



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR

DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

**Aplicación de métodos de cronectómica para
caracterizar las alteraciones en la arquitectura
temporal de la actividad neuronal en estado de
reposo provocadas por la enfermedad de
Alzheimer**

Autor:

D. Pablo Carretero Calvo

Tutor:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Valladolid, 2022

TÍTULO: **Aplicación de métodos de cronectómica para caracterizar las alteraciones en la arquitectura temporal de la actividad neuronal en estado de reposo provocadas por la enfermedad de Alzheimer**

AUTOR: **D. Pablo Carretero Calvo**

TUTOR/ES: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

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

Tribunal

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

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

VOCAL: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

P. SUPLENTE: **Dra. D^a. María García Gadañón**

S. SUPLENTE: **Dr. D. Mario Martínez Zarzuela**

FECHA: **2022**

CALIFICACIÓN:

Dedicado a mi hermano.

Agradecimientos

Gracias a mis compañeros de laboratorio que, aunque todos no figuréis como co-tutores, me habéis ayudado y enseñado durante la realización de mis prácticas de empresa y este trabajo. A mi tutor que me ha abierto la entrada al mundo de la investigación que tanta ilusión tenía por conocer. Gracias en especial a mi familia: Rosa, Joaquín, Luis, Marta, Kira; a todos mis amigos y a mi pareja, Ainara. Habéis sabido apoyarme a vuestra manera en los numerosos momentos de bajón y estrés que se me han ido presentando a lo largo de la carrera. Sé que seguiréis apoyándome en todo momento como habéis hecho hasta ahora. Gracias a todos.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de demencia. Esta patología provoca alteraciones cognitivas, funcionales y conductuales en aquellos que la padecen. El factor de riesgo más importante es la edad, por tanto, la enfermedad cada vez tiene un mayor impacto debido al aumento de la esperanza de vida de la población. Uno de los principales problemas es su diagnóstico. Si bien cada vez hay disponibles más técnicas que permiten obtener un diagnóstico basado en evidencias biológicas, por lo general son caras y no están disponibles de manera generalizada. Con el auge tecnológico experimentado en los últimos años, el análisis de las señales de electroencefalografía (EEG) mediante distintos algoritmos de computación cada vez cobra mayor importancia a la hora de proponer nuevas técnicas innovadoras que permitan caracterizar la enfermedad. Este trabajo se enfoca precisamente en la aplicación de métodos cronectómicos, los cuales cuantifican las propiedades dinámicas de la conectividad funcional que presentan las asociaciones de neuronas.

Para llevar a cabo el análisis se utilizó una base de datos compuesta por 160 sujetos, de los cuales 67 eran pacientes con EA, 50 padecían deterioro cognitivo leve y 43 eran sujetos de control cognitivamente sanos. Como primer paso, se reconstruyó la actividad neuronal a nivel de fuente mediante el algoritmo sLORETA (*Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography*). A partir de la actividad neuronal a nivel de fuente, se realizó una detección de meta-estados cerebrales utilizando como referencia el trabajo realizado anteriormente por Núñez et al. (2021): (i) se aplicó en las bandas de frecuencia convencionales el algoritmo IAC (*Instantaneous Amplitude Correlation*) para obtener un tensor de conectividad funcional instantánea en distintos instantes temporales; (ii) a partir de las matrices de conectividad instantánea se generaron diagramas de recurrencia que permiten identificar la presencia de meta-estados (i.e., topologías de red recurrentes) a lo largo del tiempo; (iii) se aplicó el algoritmo de detección de comunidades Louvain-GJA con el que se obtuvieron tres meta-estados; y (iv) los meta-estados fueron ordenados para todos los sujetos, en función de la similitud entre topologías de red. El método descrito permitió la obtención de tensores de correlación (*instantaneous correlation tensor*, ICT) que informan acerca del parecido de la topología de la red observada con cada meta-estado a lo largo del tiempo. Para resumir las propiedades dinámicas de la red neuronal funcional, se calcularon las siguientes medidas cronectómicas: (i) la entropía de transición, que caracteriza la presencia de patrones en las transiciones entre meta-estados; (ii) la singularidad de meta-estado dominante, que caracteriza la definición del meta-estado dominante en cada muestra del ICT; (iii) el área bajo el ICT, que caracteriza la persistencia temporal de cada meta-estado; (iv) la diferencia de permanencia, que caracteriza las alteraciones en la persistencia temporal de los meta-estados provocadas por la EA; (v) la probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo, que caracteriza la no presencia de los tres meta-estados de forma simultánea; y (vi) el percentil 5º, que caracteriza los cambios en la distribución de persistencia temporal del meta-estado 1.

Mediante la aplicación de los métodos anteriores, se comprobó la existencia de una estructura subyacente en la transición de meta-estados mediante el análisis de series simbólicas. El análisis de los tensores de correlación instantánea permitió observar diversas alteraciones asociadas al DCL y a la EA, fundamentalmente en las bandas zeta y alfa, que se pueden resumir en perturbaciones en la comunicación entre regiones cerebrales, pérdida de modularidad, aparición de oscilaciones más aleatorias y pérdida de estabilidad y estructura temporal. Analizando la permanencia temporal de los meta-estados se encontraron alteraciones en la persistencia temporal de los meta-estados producidas por la pérdida de estructura y el aumento de la aleatoriedad. Asimismo, los resultados obtenidos en el presente TFG sugieren la presencia de un número de meta-estados superior a tres. Los resultados de las medidas implementadas se utilizaron para la clasificación entre los tres grupos incluidos en la base de datos y para la clasificación entre controles y pacientes (combinando pacientes con DCL y EA). Los algoritmos de selección de características utilizados fueron *Fast-Correlation-Based-Filter* (FCBF), *Stepwise Fit* (SWF) y *Sequential Forward Selection* (SFS) y el método de clasificación fue *leave-one-out cross validation* (LOO-CV). En la clasificación entre tres grupos, se obtuvo un valor κ de 0,6868 mediante FCBF, de 0,7439 mediante SWF y de 0,6577 mediante SFS. Para terminar, utilizando el método SWF por ser el de mayor valor κ , se obtuvo una precisión del 98,75 %, una especificidad del 95,35 % y una sensibilidad del 100,0 % para la clasificación binaria. Los resultados obtenidos sugieren que las medidas cronectómicas pueden ser una herramienta útil para el apoyo en el diagnóstico y caracterización de la EA.

Palabras clave

Conectividad funcional dinámica, cronectómica, deterioro cognitivo leve, electroencefalografía, enfermedad de Alzheimer, meta-estados, sLORETA

Abstract

Alzheimer’s disease (AD) is one of the main causes of dementia. This pathology causes cognitive, functional, and behavioral alterations in those who suffer from it. The most important risk factor is age; therefore, the impact of the disease is steadily growing due to the increase in life expectancy of the population. One of the main problems is its diagnosis. Although an increasing number of techniques are becoming available to obtain a diagnosis based on biological evidence, they are generally expensive and not widely available in clinical settings. In this context, the analysis of electroencephalography (EEG) signals using different computer algorithms is becoming increasingly important to characterize the AD. This TFG focuses on the application of chronectomic methods, which quantify the dynamic properties of the functional connectivity of neuronal associations.

To carry out the analysis, a database of 160 subjects was used, of which 67 were AD patients, 50 suffered from mild cognitive impairment, and 43 were cognitively healthy control subjects. As a first step, source-level neural activity was reconstructed using the sLORETA (Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography) algorithm. From the source-level neuronal activity, brain meta-state detection was performed according to the methodology introduced by Núñez et al. (2021): (i) the IAC (*Instantaneous Amplitude Correlation*) algorithm was applied on conventional frequency bands to obtain an instantaneous functional connectivity tensor at different temporal instants; (ii) from the instantaneous connectivity matrices, recurrence plots were generated to identify the presence of meta-states (i.e., recurrent network topologies) over time; (iii) the Louvain-GJA community detection algorithm was applied to obtain three meta-states; and (iv) the meta-states were ordered for all subjects, based on the similarity between network topologies. The described method allowed the estimation of the instantaneous correlation tensors (ICT) that summarize the similarity of the observed network topology to each meta-state over time. In order to summarize the dynamic properties of the functional neural network, the following chronectomic measures were implemented: (i) transition entropy, which characterizes the presence of patterns in the transitions between meta-states; (ii) dominant meta-state uniqueness, which quantifies the definition of the dominant meta-state in each ICT sample; (iii) area under the ICT, which characterizes the temporal persistence of each meta-state; (iv) permanence difference, which summarizes the alterations in the temporal persistence of the meta-states caused by AD; (v) probability of occurrence of the null meta-state, which characterizes the non-presence of the three meta-states simultaneously; and (vi) 5th percentile, which describes the changes in the distribution of temporal persistence of meta-state 1.

The results obtained after the application of the chronectomic measures to the EEG signals showed the existence of an underlying structure in the meta-state transition. By analyzing the ICT, several alterations associated with MCI and AD were observed, mainly in the zeta and alpha bands, which can be summarized as disturbances in the communication between brain regions, loss

of modularity, appearance of more random oscillations, and loss of stability and temporal structure. Analyzing the temporal permanence of the meta-states, we found alterations in the temporal persistence of the meta-states produced by the loss of structure and the increase of randomness. In addition, the results obtained in the present TFG suggest the presence of more than three meta-states. The chronnectomic measures were used to discriminate between the three groups included in the database, as well as to differentiate between controls and patients (combining MCI and AD patients). The feature selection algorithms used were *Fast-Correlation-Based-Filter* (FCBF), *Step-wise Fit* (SWF), and *Sequential Forward Selection* (SFS), whereas the classification method was *leave-one-out cross validation* (LOO-CV). In the three-group classification problem, a *kappa* value of 0.6868 was obtained using FCBF, 0.7439 using SWF, and 0.6577 using SFS. Finally, using the SWF method as the one with the highest *kappa* value, we obtained an accuracy of 98.75 %, a specificity of 95.35 % and a sensitivity of 100.0 % for binary classification. The obtained results suggest that chronnectomic measures may be a useful tool for support in the diagnosis and characterization of AD.

Keywords

Alzheimer's disease, chronnectomics , electroencephalography, meta-state, mild cognitive impairment, sLORETA

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Enfermedad de Alzheimer	2
1.2. Actividad cerebral y conectómica	2
1.3. Motivación	2
1.4. Hipótesis	3
1.5. Objetivos	3
1.6. Estructura del documento	4
2. La enfermedad de Alzheimer	5
2.1. Introducción	6
2.2. Demencia por enfermedad de Alzheimer	6
2.3. Evolución de la enfermedad de Alzheimer	7
2.4. Diagnóstico	7
3. Electroencefalografía	9
3.1. Introducción	10
3.2. Generación de señales	10
3.3. Oscilaciones neuronales y su significado	13
3.4. Alteraciones del EEG asociadas a la enfermedad de Alzheimer	13
4. Materiales y métodos	15
4.1. Introducción	16
4.2. Base de datos	16
4.2.1. Registros EEG	16
4.2.2. Localización de fuentes	17
4.3. Detección de meta-estados	17
4.3.1. Correlación de amplitud instantánea (IAC)	17
4.3.2. Diagramas de recurrencias y ventanas adaptativas	17
4.3.3. Algoritmo de detección de comunidades para obtención de meta-estados	17
4.3.4. Obtención de medidas temporales	18
4.4. Normalización	18
4.5. Medidas conectómicas	19
4.5.1. Entropía de transición	19
4.5.2. Singularidad de meta-estado dominante	19
4.5.3. Área bajo el ICT	20
4.5.4. Diferencia de permanencia	20
4.5.5. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo	21
4.5.6. Percentil 5°	21

4.5.7. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”	21
4.6. Métodos estadísticos	22
4.7. Clasificación	22
4.7.1. Selección de características	22
4.7.2. Clasificación: validación cruzada	23
5. Resultados	25
5.1. Introducción	26
5.2. Entropía de transición	26
5.3. Singularidad de meta-estado dominante	29
5.4. Área bajo el ICT	30
5.5. Diferencia de permanencia	31
5.6. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo	32
5.7. Percentil 5°	33
5.8. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”	33
5.9. Clasificación	34
5.9.1. FCBF	35
5.9.2. SWF	35
5.9.3. SFS	36
6. Discusión	39
6.1. Introducción	40
6.2. Medidas sobre series simbólicas	40
6.3. Medidas sobre tensores de correlación instantánea	40
6.4. Clasificación	42
6.5. Limitaciones	44
7. Conclusiones y líneas futuras	46
7.1. Introducción	47
7.2. Objetivos del trabajo	47
7.3. Conclusiones	47
7.4. Líneas futuras	48
A. Glosario de Siglas y Acrónimos	49
Bibliografía	50

