. N., Sendin, M. A. C., & Osorio, J. A. V. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(72), 4306–4315. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.01.002>
- Miraglia, F., Vecchio, F., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2016). EEG characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1261–1268.
- Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>
- Montoya-Martínez, J., Vanthornhout, J., Bertrand, A., & Francart, T. (2021). Effect of number and placement of EEG electrodes on measurement of neural tracking of speech. *PLOS ONE*, 16(2), e0246769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246769>
- Muniz, C. F., Shenoy, A. V., O’Connor, K. L., Bechek, S. C., Boyle, E. J., Guanci, M. M., Tehan, T. M., Zafar, S. F., Cole, A. J., Patel, A. B., Westover, M. B., & Rosenthal, E. S. (2016). Clinical Development and Implementation of an Institutional Guideline for Prospective EEG

- Monitoring and Reporting of Delayed Cerebral Ischemia. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(3).
https://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2016/06000/Clinical_Development_and_Implementation_of_an.7.aspx
- Newman, M. E. J. (2010). *Networks : an introduction*. Oxford Univ. Press.
- Nishida, K., Yoshimura, M., Isotani, T., Yoshida, T., Kitaura, Y., Saito, A., Mii, H., Kato, M., Takekita, Y., Suwa, A., Morita, S., & Kinoshita, T. (2011). Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1718–1725.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.011>
- Núñez, P., Poza, J., Gómez, C., Barroso-García, V., Maturana-Candelas, A., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2020). Characterization of the dynamic behavior of neural activity in Alzheimer's disease: exploring the non-stationarity and recurrence structure of EEG resting-state activity. *Journal of Neural Engineering*, 17(1), 16071.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab71e9>
- Orekhova, E. V., Elsabbagh, M., Jones, E. J. H., Dawson, G., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 1–11.
- Paitel, E. R., Samii, M. R., & Nielson, K. A. (2021). A systematic review of cognitive event-related potentials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 396, 112904. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112904>
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. In *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology: Vol. 24 Suppl D* (pp. 5–12).
- Pérez Romero, A., & González Garrido, S. (2018). La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 33(6), 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.024>
- Požar, R., Giordani, B., & Kavcic, V. (2020). Effective differentiation of mild cognitive impairment by functional brain graph analysis and computerized testing. *PLOS ONE*, 15(3), e0230099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230099>
- Rahul, J., Sora, M., & Sharma, L. D. (2019). An overview on biomedical signal analysis. *Int J Recent Technol Eng*, 7, 206–209.
- Rajeswari, J., & Jagannath, M. (2017). Advances in biomedical signal and image processing – A systematic review. *Informatics in Medicine Unlocked*, 8, 13–19.
<https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.04.002>
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R. M., & Alonso, M. T. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 32, 69–82.
- Riddle, J., Scimeca, J. M., Cellier, D., Dhanani, S., & D'Esposito, M. (2020). Causal evidence for a role of theta and alpha oscillations in the control of working memory. *Current Biology*, 30(9), 1748–1754.
- Ritchie, K. (2004). Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(4), 401–408.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.4/kritchie>
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Baertlein, L., Boeve, B. F.,

- Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Mielke, M. M., & Petersen, R. C. (2014). Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.001>
- Rosenstein, L. D. (2019). *Research Design and Analysis: A Primer for the Non-Statistician*. Wiley. <https://books.google.es/books?id=5XmaDwAAQBAJ>
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., & Dubois, B. (2020). Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *131*(6), 1287–1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rueda-O., A. del P., & Enríquez-S., L. F. (2018). UNA REVISIÓN DE TÉCNICAS BÁSICAS DE NEUROIMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. *Biosalud*, *17*, 59–90. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502018000200059&nrm=iso
- Sanei, S., & Chambers, J. A. (2013). *EEG Signal Processing*. John Wiley and Sons. <https://www.wiley.com/en-es/EEG+Signal+Processing-p-9781118691236>
- Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, *33*(3), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee, J.-M., Park, J.-S., Sohn, B. K., Lee, D. S., Choe, Y. M., & Woo, J. I. (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *PloS One*, *8*(1), e53922.
- Singh, B., Mielke, M. M., Parsaik, A. K., Cha, R. H., Roberts, R. O., Scanlon, P. D., Geda, Y. E., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., & Petersen, R. C. (2014). A Prospective Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk for Mild Cognitive Impairment. *JAMA Neurology*, *71*(5), 581–588. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.94>
- Siuly, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2016). Electroencephalogram (EEG) and Its Background. In *EEG Signal Analysis and Classification: Techniques and Applications* (pp. 3–21). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47653-7_1
- Snyder, A. C., Morais, M. J., Willis, C. M., & Smith, M. A. (2015). Global network influences on local functional connectivity. *Nature Neuroscience*, *18*(5), 736–743. <https://doi.org/10.1038/nn.3979>
- Spallazzi, M., Barocco, F., Michelini, G., Immovilli, P., Taga, A., Morelli, N., Ruffini, L., & Caffarra, P. (2019). CSF biomarkers and amyloid PET: concordance and diagnostic accuracy in a MCI cohort. *Acta Neurologica Belgica*, *119*(3), 445–452. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01112-8>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, *123*(6), 1067–1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Subasi, A. (2019). *Chapter 3 - Biomedical Signal Processing Techniques* (A. B. T.-P. G. for B. S. A. U. M. L. T. Subasi (Ed.); pp. 89–192). Academic Press.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817444-9.00003-9>

- Takahashi, T., Goto, T., Nobukawa, S., Tanaka, Y., Kikuchi, M., Higashima, M., & Wada, Y. (2018). Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *129*(1), 222–231.
- Vassilaki, M., Aakre, J. A., Cha, R. H., Kremers, W. K., St. Sauver, J. L., Mielke, M. M., Geda, Y. E., Machulda, M. M., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Roberts, R. O. (2015). Multimorbidity and Risk of Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63*(9), 1783–1790. <https://doi.org/10.1111/jgs.13612>
- Wang, D., Belden, A., Hanser, S. B., Geddes, M. R., & Loui, P. (2020). Resting-State Connectivity of Auditory and Reward Systems in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 280. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00280>
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *5*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24>
- Wei, R., Li, C., Fogelson, N., & Li, L. (2016). Prediction of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Disease Using MRI and Structural Network Features . In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 8, p. 76). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2016.00076>
- Weimer, D. L., & Sager, M. A. (2009). Early identification and treatment of Alzheimer’s disease: social and fiscal outcomes. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, *5*(3), 215–226. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.01.028>
- Xiang, Y., Wang, J., Tan, G., Wu, F.-X., & Liu, J. (2020). Schizophrenia Identification Using Multi-View Graph Measures of Functional Brain Networks . In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (Vol. 7, p. 479). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2019.00479>
- Yu, M., Engels, M. M. A., Hillebrand, A., van Straaten, E. C. W., Gouw, A. A., Teunissen, C., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2017). Selective impairment of hippocampus and posterior hub areas in Alzheimer’s disease: an MEG-based multiplex network study. *Brain*, *140*(5), 1466–1485. <https://doi.org/10.1093/brain/awx050>
- Yuan, Y., Gu, Z.-X., & Wei, W.-S. (2009). Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(2), 404–410. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1357>