Índice de figuras

2.1. Progresión de la EA. Figura adaptada de (Alzheimer’s Association, 2021)	7
3.1. Esquema resumen de las partes de una neurona (Poza, 2008).	10
3.2. Esquema ilustrativo de los campos magnéticos y eléctricos producidos en la neurona adaptado (Lopes da Silva, 2013). Las flechas rojas ilustran los campos magnéticos. Las flechas negras ilustran los campos eléctricos. Las gráficas a la izquierda ilustran la polaridad asociada a los campos en la zona de la neurona donde se encuentran. EPSP: potencial postsináptico excitatorio.	11
3.3. Esquema ilustrativo de un sistema 10-5. Los electrodos etiquetados se corresponden a un sistema 10-20. “P” ilustra los puntos preauriculares. “A1” y “A2” representan los lóbulos de la oreja (Müller-Putz, 2020).	12
4.1. Meta-estados detectados por el método de detección de comunidades Louvain-GJA; A: meta-estados en la banda delta; B: meta-estados en la banda zeta; C: meta-estados en la banda alfa; D: meta-estados en la banda beta-1 (Núñez et al., 2021).	18
4.2. Esquema ilustrativo de la medida ”singularidad de meta-estado dominante”. La zona gris indica la diferencia entre la correlación de meta-estados en cada muestra.	20
4.3. Esquema ilustrativo de la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo”. La zona señalada mediante el círculo presenta los tres meta-estados con un valor de correlación cercano a cero durante varias muestras. En zonas similares a la presentada, se asume la presencia del meta-estado “nulo”.	21
4.4. Esquema ilustrativo de la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”. La zona señalada ilustra uno de los momentos donde el meta-estado 3 es negativo y de valor absoluto mayor que el resto de meta-estados. Este hecho se denomina como meta-estado “menos 3”.	22
5.1. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 1 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1). Los cuadrados azules indican diferencias significativas globales entre grupos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas señalan diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	26
5.2. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 2 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).	27
5.3. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 3 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1). El cuadrado azul indica diferencias significativas globales entre grupos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	27

5.4. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 4 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).	28
5.5. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 5 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).	28
5.6. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 6 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).	29
5.7. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 7 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).	29
5.8. Resultado de la medida “singularidad de meta-estado dominante”. El cuadro azul indica diferencias significativas globales ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	30
5.9. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 1. Los cuadros azules indican diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	31
5.10. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 2. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	32
5.11. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 3. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	32
5.12. Resultado de la medida “diferencia de permanencia”. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	33
5.13. Resultado de la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo”.	34
5.14. Resultado de la medida “percentil 5º”. Los cuadros azules indican resultados globales significativos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	35
5.15. Resultado de la comparación entre grupos para el resultado de la medida “estado menos 3”. Test Kruskal-wallis. Los cuadros azules indican diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas señalan diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).	36
5.16. Número de veces que algoritmo FCBF selecciona cada medida.	37
5.17. Número de veces que el algoritmo SFS selecciona cada medida.	37
5.18. Número de veces que el algoritmo SWF selecciona cada medida.	38

Índice de tablas

2.1. Criterios de diagnóstico de la EA basado en los principales biomarcadores. A indica la presencia de $A\beta$. T indica la presencia de tau fosforilada. N indica daño neurodegenerativo y/o neuronal. El símbolo + o un - indica la presencia o no de los biomarcadores anteriores. Tabla adaptada de (Jack et al., 2018).	8
4.1. Características sociodemográficas de los sujetos. H: hombre; M: mujer. A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores; m: mediana; IQR: rango intercuartil (<i>interquartile range</i>).	16
4.2. Estructura de la matriz de confusión. VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo	24
4.3. Estructura de la matriz de confusión englobando DCL y EA bajo el grupo “Demencia” . VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo	24
5.1. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características FCBF.	35
5.2. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características SWF.	35
5.3. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características SFS.	36
5.4. Especificidad, sensibilidad y precisión de la clasificación para distintos métodos de selección de características.	36
6.1. Resultados obtenidos en otros estudios de EEG para identificar controles frente a pacientes con DCL y EA. p: precisión; e: especificidad; s: sensibilidad; k: valor <i>kappa</i> ; AUC: área bajo la curva ROC; C: controles; DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer.	44

Capítulo 1

Introducción

1.1. Enfermedad de Alzheimer	2
1.2. Actividad cerebral y conectómica	2
1.3. Motivación	2
1.4. Hipótesis	3
1.5. Objetivos	3
1.6. Estructura del documento	4

1.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común en la que se presenta la demencia en nuestros días. Las consecuencias de esta patología son la pérdida de la memoria a la par que otras facultades cognitivas que conllevan consecuencias directas en la vida cotidiana de aquellos que la padecen (Alzheimer's Association, 2021). Los síntomas observados se potencian con el paso del tiempo, si bien cuando un paciente que padece la patología en sus primeras etapas, es capaz de entablar una conversación y desenvolverse en el entorno de una manera normal (Alzheimer's Association, 2021). Sin embargo, cuando la enfermedad avanza puede ocasionar la muerte entre cuatro y veinte años después de la primera vez que se detectan los primeros síntomas (Poza, 2008). En el desarrollo de la enfermedad se distinguen tres etapas: (i) EA preclínica, fase donde aparecen los primeros síntomas de la enfermedad; (ii) deterioro cognitivo leve (DCL), etapa suficientemente significativa para distinguirla del envejecimiento normal pero no se considera EA; y (iii) demencia provocada por EA, etapa más avanzada de la enfermedad donde los síntomas dificultan la vida diaria. Con el aumento de la esperanza de vida, esta patología se encuentra presente cada vez en mayor medida en la sociedad (Miraglia et al., 2017).

1.2. Actividad cerebral y cronectómica

La electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) son dos técnicas utilizadas para entender el comportamiento de la actividad neuronal del cerebro humano, así como caracterizar las alteraciones que diversas patologías y condiciones patológicas provocan en la dinámica de los procesos cognitivos (Cohen, 2017). Una de las herramientas más utilizadas es el conectoma: permite generar un "mapa" de las conexiones presentes en el cerebro (Sporns et al., 2005) y proporcionar información útil para entender cómo afectan las distintas patologías en su comportamiento (Calhoun et al., 2014). El cronectoma da un paso más allá del conectoma: presta atención a los procesos y estructuras que cambian con el tiempo (Calhoun et al., 2014). Permite, por tanto, estudiar el cerebro como un sistema dinámico e interconectado. Para generar el cronectoma se requieren técnicas de adquisición de la actividad cerebral sensible a los cambios dinámicos. Este es el caso de EEG y MEG, que reflejan prácticamente en tiempo real las variaciones asociadas a la actividad cerebral (Tewarie et al., 2019).

La información proporcionada por el cronectoma permite desarrollar el concepto de "meta-estados". Este concepto se basa en asumir que existen patrones de conectividad que se repiten. Los meta-estados pueden aparecer de forma simultánea, pero con mayor o menor influencia (Calhoun et al., 2014), lo cual permite asociarlos con el concepto de atractor en los sistemas no lineales (Núñez et al., 2021). Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se centra en investigar, implementar y aplicar medidas cronectómicas que cuantifiquen las fluctuaciones entre meta-estados, con el objetivo de caracterizar el comportamiento de la demencia debida a EA.

1.3. Motivación

La EA actualmente no tiene cura, pero existen tratamientos que ralentizan su avance y diversas líneas de investigación centradas en su caracterización e identificación (Alzheimer's Association, 2021). Gracias al gran avance tecnológico experimentado en los últimos años, se han desarrollado estudios basados en señales de EEG que permiten un estudio detallado de la conectividad neuronal funcional presente en el cerebro humano. El presente trabajo se centra en el estudio de las

propiedades dinámicas de las asociaciones neuronales y trata de relacionar los resultados observados con el desarrollo de la EA. Como se ha indicado en el apartado 1.2, la ciencia que estudia estas características se conoce como cronectómica, que aplica nuevas técnicas de teoría de redes dinámicas para estudiar la conectividad neuronal de una forma similar a la conectómica con la importante diferencia de que es sensible al comportamiento dinámico de las asociaciones neuronales observadas (Calhoun et al., 2014).

1.4. Hipótesis

Los pacientes con DCL y EA presentan alteraciones en la actividad cerebral que se ven reflejadas en modificaciones de la actividad EEG en reposo. El estudio de los registros EEG permite, por tanto, caracterizar el comportamiento del cerebro y las alteraciones que sufre como consecuencia de las citadas patologías. El presente TFG plantea como hipótesis de trabajo que las variaciones dinámicas de la actividad EEG son sensibles a las alteraciones en la red funcional cerebral asociadas al desarrollo de la EA; por tanto, la aplicación de métodos cronectómicos permitirá cuantificarlas e identificar índices sensibles a los procesos neurodegenerativos de esta patología.

1.5. Objetivos

El trabajo presentado pretende llevar a cabo una caracterización de las alteraciones en la arquitectura temporal de la actividad neuronal en estado de reposo que produce la evolución de la EA. Para ello, se han empleado técnicas cronectómicas que permiten explorar la dinámica de la red neuronal funcional, cuantificada mediante registros EEG en estado de reposo. La aplicación de estas técnicas requiere cumplimentar los siguientes objetivos específicos:

- i. Familiarizarse con las características principales de la EA..
- ii. Llevar a cabo una fase de documentación para conocer las características de los datos a analizar así como las medidas de cronectómica ya existentes.
- iii. Familiarizarse con la herramienta MATLAB con la que se realiza el procesado de señal y las posteriores comparaciones de los resultados obtenidos.
- iv. Investigar, diseñar e implementar medidas basadas en técnicas cronectómicas y aplicarlas a señales EEG en estado de reposo, procedentes de una base de datos compuesta por sujetos control, pacientes con DCL y pacientes con EA.
- v. Llevar a cabo análisis estadístico de los resultados obtenidos entre los distintos grupos de sujetos para identificar diferencias a nivel poblacional.
- vi. Realizar un análisis de clasificación mediante los parámetros extraídos de las señales EEG para evaluar su capacidad diagnóstica a nivel individual.
- vii. Analizar y comparar los resultados obtenidos con los resultados contemplados en estudios y artículos ya publicados.
- viii. Extraer conclusiones a partir del estudio desarrollado, limitaciones y posibles líneas futuras.

1.6. Estructura del documento

A continuación se expone la estructura del presente TFG. El capítulo actual es la introducción, mientras que el resto del documento se estructura de la siguiente manera:

- **Capítulo 2. La enfermedad de Alzheimer.** Se realiza una introducción a la EA. Se explican los síntomas de la demencia que provoca la enfermedad y las consecuencias que provoca en la vida diaria de los pacientes. Se describe también el desarrollo de la enfermedad y, finalmente, los métodos de diagnóstico actuales.
- **Capítulo 3. Electroencefalografía.** En este apartado se describen las características principales utilizadas para el estudio de la EA. Se describe el tipo de señales recogidas, la forma de hacerlo y su naturaleza. Finalmente, se exponen los efectos que provoca la enfermedad sobre las señales de EEG.
- **Capítulo 4. Cronectómica.** En este capítulo se introduce una técnica innovadora de análisis de las propiedades dinámicas de las redes cerebrales funcionales: la cronectómica.
- **Capítulo 5. Materiales y métodos.** En esta sección se exponen las propiedades de los datos utilizados en el presente estudio, los distintos algoritmos utilizados para la adquisición y preprocesado de las señales EEG y el método utilizado para la extracción de meta-estados. Finalmente, se introducen las nuevas medidas diseñadas y aplicadas sobre las señales EEG.
- **Capítulo 6. Resultados.** En este capítulo se exponen los resultados obtenidos con las medidas introducidas en el capítulo anterior. Se expondrán los resultados de los correspondientes test estadísticos y de los métodos de clasificación aplicados.
- **Capítulo 7. Discusión.** Esta sección presenta un análisis de los resultados obtenidos apoyando las posibles conclusiones sobre estudios similares.
- **Capítulo 8. Conclusiones y Líneas Futuras.** Finalmente, se exponen las conclusiones principales resultado de la realización del TFG. Se comentan también líneas interesantes a partir de las cuales podría darse una continuidad y posible mejora de la investigación realizada.

Capítulo 2

La enfermedad de Alzheimer

2.1. Introducción	6
2.2. Demencia por enfermedad de Alzheimer	6
2.3. Evolución de la enfermedad de Alzheimer	7
2.4. Diagnóstico	7

2.1. Introducción

La EA es actualmente la forma más común de demencia (Alzheimer's Association, 2021). El riesgo de padecerla depende de diversos factores, de los cuales el más importante es la edad (García Cobo, 2022). Por tanto, con el aumento de esperanza de vida que se observa actualmente, surgen cada vez más casos de esta enfermedad (Alzheimer's Association, 2021). La EA es una enfermedad que se intensifica a lo largo del tiempo; los síntomas empeoran cada vez más, haciendo la vida cotidiana de los pacientes cada vez más complicada (García Cobo, 2022).

En el presente capítulo se describe de forma general la EA: sus síntomas, sus consecuencias en la vida diaria, su evolución y los métodos que han sido utilizados hasta ahora para su detección. Como se verá en posteriores capítulos, cada vez se investiga con mayor intensidad en nuevas metodologías para abordar la caracterización y el diagnóstico de la EA, haciendo uso de enfoques innovadores como por ejemplo la cronectómica.

2.2. Demencia por enfermedad de Alzheimer

La demencia se define como “la pérdida o debilitamiento de las facultades mentales, generalmente grave y progresivo, debido a la edad o a una enfermedad, que se caracteriza por alteraciones de la memoria y la razón y trastornos en la conducta” (Real Academia Española, 2022). La EA es una de las principales causas de la demencia y, por tanto, produce importantes cambios en la conducta, en la funcionalidad y capacidades cognitivas de los pacientes. Estos cambios se producen de una forma progresiva, comenzando la degeneración neuronal hasta 20 o 30 años antes de poder detectar la enfermedad de forma clínica (Alzheimer's Association, 2021).

Se pueden distinguir tres etapas que caracterizan la patología: una primera fase conocida como EA preclínica donde aparecen los primeros síntomas de la enfermedad; la segunda fase, DCL, que precede a lo que conocemos como demencia debida a EA, la tercera fase (Miraglia et al., 2017). La diferencia entre éstas puede entenderse desde un punto de vista clínico. Como es de esperar, el envejecimiento normal implica cierto déficit cognitivo. Sin embargo, hay casos en los que el deterioro existente no llega a ser comparable al que pueda haber en pacientes con demencia por EA, pero es mayor que el de las personas cognitivamente sanas. Esta etapa “intermedia” se conoce como DCL y conlleva un deterioro de las neuronas presentes en el hipocampo y el lóbulo temporal, que son las zonas asociadas al almacenamiento y procesamiento de nueva información (Cancino & Rehbein, 2016). Con el paso del tiempo la esperanza de vida es cada vez mayor, lo cual conlleva un envejecimiento de la población (Miraglia et al., 2017). De esta forma, la demencia debida a EA se está convirtiendo en un problema grave de salud pública (Miraglia et al., 2017).

Una de las preocupaciones actuales es qué hacer para prevenir la aparición de la demencia. En la revista “The Lancet Commissions”, Livingston et al. (2020) estudiaron los principales factores de riesgo que fomentan la aparición de la patología; estos se resumen en: un nivel menor de educación, hipertensión, tabaquismo, discapacidad auditiva, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes, poco contacto social, consumo excesivo de alcohol, daños en el cerebro causado por una fuerza física externa y polución del aire. No obstante, el principal factor de riesgo es la edad (Livingston et al., 2020). Si no se invierte suficiente en formación básica, servicios sociales, reducción de la polución, etc., se experimentará un aumento significativo de los casos de demencia debida a EA (Livingston et al., 2020).

2.3. Evolución de la enfermedad de Alzheimer

Como hemos mencionado anteriormente, la EA es un proceso continuo donde los cambios se producen de forma progresiva (Poza, 2008). Se pueden observar el grado de los síntomas asociados al avance de la patología en la figura 2.1. Para analizar el desarrollo de la enfermedad podemos distinguir tres etapas principales (Alzheimer's Association, 2021):

1. **EA preclínico:** se trata de aquella fase en la que aparecen las primeras alteraciones cerebrales, pudiendo indicar un comienzo de la enfermedad. Por ejemplo, anomalías en la concentración de β -amiloide ($A\beta$). Esta fase no implica cambios en las capacidades cognitivas, ni implica un desarrollo de DCL o EA.
2. **DCL:** tal y como se ha descrito anteriormente, esta etapa es suficientemente significativa como para distinguirla del envejecimiento normal, pero no llegar a considerarse demencia. Un paciente que padece DCL es aquel que muestra cantidades de $A\beta$ fuera del rango de control. Es detectable gracias al uso de biomarcadores. El DCL es claramente distinguible, si bien su desarrollo puede desembocar en demencia por EA o mantenerse en un estado de deterioro estable.
3. **Demencia provocada por EA:** se trata de la etapa más avanzada de la enfermedad donde la demencia dificulta el día a día de los pacientes. Los síntomas en esta etapa pueden organizarse en tres grados: leve, moderado y severo. A medida que avanza la enfermedad los pacientes necesitan en mayor medida apoyo profesional para llevar a cabo actividades cotidianas.

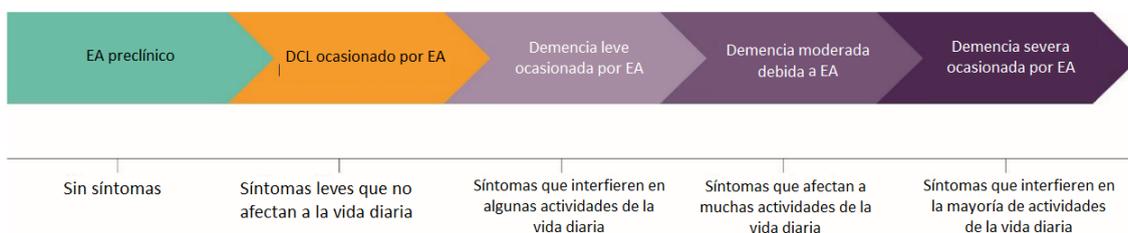


Figura 2.1. Progresión de la EA. Figura adaptada de (Alzheimer's Association, 2021)

2.4. Diagnóstico

Inicialmente, el diagnóstico definitivo de la EA era únicamente viable a través de un estudio histológico de muestras cerebrales. Sin embargo, la búsqueda de rasgos biológicos, y no de únicamente síntomas, permite estudiar de una manera más precisa la aparición y evolución de la enfermedad (Jack et al., 2018). De esta forma, existen varios biomarcadores que permiten detectar la enfermedad: la deposición de proteína $A\beta$, la aparición de la proteína "tau" patológica y la neurodegeneración (Jack et al., 2018). La combinación de los biomarcadores mencionados, pueden aportarnos información sobre la patología y la etapa en la que se encuentra el paciente; los casos concretos pueden observarse en la tabla 2.1 (Jack et al., 2018).

Estado cognitivo				
Perfil de biomarcadores		Control	DCL	Demencia
	$A^{-}T^{-}(N)^{-}$	Biomarcadores en niveles normales para paciente de control	Biomarcadores en niveles normales para paciente con DCL	Biomarcadores en niveles normales para paciente con demencia
	$A^{+}T^{-}(N)^{-}$	Cambios asociados a EA preclínica	Paciente con DCL desarrollando cambios patológicos asociados a la EA	Paciente con demencia desarrollando cambios patológicos asociados a la EA
	$A^{+}T^{-}(N)^{+}$	Disparidad cognitiva asociadas a EA, a la par que factores ajenos a la enfermedad	Paciente con DCL con disparidad cognitiva asociadas a EA, a la par que factores ajenos a la enfermedad	Paciente con demencia con disparidad cognitiva asociadas a EA, a la par que factores ajenos a la enfermedad
	$A^{+}T^{+}(N)^{-}$	EA preclínica	Paciente con DCL previo a desarrollo de EA	Paciente con demencia debida a EA
	$A^{+}T^{+}(N)^{+}$			

Tabla 2.1. Criterios de diagnóstico de la EA basado en los principales biomarcadores. **A** indica la presencia de $A\beta$. **T** indica la presencia de tau fosforilada. **N** indica daño neurodegenerativo y/o neuronal. El símbolo + o un - indica la presencia o no de los biomarcadores anteriores. Tabla adaptada de (Jack et al., 2018).

Además de los biomarcadores, podemos distinguir también los métodos de diagnóstico clásicos. Estos métodos consisten en el estudio del historial a nivel médico y familiar sobre los cambios cognitivos, historiales psiquiátricos, retroalimentación de los familiares acerca del comportamiento del paciente y test de memoria y resolución de problemas Alzheimer's Association (2021).

Cuando hablamos del diagnóstico de DCL los criterios son similares, pero la decisión resulta más complicada. Para diagnosticar esta etapa de la patología, se utilizan diversas pruebas, similares a las mencionadas anteriormente con el fin de encontrar síntomas de deterioro cognitivo. Si estas pruebas no muestran deterioro, pero los biomarcadores revelan presencia de la patología, el diagnóstico es DCL (Albert et al., 2011). Partiendo de este punto, se estudia la evolución de la enfermedad observando la información que nos aporta el biomarcador $A\beta$ (Albert et al., 2011).

Capítulo 3

Electroencefalografía

3.1. Introducción	10
3.2. Generación de señales	10
3.3. Oscilaciones neuronales y su significado	13
3.4. Alteraciones del EEG asociadas a la enfermedad de Alzheimer	13

3.1. Introducción

Actualmente tanto EEG como MEG son dos métodos no invasivos utilizados a la hora de entender el comportamiento neuronal del cerebro humano, así como de relacionar las dinámicas observadas con los procesos cognitivos y posibles patologías (Cohen, 2017). La historia de estas técnicas comienza en 1929, fecha en la que se realizó el primer registro EEG. Sin embargo, no fue hasta 1968 cuando se realizó el primer registro MEG (Poza, 2008). Ambas técnicas, se encuentran estrechamente relacionadas, ya que se basan en el mismo principio: las corrientes iónicas que se generan como consecuencia de procesos bioquímicos a nivel neuronal (Lopes da Silva, 2013). Si comparamos ambos métodos, MEG ha sido aceptada en distintos ámbitos y es reconocida como herramienta complementaria y superior a EEG (Poza, 2008), debido a que ofrece una mejor resolución espacial (Lopes da Silva, 2013). Sin embargo, la difusión de MEG en el entorno clínico resulta complicada, ya que su instalación y mantenimiento implica un coste muy elevado. Consecuentemente, EEG es el método neurofisiológico más extendido en la práctica clínica actualmente (Lopes da Silva, 2013; Poza, 2008).

3.2. Generación de señales

Para entender el origen de las señales EEG que se analizan en el presente TFG, en primer lugar se va a analizar la neurona: se trata de la unidad básica del sistema nervioso. Entre sus funciones se encuentra la transmisión del impulso nervioso (sus partes aparecen descritas en la figura 3.1) (Poza, 2008). Dicha transmisión es el resultado de un proceso bioquímico que se propaga mediante la sinapsis, que es el punto de unión entre dos neuronas que se encarga de evitar la propagación de señales, transmitiendo un impulso como una serie de impulsos repetidos, con el fin de provocar un registro de todo o nada por modulación en frecuencia (Poza, 2008).

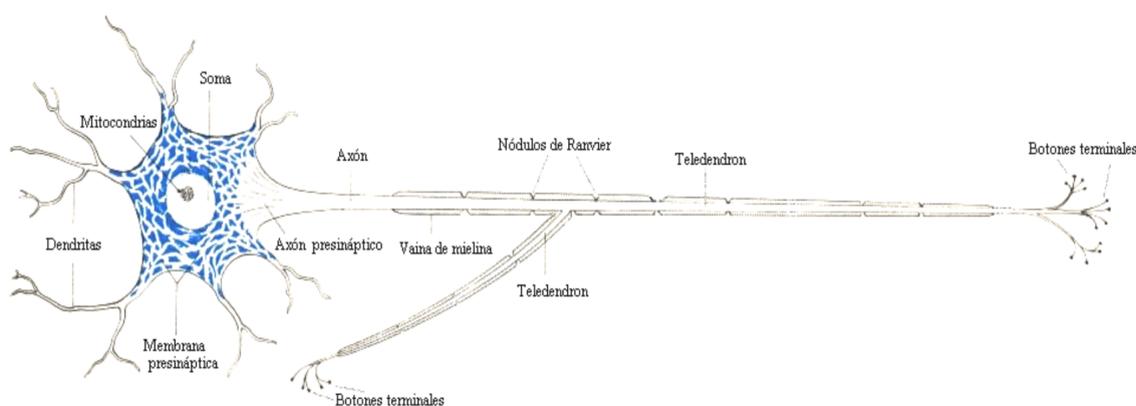


Figura 3.1. Esquema resumen de las partes de una neurona (Poza, 2008).

El proceso que causa las señales detectadas tiene lugar cuando se excitan las neuronas piramidales situadas en la corteza cerebral (Sanei & Chambers, 2013). La excitación asociada a la transmisión del impulso nervioso tiene origen en cambios temporales del potencial acumulado por la membrana y que se transmiten a lo largo del axón (Sanei & Chambers, 2013). La información, por tanto, se transmite mediante cambios de potenciales. La propagación comienza en la membrana (lugar donde se crean el potencial) y se propaga a través del axón hacia los botones terminales,

donde tiene lugar la segregación de neurotransmisores que servirán de estímulo para las membranas cercanas (Poza, 2008).

Las neuronas pueden asociarse de varias formas: una a una, una a muchas, y muchas a muchas (Carr & Brown, 2001). Cuando el proceso de propagación descrito anteriormente atraviesa un conjunto de neuronas suficientemente grande y que se encuentra espacialmente organizado (dendritas paralelas entre sí y perpendiculares a la corteza cerebral), se pueden detectar los cambios de potencial en forma de campos electromagnéticos (Lopes da Silva, 2013). La forma en que se presentan estos campos se muestra en la figura 3.2 : los campos magnéticos se disponen alrededor de la neurona mientras que los campos eléctricos atraviesan la neurona de acuerdo con la dirección del eje principal. La diferencia de potencial que provoca la aparición de los campos electromagnéticos se conoce como potencial postsináptico excitatorio (EPSP) (Lopes da Silva, 2013).

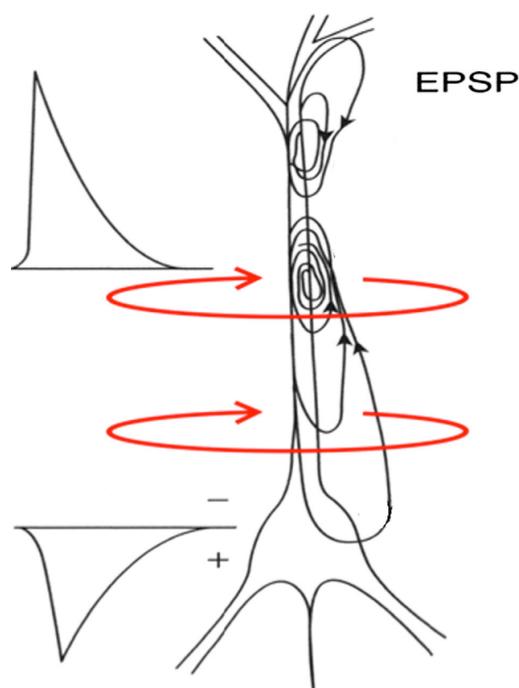


Figura 3.2. Esquema ilustrativo de los campos magnéticos y eléctricos producidos en la neurona adaptado (Lopes da Silva, 2013). Las flechas rojas ilustran los campos magnéticos. Las flechas negras ilustran los campos eléctricos. Las gráficas a la izquierda ilustran la polaridad asociada a los campos en la zona de la neurona donde se encuentran. EPSP: potencial postsináptico excitatorio.

La forma típica de detectar las oscilaciones de potencial es utilizando agrupaciones de electrodos, colocados en el cuero cabelludo de los sujetos (Cohen, 2017). La detección no es sencilla, ya que las señales deben pasar por distintas capas de tejidos con sus correspondientes propiedades eléctricas y geométricas antes de alcanzar los sensores. Por tanto, el reto consiste en estimar donde se encuentran las fuentes cerebrales que dan lugar a los campos detectados fuera de la cabeza y con qué intensidad se generan estos campos (Lopes da Silva, 2013). Para llevar a cabo la detección de forma apropiada, es conveniente disponer de un número de sensores suficientemente grande. Cuantos más electrodos se tenga, mejor resolución espacial se consigue (Cassani et al., 2018), pero más costoso será el sistema. Aparece, por tanto, un compromiso resolución espacial-coste. En el caso de EEG se puede alcanzar una buena resolución espacial utilizando 128 electrodos, o incluso

256 sensores en caso de que queramos reducir significativamente el ruido de la señal. En el caso de MEG prácticamente todos los sistemas de adquisición utilizan configuraciones con más de 150 sensores (Lopes da Silva, 2013).

El posicionamiento de los sensores se encuentra estandarizado. Uno de los métodos más utilizados es el sistema internacional 10-20, que asegura un posicionamiento equidistante de los sensores y en lugares al 10 % y 20 % de cuatro puntos de referencia anatómicos: el nasión, el inión y los puntos preauriculares izquierdo y derecho (Müller-Putz, 2020). Si se pretende conseguir una mayor resolución espacial, pueden añadirse más electrodos al sistema 10-20, consiguiendo sistemas con mayor detalle como los sistemas 10-10 o 10-5 (Müller-Putz, 2020). En la figura 3.3 se muestra un sistema 10-5 donde únicamente los electrodos correspondientes al sistema 10-20 se encuentran etiquetados. Los puntos de referencia y el posicionamiento de los sensores se ilustra en la figura 3.3 aplicando las siguientes normas de nomenclatura descritas por Müller-Putz (2020): la primera letra se corresponde con el área cortical donde se encuentra situado el sensor (F=frontal, C=central, P=parietal, y O=occipital); los sensores posicionados en zonas intermedias utilizan dos letras; los números colocados a continuación de las letras indican en qué hemisferio se encuentra el sensor, correspondiendo los números impares al hemisferio izquierdo y los pares al hemisferio derecho; la línea media de la cabeza se representa con la letra “z” y los números son más altos cuanto más nos alejamos de dicha línea.

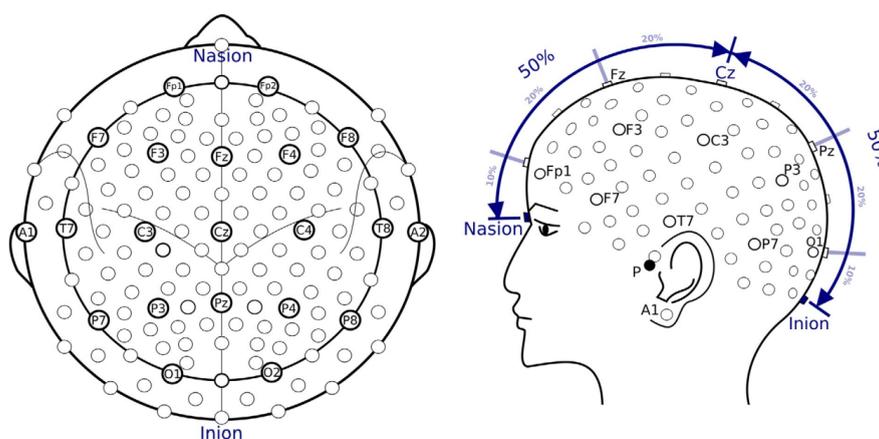


Figura 3.3. Esquema ilustrativo de un sistema 10-5. Los electrodos etiquetados se corresponden a un sistema 10-20. “P” ilustra los puntos preauriculares. “A1” y “A2” representan los lóbulos de la oreja (Müller-Putz, 2020).

La colocación de los electrodos se denomina montaje (Siuly et al., 2016). Los montajes más utilizados actualmente son: **(i) montaje bipolar**, que mide la diferencia de voltaje entre dos electrodos adyacentes; **(ii) montaje referencial**, que mide la diferencia de voltaje entre un electrodo y un electrodo de referencia cuya posición difiere con los electrodos de registro; **(iii) montaje de referencia media**, donde se suman los voltajes de todos los electrodos, se promedia y se utiliza como referencia en cada canal; y, finalmente, el **(iv) montaje laplaciano**, donde cada canal representa la diferencia entre un electrodo y una media ponderada de los electrodos circundantes (Siuly et al., 2016).

Para terminar con la detección de las señales electromagnéticas de actividad cerebral, cabe reflexionar acerca del tamaño de las agrupaciones de neuronas que se necesitan para poder detectar

intercambios de potencial. Según Novo-Olivas (2010), para medir potencial en el cuero cabelludo, necesitamos un mínimo de 60 millones de neuronas en actividad de forma simultánea. Sin embargo, la sensibilidad de los sensores con los que se trabaja puede implicar agrupaciones de una mayor cantidad de neuronas activas (Novo-Olivas, 2010).

3.3. Oscilaciones neuronales y su significado

Al examinar las señales EEG se aprecia una propiedad fundamental de las asociaciones neuronales: presentan una actividad oscilatoria (Uhlhaas et al., 2008). Las frecuencias de oscilación observadas se consideran fundamentales a la hora de entender los procesos cognitivos implicados en la actividad cerebral (Cohen, 2017). Fue Hans Berger (1873-1941) quien observó y nombró dichas oscilaciones, diferenciando principalmente cinco bandas de frecuencia (Uhlhaas et al., 2008):

- **Delta(δ):** oscilaciones entre 1-4 Hz. Aparecen principalmente en el tálamo y la corteza cerebral (Niedermeyer et al., 2011). Estas oscilaciones corresponden a estados de sueño, aunque también se encuentran presentes en estado de actividad. Esta banda sufre bastantes interferencias causadas por las compresiones musculares presentes cerca de las zonas de detección de las oscilaciones (Sanei & Chambers, 2013).
- **Zeta(θ):** oscilaciones entre 4-8 Hz. Estas oscilaciones se encuentran principalmente en el hipocampo, aunque están presentes también en otras zonas (Uhlhaas et al., 2008). Gracias a la realización de pruebas en animales, se ha demostrado que las oscilaciones de este tipo se encuentran estrechamente relacionadas con labores tales como movimiento, orientación, procesos cognitivos y emocionales (Novo-Olivas, 2010).
- **Alfa(α):** oscilaciones entre 8-13Hz. Esta fue la primera oscilación descubierta por Hans Berger. La zona donde son más comunes es el lóbulo occipital, en aquellos momentos en los que el sujeto se encuentra en estado de relajación y tiene los ojos cerrados (Uhlhaas et al., 2008). En caso de abrir los ojos, las oscilaciones desaparecen; este suceso abre una discusión acerca de si estas oscilaciones estén relacionadas para inhibir o bien en distintos procesos cognitivos (Uhlhaas et al., 2008).
- **Beta(β):** oscilaciones entre 13-30 Hz. Se encuentran principalmente en toda la corteza cerebral. Estas oscilaciones se encuentran relacionadas con una gran variedad de tareas cognitivas, además de tomar importancia en la coordinación a gran escala de la actividad neuronal (Uhlhaas et al., 2008). Normalmente, esta banda se divide en dos bandas secundarias: beta-1, que comprende el rango 13-19 Hz, y beta-2, que comprende el rango 19-30 Hz.
- **Gamma(γ):** oscilaciones mayores de 30 Hz. Se encuentran en prácticamente todas las zonas del cerebro. Esta banda se encuentra relacionada con gran variedad de tareas como son la memoria, atención, conciencia y percepción (Uhlhaas et al., 2008).

3.4. Alteraciones del EEG asociadas a la enfermedad de Alzheimer

Tras haber descrito la naturaleza de las señales EEG, en la siguiente sección se revisan las principales alteraciones que la EA provoca en la actividad neuronal. Diversos estudios reflejan la aparición de cuatro alteraciones en el EEG como consecuencia del desarrollo de la patología (Dauwels et al., 2010):

- **Lentificación del EEG:** se ha demostrado en numerosos estudios que tanto el DCL como la EA causan una lentificación progresiva de las señales EEG (Dauwels et al., 2010). Se observa que las bajas frecuencias (delta y zeta) incrementan su potencia, mientras que en las altas frecuencias (alfa y beta) la potencia disminuye (Jafari et al., 2020). En conjunto con otros estudios, se ha encontrado relación entre la lentificación de las señales y la puntuación del test cognitivo *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Rossini et al., 2020) que podría distinguir sujetos con DCL en riesgo de desarrollar EA (Jafari et al., 2020).
- **Reducción de la complejidad e irregularidad:** las medidas utilizadas para caracterizar estas propiedades se basan en buscar el número de patrones presentes en las señales EEG y de caracterizar cómo de predecible son. Ejemplo de estas medidas son la entropía muestral, las entropías multiescala aplicadas a señales de EEG de pacientes de EA o la complejidad de Lempel-Ziv (LZC). Los resultados de diversos estudios muestran que tanto los pacientes con DCL como con EA presentan una pérdida de complejidad e irregularidad de las señales EEG respecto a los sujetos que no padecen demencia (Dauwels et al., 2010).
- **Perturbaciones en la conectividad funcional entre distintas zonas:** estudios acerca de conectividad cerebral han observado que las topologías observadas se ven alteradas con el envejecimiento (Miraglia et al., 2017). La EA produce alteraciones en estos patrones de conectividad. La teoría de grafos pretende caracterizar este tipo de alteraciones: estudia la estructura de la red neuronal para reducir la complejidad del análisis del cerebro. Las principales medidas introducidas son el coeficiente de agrupamiento, la longitud de camino y el grado de la agrupación (Miraglia et al., 2017). Con el avance de la EA, se observa un aumento de la longitud de camino en la banda zeta y un aumento del coeficiente de agrupación en las bandas zeta y alfa respecto a los valores observados en sujetos cognitivamente sanos (Jafari et al., 2020; Miraglia et al., 2017). Estos resultados podrían significar que la EA produce aleatoriedad y pérdida de eficiencia en las conexiones neuronales (Miraglia et al., 2017).
- **Comportamiento anormal en la conectividad dinámica funcional:** el EEG permite la caracterización de patrones de conectividad funcional dinámica (dFC) que puede ayudar a comprender la organización de las redes neuronales que varían temporalmente. Se han observado secuencias de meta-estados que evolucionan temporalmente con una estructura subyacente (Núñez et al., 2021), viéndose su comportamiento alterado en los pacientes con DCL y EA. Concretamente, se ha observado que las transiciones entre meta-estados son más inestables y más aleatorias debido a la pérdida de estructuración dinámica asociada al avance de la EA. La transición de meta-estados en los sujetos cognitivamente sanos presenta menos cantidad de transiciones que en pacientes de DCL y EA (Núñez et al., 2021).

Capítulo 4

Materiales y métodos

4.1.	Introducción	16
4.2.	Base de datos	16
4.2.1.	Registros EEG	16
4.2.2.	Localización de fuentes	17
4.3.	Detección de meta-estados	17
4.3.1.	Correlación de amplitud instantánea (IAC)	17
4.3.2.	Diagramas de recurrencias y ventanas adaptativas	17
4.3.3.	Algoritmo de detección de comunidades para obtención de meta-estados	17
4.3.4.	Obtención de medidas temporales	18
4.4.	Normalización	18
4.5.	Medidas cronectómicas	19
4.5.1.	Entropía de transición	19
4.5.2.	Singularidad de meta-estado dominante	19
4.5.3.	Área bajo el ICT	20
4.5.4.	Diferencia de permanencia	20
4.5.5.	Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo	21
4.5.6.	Percentil 5°	21
4.5.7.	Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”	21
4.6.	Métodos estadísticos	22
4.7.	Clasificación	22
4.7.1.	Selección de características	22
4.7.2.	Clasificación: validación cruzada	23

4.1. Introducción

A lo largo de este capítulo se describe la base de datos utilizada en este TFG y la metodología aplicada para su análisis. Primero se describen las características sociodemográficas de los sujetos cuyas señales EEG componen la base de datos. A continuación, se detalla el método de adquisición y preprocesado de las señales EEG. El método de detección de meta-estados utilizado es el empleado por Núñez et al. (2021) en su estudio; una vez extraídos los meta-estados para cada sujeto, se generan secuencias simbólicas y tensores de correlación sobre los que se investiga e implementan las nuevas medidas cronectómicas. Los resultados se normalizan mediante subrogación. Para terminar, se exponen las medidas cronectómicas implementadas y los algoritmos de clasificación y selección de características utilizados para la distinción entre grupos (controles, pacientes con DCL y pacientes con EA).

4.2. Base de datos

4.2.1. Registros EEG

Los datos proceden de un total de 160 sujetos: 50 pacientes con demencia ocasionada por EA, 67 pacientes con DCL causado por EA y 43 sujetos cognitivamente sanos. El diagnóstico realizado se basó en los criterios del *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Núñez et al., 2021). Todos los participantes fueron informados y dieron su consentimiento para utilizar sus datos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, de acuerdo con el código ético de la Asociación Médica Mundial (AMM). Las características sociodemográficas se encuentran recogidas en la tabla 4.1.

Datos	Grupo		
	Pacientes con EA	Pacientes con DCL	Controles
Número de sujetos	50	67	43
Edad (años) (m[IQR])	78.5[75.7, 82.4]	77.2[72.2, 80.6]	75.8[74.0, 78.7]
Sexo (H:M)	23 : 27	29 : 38	13 : 30
Nivel de educación (A:B)	35 : 15	41 : 26	16 : 27
MMSE (m[IQR])	22[20, 24]	27[26, 28]	29[28, 30]

Tabla 4.1. Características sociodemográficas de los sujetos. H: hombre; M: mujer. A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores; m: mediana; IQR: rango intercuartil (*interquartile range*).

Para registrar las señales EEG se utilizó un sistema XLTEK®, Natus Medical, de 19 canales (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1 y O2). Los electrodos se emplazaron conforme a las especificaciones del sistema internacional 10-20. Se utilizó una frecuencia de muestreo de 200 Hz con una referencia promedio. Los registros EEG tuvieron una duración de 5 minutos, durante los cuales los sujetos se encontraban despiertos, quietos y con los ojos cerrados. A las señales obtenidas se les aplicó un preprocesado (Núñez et al., 2021): (i) se aplicó un análisis de fuentes independientes (ICA) para eliminar artefactos (parpadeos, latidos del corazón, etc.); (ii) se eliminó el ruido que produce la red eléctrica a 50 Hz mediante un filtro de rechazo de banda y se limita el espectro de las señales EEG al rango de actividad cerebral (1-70 Hz) aplicando un filtro de respuesta infinita al impulso (FIR) paso banda (ventana *Hamming* de orden 2000); y (iii) se realizó una inspección visual de los resultados para seleccionar los primeros 60 segundos consecutivos que no estén artefactuados.

4.2.2. Localización de fuentes

Para reconstruir los patrones de activación neuronal a nivel de corteza cerebral que daban lugar a las señales EEG disponibles, se utilizó el método *Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA). Al combinarlo con la información anatómica de la plantilla ICBM152 (Instituto Neurológico de Montreal), se consiguió un modelo de la cabeza de tres capas: cerebro, cráneo y cuero cabelludo (Núñez et al., 2021). Este modelo ofrece un total de 15000 fuentes de información que posteriormente se dividieron en 68 regiones de interés (*Region Of Interest* o ROI) del atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006).

4.3. Detección de meta-estados

El método utilizado para detección de los meta-estados en la actividad EEG en reposo fue el descrito por Núñez et al. (2021). Se pueden distinguir cuatro etapas:

4.3.1. Correlación de amplitud instantánea (IAC)

El algoritmo de correlación de amplitud instantánea (*“Instantaneous Amplitude Correlation”* o IAC) desarrollado por Tewarie et al. (2019) para, a partir de las señales de actividad neuronal reconstruidas a nivel de fuentes, crear un tensor de conectividad funcional instantánea. El algoritmo IAC calcula correlaciones entre la actividad neuronal de diferentes regiones; si dos regiones presentan grandes amplitudes simultáneamente, la correlación entre las zonas comparadas es grande (Tewarie et al., 2019). El algoritmo se ejecutó en las bandas convencionales de EEG: delta, zeta, alfa, beta1, beta2 y gamma. El resultado es una matriz que refleja los resultados del algoritmo en cada instante temporal.

4.3.2. Diagramas de recurrencias y ventanas adaptativas

Las matrices de IAC se utilizaron para construir los diagramas de recurrencias (*Recurrence Plots*, RPs). Son gráficos que informan de la presencia de meta-estados a lo largo del tiempo. Permiten observar cómo las conexiones neuronales cambian su patrón transitando de un estado a otro y adoptando patrones similares en distintos instantes de tiempo. Promediar el IAC temporalmente permite obtener ventanas adaptativas de los RPs reduciendo el ruido y la carga computacional (Núñez et al., 2021).

4.3.3. Algoritmo de detección de comunidades para obtención de meta-estados

Se aplicó el método de detección de comunidades Louvain-GJA (Núñez et al., 2021) sobre las ventanas adaptativas de RPs para obtener automáticamente los meta-estados presentes en los patrones de conectividad funcional (FC). En el presente estudio se observaron tres meta-estados que, en cada sujeto, fueron ordenados en base a la topografía observada para que cada meta-estado reflejara una topología de red similar en todos los sujetos. Los meta-estados extraídos fueron distintos para cada banda de frecuencia. La figura 4.1 muestra los meta-estados para las bandas delta (figura 4.1-A), zeta (figura 4.1-B), alfa (figura 4.1-C) y beta-1 (figura 4.1-D). No se incluyen beta-2 y gamma debido al elevado coste computacional.

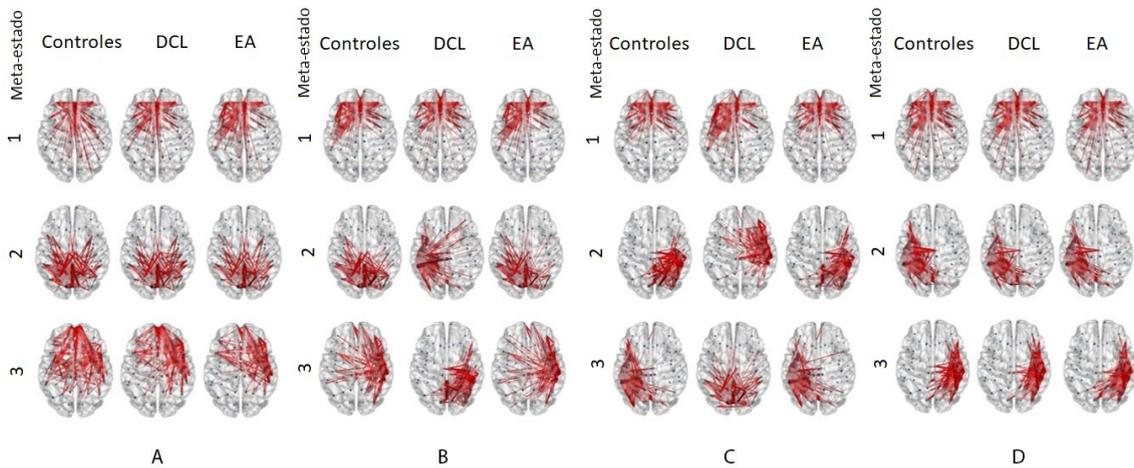


Figura 4.1. Meta-estados detectados por el método de detección de comunidades Louvain-GJA; A: meta-estados en la banda delta; B: meta-estados en la banda zeta; C: meta-estados en la banda alfa; D: meta-estados en la banda beta-1 (Núñez et al., 2021).

4.3.4. Obtención de medidas temporales

A partir de los meta-estados calculados se generaron dos medidas temporales para cada sujeto y sus meta-estados:

1. **Secuencia de actividad temporal:** denominada como “*Temporal Activation Sequence*” (TAS), se trata de una representación discreta del meta-estado dominante en cada momento. El meta-estado dominante se define como aquel con menor correlación de Spearman respecto a la topología de red en un instante dado (Núñez et al., 2021).
2. **Tensor de correlación instantánea:** originalmente se nombra como “*Instantaneous Correlation Tensor*” (ICT). Es el vector que incluye en cada instante la correlación de Spearman entre la configuración de red considerada y cada meta-estado.

4.4. Normalización

Antes de analizar los resultados observados es preciso cerciorarse de que son realmente consecuencia de la conectividad funcional dinámica y no de otras oscilaciones aleatorias o de ruido. Para conseguirlo, se utilizaron señales subrogadas. Se trata de un método de normalización en el que se construyen réplicas, denominadas señales subrogadas, de cada señal EEG. Estas señales conservan la forma en amplitud de la señal original, pero se cambia la fase de una forma aleatoria en cada réplica. Para no destruir la relación entre distintas regiones de interés se aleatorizan las señales subrogadas siguiendo el mismo patrón en todas las réplicas para conservar la conectividad estática (Núñez et al., 2021). La normalización llevada a cabo en el TFG se aplicó utilizando 100 señales subrogadas.

Para normalizar cada métrica, se dividió el valor de la medida correspondiente por la media del valor de las medidas obtenidas en cada réplica subrogada. En caso de que el valor normalizado quede alejado de 1, se puede asociar con un comportamiento asociado a la conectividad funcional dinámica de origen neural. En cambio, si el resultado de la normalización es cercano a 1, no se puede descartar que la medida tomada tenga como origen factores aleatorios o ruido.

4.5. Medidas cronectómicas

Las presentes medidas toman como punto de partida el trabajo realizado por (Núñez et al., 2021). Su objetivo es caracterizar el comportamiento dinámico de la actividad neuronal conforme avanza la EA. Todas las medidas han sido normalizadas mediante el método de subrogación mencionado en la sección 4.4.

4.5.1. Entropía de transición

La primera medida introducida se encuentra relacionada con el TAS, el cual es una secuencia simbólica donde cada muestra se corresponde a un símbolo. El espacio muestral es el número de meta-estados: 1, 2 o 3. En el TFG se asume que el TAS se puede asimilar a una secuencia simbólica generada por un sistema de comunicación. Con la presente medida se trata, por tanto, de buscar una longitud de símbolo que permita encontrar patrones. Para conseguirlo, se calcula en cada banda de frecuencia la probabilidad de transición de un símbolo a otro y la entropía de Shannon asociada a estas probabilidades.

Los símbolos se generan a partir de las muestras del TAS: un símbolo de longitud “ L ” se encuentra formado por L muestras. Entonces, se asume que el TAS es una secuencia de símbolos de longitud por L , siendo el primer símbolo las por L primeras muestras. Cuando por L es grande, el coste computacional de encontrar la probabilidad de transición entre símbolos es elevado; por tanto, las longitudes analizadas en el TFG se extienden desde el 1 hasta el 7.

La entropía de Shannon se define de acuerdo con la ecuación 4.1: X es una variable aleatoria discreta que se corresponde a la transición entre símbolos, con valores x_1, x_2, \dots, x_n y con una función de distribución de probabilidad $p(x)$ (Li & Ray, 2017).

$$H(X) = - \sum_{i=1}^N p(x_i) \log p(x_i), \quad (4.1)$$

donde N es el número de realizaciones posibles de X y $p(x_i)$ la probabilidad de que se produzca x_i . El cálculo se realizó para cada longitud, en cada sujeto con el fin de caracterizar la pérdida de estructura temporal que se ha observado conforme avanza la EA (Núñez et al., 2021).

4.5.2. Singularidad de meta-estado dominante

Esta medida se define en base al ICT. En cada muestra, se toma el mayor valor de correlación, que corresponde al meta-estado que se denomina como dominante. A este valor se le resta el valor de correlación inmediatamente más grande en el mismo instante de tiempo, que corresponde a uno de los otros dos meta-estados. Una vez cuantificado este valor en todas las muestras de una banda se calcula el valor medio. La medida se define de acuerdo con la ecuación 4.2: $x_1[n]$ corresponde al valor de correlación mayor en la muestra n y $x_2[n]$ es el valor de correlación más grande después de $x_1[n]$ en el instante temporal n .

$$S = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_1[n] - x_2[n]), \quad (4.2)$$

donde N es el número total de muestras del ICT. Un valor de S alto indicaría que el meta-estado dominante está bien definido; mientras que un valor bajo de S estaría relacionado con una secuenciación de topologías de red con distancias de correlación similar a dos meta-estados. En la figura

4.2 se muestra un ejemplo de la medida, donde la zona marcada en color gris ilustra la resta de correlaciones en cada momento. El ICT se compone de 12000 muestras tomadas a una frecuencia de 200 Hz, es decir, se tomó una muestra cada 5 milisegundos.

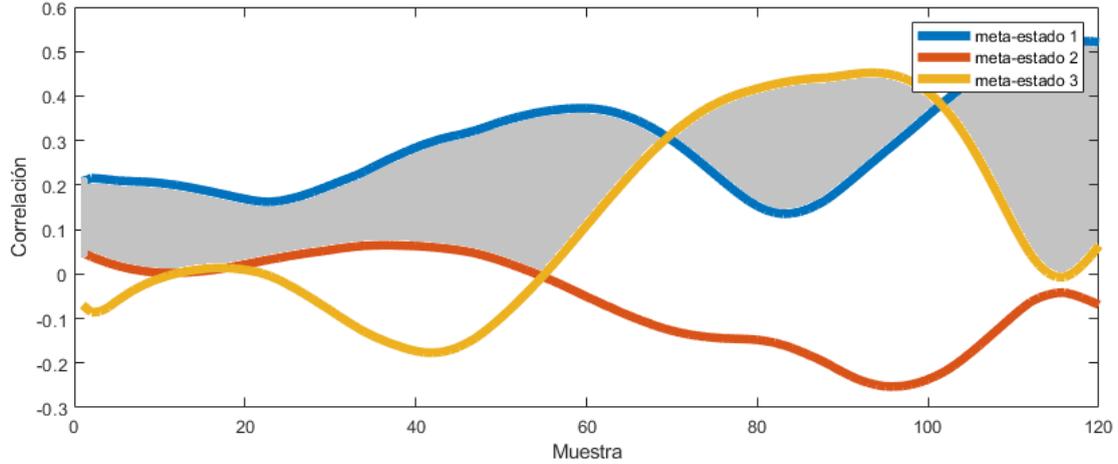


Figura 4.2. Esquema ilustrativo de la medida "singularidad de meta-estado dominante". La zona gris indica la diferencia entre la correlación de meta-estados en cada muestra.

4.5.3. Área bajo el ICT

Esta medida se basa en calcular el área bajo el ICT de cada meta-estado en cada banda. El área cuantifica la permanencia temporal y el grado de definición en cada meta-estado. Por ser un tensor de correlaciones, la correlación negativa para un meta-estado, significa la presencia del meta-estado complementario. La medida se aplica para cuantificar la persistencia de un meta-estado y no de su complementario, por tanto, únicamente se tiene en cuenta el ICT cuando es positivo. La ecuación 4.3 define la medida. Al utilizar variables discretas, el área se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$A_i = \sum_{n=1}^N x_i[n], \forall x(n) > 0, \quad (4.3)$$

donde N es el número total de muestras del ICT y $x_i[n]$ es el valor de correlación en la muestra n . Se obtiene un valor de área para cada meta-estado.

4.5.4. Diferencia de permanencia

Una vez calculado el área bajo el ICT de cada meta-estado, que se obtiene en la medida "área bajo el ICT", se calculó la diferencia entre las dos áreas más grandes. El objetivo es comprobar si la EA provoca alteraciones en la persistencia y la definición de los meta-estados. La medida se calcula:

$$D = A_1 - A_2, \quad (4.4)$$

donde A_1 es el resultado de la medida área bajo el ICT más grande y A_2 es el resultado inmediatamente más grande después de A_1 .

4.5.5. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo

Esta medida, que también parte del ICT, se centra en aquellos instantes en los que la elección de un meta-estado sobre otro no es muy clara debido a un valor de correlación bajo. Para determinar las zonas donde se cumple esta condición, se divide el ICT en zonas determinadas por los llamadas “lóbulos”: un lóbulo está compuesto por los valores del ICT que se encuentran entre dos pasos por cero del tensor de correlación; a excepción del primer y el último lóbulo, que se componen de los valores entre la primera muestra y el primer paso por cero, para el primero, y los valores entre el último paso por cero y la última muestra para el segundo. Se crea una función de distribución con las áreas de los lóbulos en cada meta-estado. Por el mismo motivo que en la medida “área bajo el ICT”, únicamente se tienen en cuenta las áreas positivas. Finalmente, cuando el área de los lóbulos de los tres meta-estados coincidan temporalmente en valores por debajo del percentil 5°, se considera esta situación de incertidumbre en la que la topología observada no coincide con los meta-estados conocidos. Este suceso se conoce como “meta-estado nulo”. Se ilustra un ejemplo en la figura 4.3. La medida consiste en medir el número de veces que aparece el meta-estado nulo.

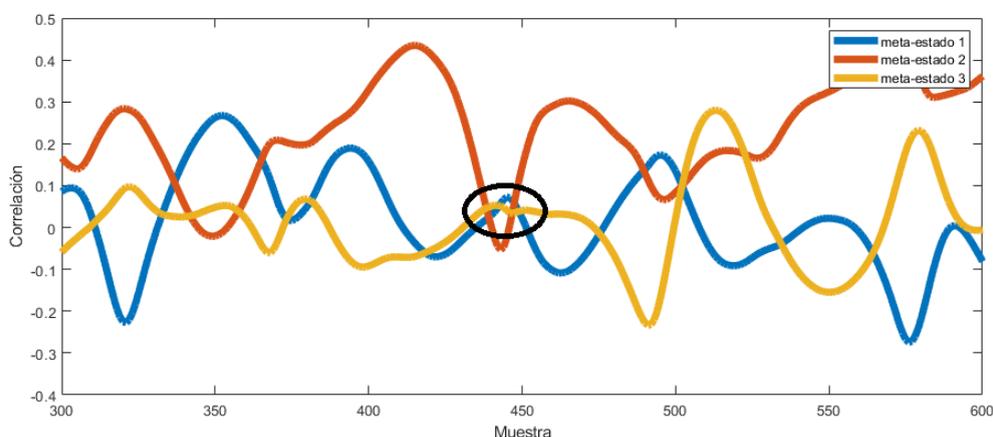


Figura 4.3. Esquema ilustrativo de la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo”. La zona señalada mediante el círculo presenta los tres meta-estados con un valor de correlación cercano a cero durante varias muestras. En zonas similares a la presentada, se asume la presencia del meta-estado “nulo”.

4.5.6. Percentil 5°

La anterior medida utiliza el percentil 5° en cada uno de los meta-estados para determinar la aparición del meta-estado nulo. La actual medida es el valor de este percentil del meta-estado 1, por tener un área mayor que el resto de meta-estados. Esta medida pretende caracterizar cambios en la distribución de permanencia temporal, concretamente en el meta-estado 1.

4.5.7. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”

Esta medida sugiere la existencia de un número de meta-estados superior a tres. Se mide el número de veces que la correlación del meta-estado 3 es negativa y de valor absoluto superior a la correlación de los meta-estados 1 y 2. Se ilustra en la figura 4.4. La correlación negativa indica la aparición de una topología complementaria a un meta-estado. En las figuras 4.1 y 4.4, se observa que los meta-estados 1 y 2 pueden considerarse complementarios. Sin embargo, el complementario del meta-estado 3 no se parece al resto de meta-estados. Por tanto, la aparición de una correlación negativa en el meta-estado 3, acompañado de valores de correlación cercanos

a cero en el resto de meta-estados, sugiere la presencia de otros meta-estados que el método de detección de comunidades no ha sido capaz de identificar.

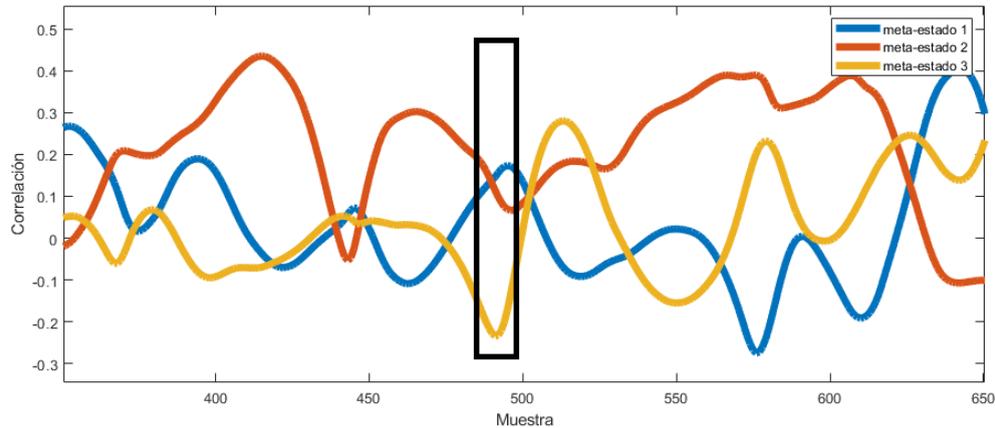


Figura 4.4. Esquema ilustrativo de la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”. La zona señalada ilustra uno de los momentos donde el meta-estado 3 es negativo y de valor absoluto mayor que el resto de meta-estados. Este hecho se denomina como meta-estado “menos 3”.

4.6. Métodos estadísticos

Tras evaluar la normalidad y la homocedasticidad de los parámetros calculados mediante los test de Lilliefors y la prueba de Levene, respectivamente, se concluyó que los datos no cumplían las hipótesis de los test paramétricos. Por ello, se decidió emplear test no paramétricos. Una vez calculadas las medidas, por tratarse de tres grupos (control, DCL y EA), se aplicó el test estadístico Kruskal-Wallis para detectar diferencias globales. Se consideró significativo aquel *p-valor* inferior a 0.05. En las bandas donde los resultados fueron significativos de forma global, se aplicó la prueba de la U de Mann-Whitney para encontrar diferencias entre pares de grupos. Los resultados de ambos test estadísticos se corrigieron por medio de *false discovery rate* (FDR).

4.7. Clasificación

Los resultados de aplicar las medidas descritas anteriormente se utilizaron para aplicar algoritmos de clasificación. Estos están diseñados para aplicar las diferencias poblacionales y evaluar la capacidad diagnóstica de las medidas, tratando de diferenciar entre controles, sujetos con DCL y pacientes con EA. El método de clasificación que se utilizó fue el de validación cruzada dejando uno fuera (*leave-one-out cross validation*, LOO-CV). Previo a este algoritmo, se realizó una selección de características para descartar los resultados que no aportaban información útil para la distinción entre grupos, reduciendo el coste computacional de la clasificación (Shafiee et al., 2021). A continuación, se describen los métodos utilizados.

4.7.1. Selección de características

El primer método de selección de características utilizado fue *Fast-Correlation-Based-Filter* (FCBF). Este método se basa en la incertidumbre simétrica (SU), que cuantifica la información entre cada característica y las variables de pertenencia a un grupo (Ruiz-Gómez et al., 2018). De acuerdo con Ruiz-Gómez et al. (2018), el método consta de dos fases:

- Primero se analiza la importancia de las características. La SU entre cada característica X_i y la pertenencia a un grupo Y se calcula como:

$$SU(X_i, Y) = 2 \left[\frac{H(X_i) - H(X_i|Y)}{H(X_i) + H(Y)} \right], i = 1, 2, \dots, I, \quad (4.5)$$

donde H corresponde a la entropía de Shannon e I es el número de características. SU devuelve un número en el rango $[0,1]$; el valor 1 indica que conociendo el valor de X_i o Y , puede predecirse el valor de la otra variable; sin embargo, el valor 0 indica que no existe relación entre ambas variables.

- A continuación, se realiza un análisis de importancia para descartar las variables redundantes. Para ello, se compara la SU obtenida para un par de variables X_i y X_j con la obtenida para la característica Y . Si la variable X_i aporta comparte más información con X_j que con Y , es decir $SU(X_i, X_j) > SU(X_i, Y)$, y $SU(X_i, Y) > SU(X_j, Y)$; entonces se descarta la característica j y no se tiene en cuenta para las posteriores comparaciones. Las características que no son descartadas se consideran óptimas.

El segundo método de selección de características utilizado es *Stepwise Fit* (SWF). El algoritmo consiste en añadir y eliminar variables del conjunto de características: cuando una característica se añade o elimina, se realiza una prueba de clasificación para detectar si hay variables que pueden ser eliminadas sin aumentar significativamente el error de clasificación (Osowski & Les, 2020). Las características seleccionadas se consideran óptimas cuando la calidad de clasificación es máxima, o cuando el error obtenido al añadir o eliminar una característica cae por debajo de un valor crítico (Osowski & Les, 2020).

Finalmente, el método *Sequential Forward Selection* (SFS) se ha aplicado a los resultados obtenidos. El algoritmo comienza la selección utilizando una sola característica para modelar los datos. A continuación, se elige aquella característica que proporciona la mayor precisión entre las disponibles, y se añade al conjunto de características utilizadas. El proceso se repite tantas veces como características decide el usuario (Shafiee et al., 2021). En cada interacción del algoritmo, se decide qué característica es más precisa calculando el error cuadrático medio (MSE) de las características no elegidas y seleccionando la de menor MSE (Marcano-Cedeño et al., 2010).

4.7.2. Clasificación: validación cruzada

El método de clasificación utilizado es LOO-CV. Se trata de un caso específico de *k-Fold Cross-Validation*: en el caso de LOOCV se utilizan todas las muestras menos una para entrenamiento y la muestra restante se utiliza para la validación (Refaeilzadeh et al., 2009). El proceso de entrenamiento y validación se realiza tantas veces como muestras haya, siendo calculado el error producido en cada proceso de validación. Finalmente, el error cometido por el LOOCV se calcula promediando los errores obtenidos (Cawley & Talbot, 2003). LOOCV es conocida por ser casi insesgada y la utilización de todo el conjunto muestral para entrenamiento y validación lo convierte en un estimador muy utilizado cuando los datos disponibles son escasos (Refaeilzadeh et al., 2009).

El diagnóstico pretende clasificar entre tres grupos: controles, DCL y EA. La calidad de la clasificación se mide usando los siguientes índices: el *coeficiente kappa de Cohen* (k), que mide la concordancia entre los grupos predichos y los observados, evitando la parte de acuerdo por azar (Ruiz-Gómez et al., 2018); la precisión, que mide el porcentaje de sujetos correctamente clasificados; la sensibilidad, que mide el porcentaje de sujetos positivos clasificados correctamente; y la

especificidad, que mide el porcentaje de sujetos negativos clasificados correctamente. El resultado del diagnóstico se muestra en la matriz de confusión, cuya estructura se muestra en la tabla 4.2. Permite conocer la calidad del proceso de diagnóstico complementando al *coeficiente kappa de Cohen*. El resto de parámetros se calculan para distinguir entre controles y el resto de sujetos:

$$\mathbf{Precisión} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}, \quad (4.6)$$

$$\mathbf{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (4.7)$$

$$\mathbf{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}, \quad (4.8)$$

donde VP es el número de verdaderos positivos, VN el de verdaderos negativos, FP el de falsos positivos y FN el de falsos negativos. La matriz de confusión para aplicar estas medidas se muestra en la tabla 4.3; se observa la validación entre controles y EA.

Observado\Estimado	Control	DCL	EA
Control	VN	FP en DCL	FP en EA
DCL	FN	VP	FP en EA
EA	FN	FP en DCL	VP

Tabla 4.2. Estructura de la matriz de confusión. VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo

Observado\Estimado	Control	Demencia
Control	VN	FP
Demencia	FN	VP

Tabla 4.3. Estructura de la matriz de confusión englobando DCL y EA bajo el grupo “Demencia” . VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción	26
5.2. Entropía de transición	26
5.3. Singularidad de meta-estado dominante	29
5.4. Área bajo el ICT	30
5.5. Diferencia de permanencia	31
5.6. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo	32
5.7. Percentil 5°	33
5.8. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”	33
5.9. Clasificación	34
5.9.1. FCBF	35
5.9.2. SWF	35
5.9.3. SFS	36

5.1. Introducción

En este capítulo se presentan los resultados de las medidas y los algoritmos de clasificación introducidos en el anterior capítulo.

5.2. Entropía de transición

La entropía de las probabilidades de transición se calculó considerando longitudes de símbolos de 1 a 7. Cuando la longitud de símbolo es mayor que uno, se observa que los valores de entropía se alejan del valor uno a medida que la banda de frecuencia es más alta, lo cual indica que los valores observados para el parámetro se deben a conectividad dinámica funcional de origen neural.

La figura 5.1 muestra la comparación de entropías para una longitud de símbolo igual a uno. Se obtienen resultados significativos en las bandas delta ($p = 0.0029$, Kruskal-Wallis, corrección FDR) y alfa ($p = 0.0029$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Entre pares de grupos, en la banda delta se encuentran diferencias significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 0.0017$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR); mientras que la banda alfa muestra diferencias significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 0.0089$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR), y entre pacientes con DCL y EA ($p = 0.003$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). En ambos casos se observa una entropía ligeramente mayor en los sujetos control que en los pacientes con DCL o EA. Esta longitud presenta valores de entropía cercanos a 1, por tanto su causa no se puede atribuir completamente a fluctuaciones de origen neural.

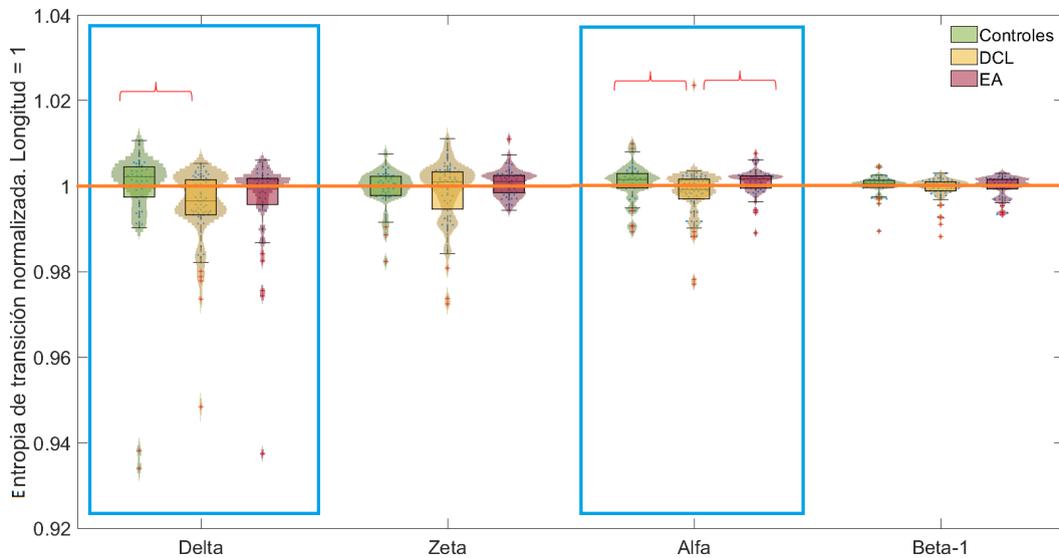


Figura 5.1. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 1 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1). Los cuadrados azules indican diferencias globales entre grupos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas señalan diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

En la figura 5.3 se muestran los resultados de entropía de la probabilidad de transición para una longitud de símbolo igual a 3. La comparación global entre grupos es significativa en la banda zeta ($p = 0.007$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las diferencias entre pares de grupos son significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 0.0025$, prueba U de Mann-Whitney,

corrección FDR), y entre controles y pacientes con EA ($p = 0.0059$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). En ambos casos, la entropía es menor en los controles que en pacientes con DCL y EA. Además, los valores se alejan del valor 1 conforme la frecuencia es más alta, que indica un comportamiento ocasionado por dFC.

La entropía de probabilidad de transición para longitudes 2 (figura 5.2), 4 (figura 5.4), 5 (figura 5.5), 6 (figura 5.6) y 7 (figura 5.7) no presentan diferencias grupales significativas. Sin embargo, en estos casos, los resultados se alejan de un comportamiento ocasionado por factores aleatorios a medida que la banda de frecuencia es más alta.

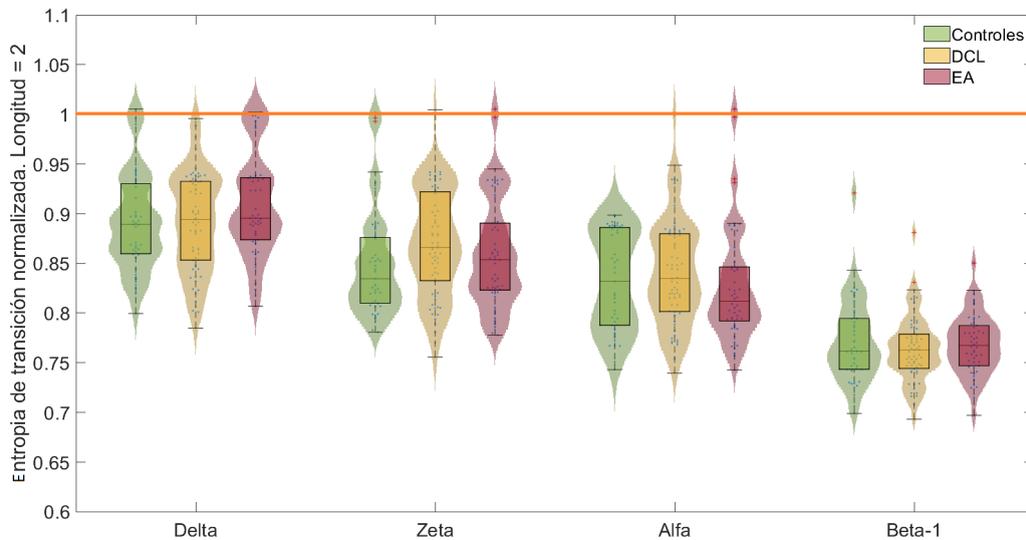


Figura 5.2. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 2 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).

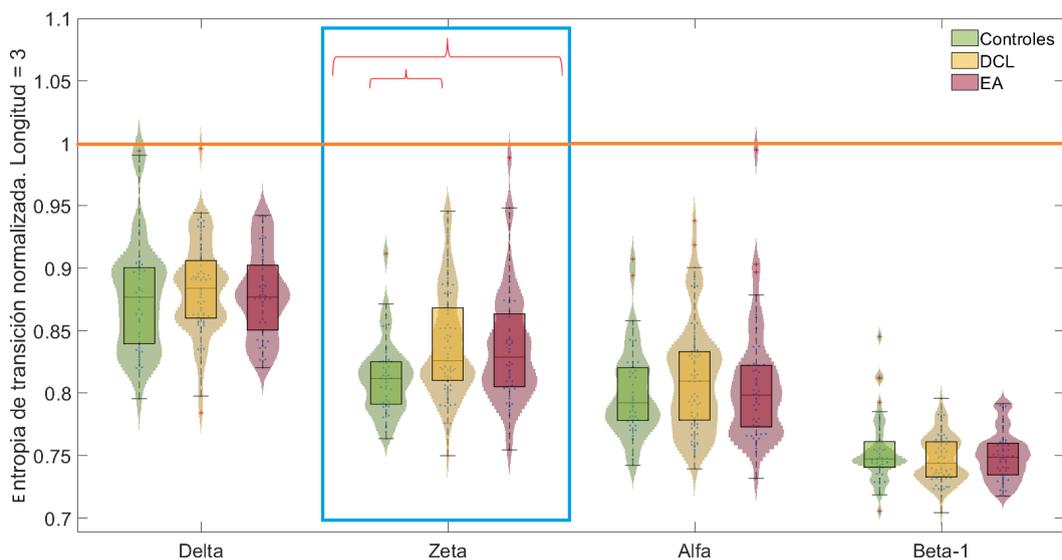


Figura 5.3. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 3 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1). El cuadrado azul indica diferencias significativas globales entre grupos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

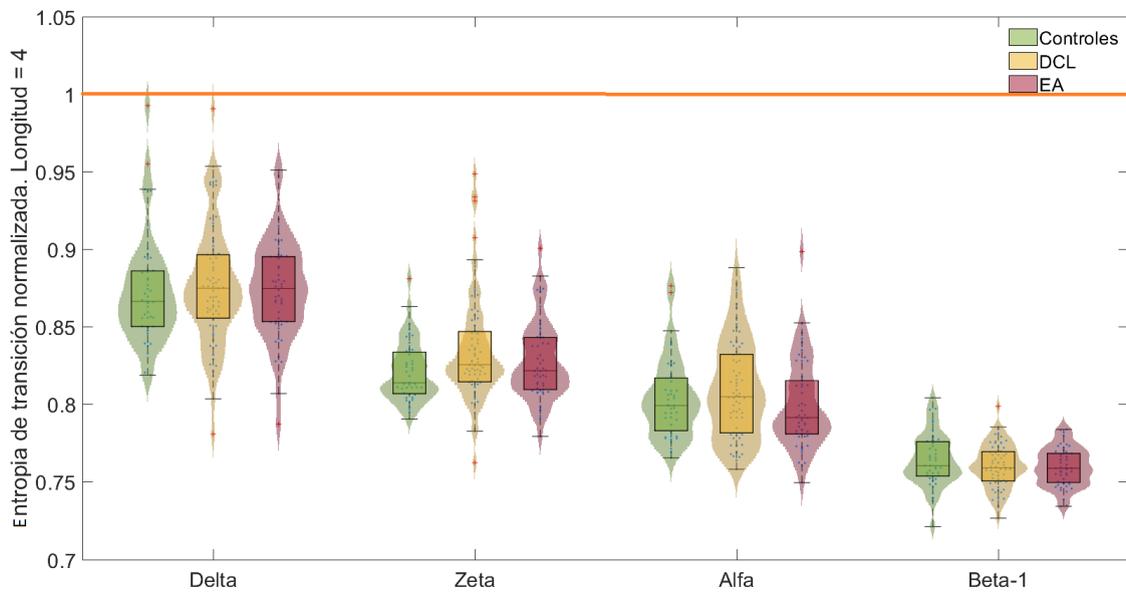


Figura 5.4. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 4 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).

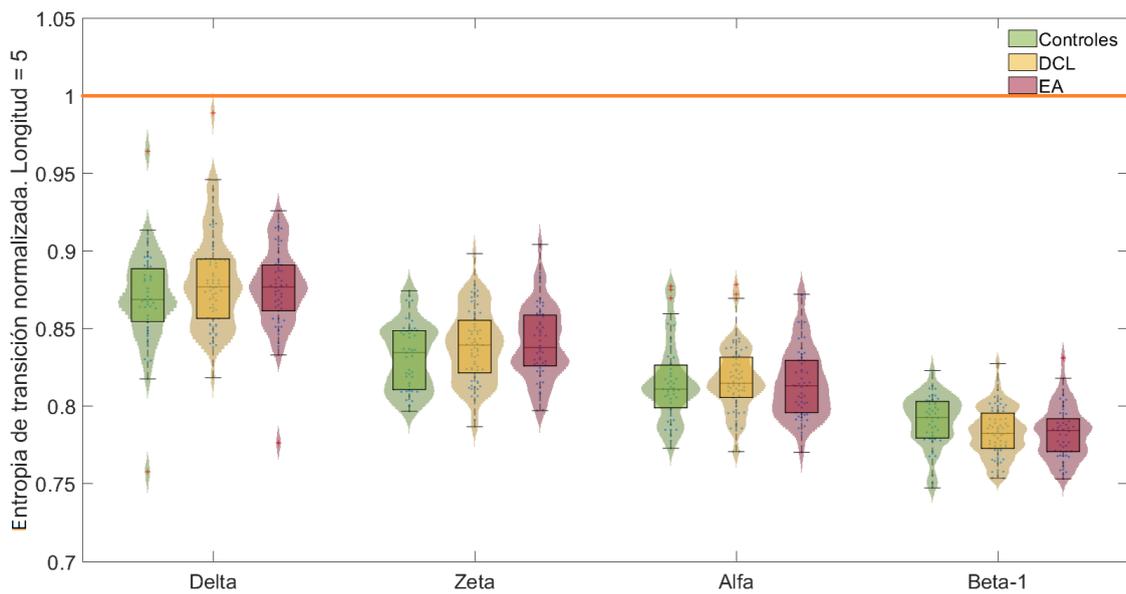


Figura 5.5. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 5 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).

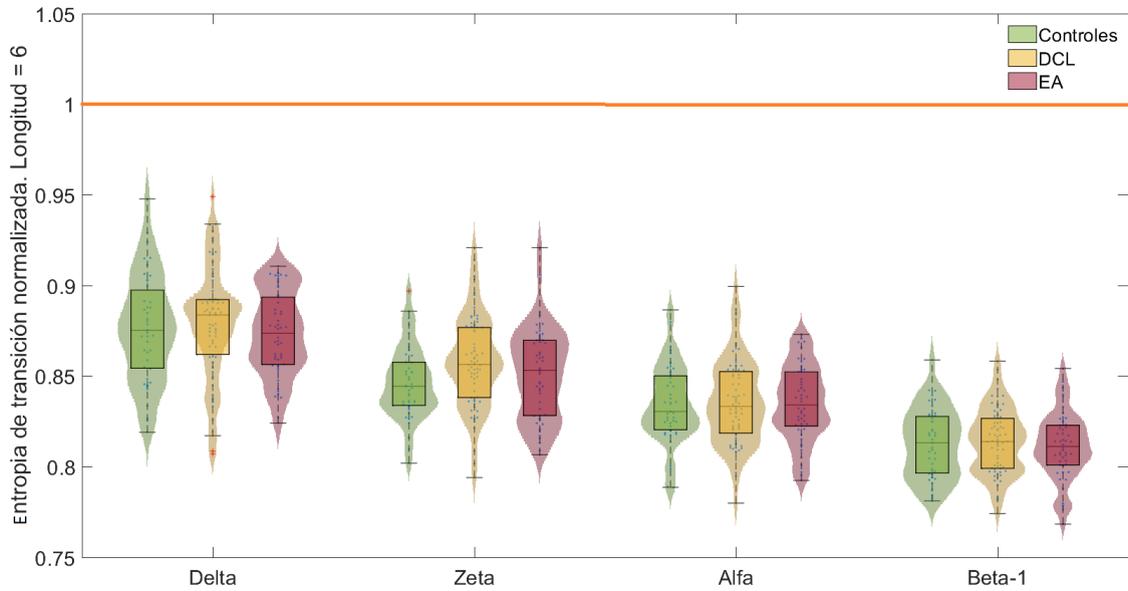


Figura 5.6. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 6 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).

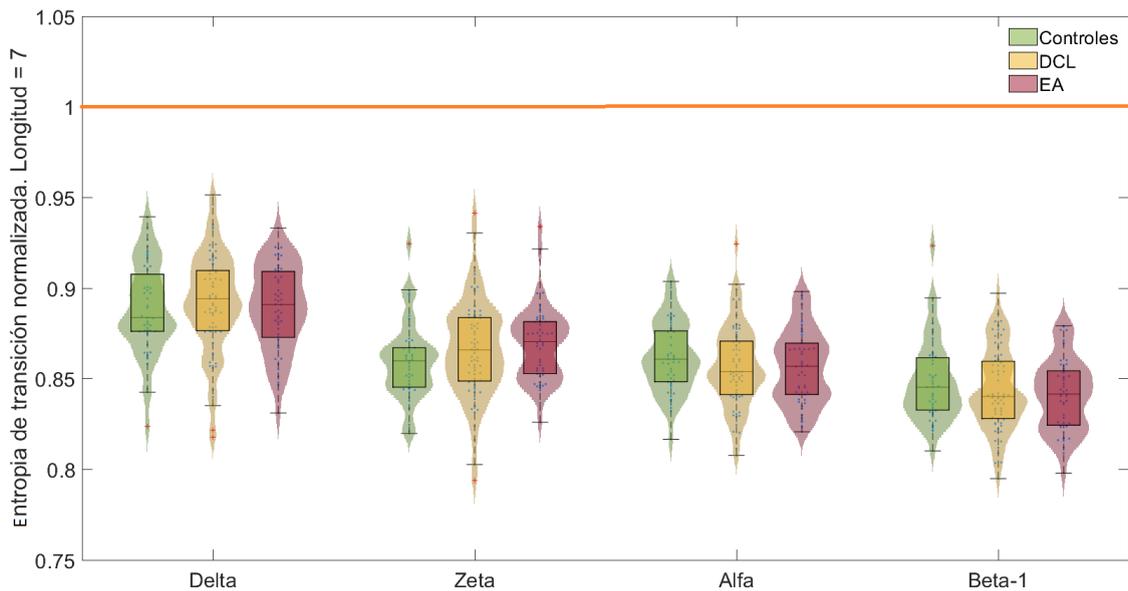


Figura 5.7. Resultado de la medida “entropía de transición” usando una longitud de símbolo igual a 7 para cada banda de frecuencia (delta, zeta, alfa y beta-1).

5.3. Singularidad de meta-estado dominante

Esta medida presenta resultados globales significativos en la banda alfa ($p = 0,0084$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). En esta banda, las diferencias entre pares de grupos son significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 0,0094$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 0,0017$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). Se aprecia en los sujetos de control un valor mayor que en los pacientes con DCL y EA. Además,

los controles presentan un rango de valores más alejado de 1 que los pacientes. Esto implica un patrón más marcado de conectividad dinámica funcional debido a actividad neural genuina.. Los resultados se muestran en la figura 5.8.

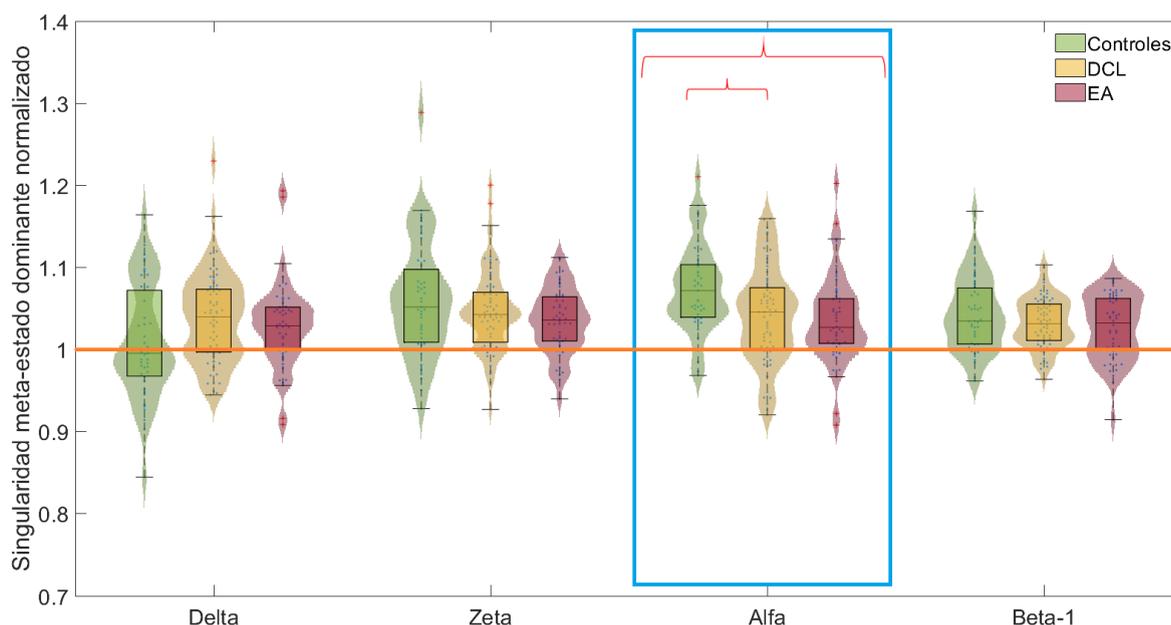


Figura 5.8. Resultado de la medida “singularidad de meta-estado dominante”. El cuadro azul indica diferencias significativas globales ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

5.4. Área bajo el ICT

Los resultados de aplicar esta medida en el meta-estado 1 se observan en la figura 5.9. La comparación es significativa en las bandas delta ($p = 4,1329 \cdot 10^{-16}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR), zeta ($p = 1,0181 \cdot 10^{-4}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR) y alfa ($p = 1,0181 \cdot 10^{-4}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Respecto a las diferencias entre pares de grupos, en la banda delta existen diferencias significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 5,58 \cdot 10^{-12}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR), entre pacientes con DCL y EA ($p = 1,0562 \cdot 10^{-11}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 4,7495 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR); en la banda zeta ocurre entre los sujetos de control y pacientes con EA ($p = 2,0318 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con DCL ($p = 2,0318 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR); para terminar, en la banda alfa se encuentran diferencias significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 1,1541 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y EA ($p = 5,983 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). En todas las bandas los pacientes con EA presentan un rango de valores centrado en uno. Lo mismo ocurre con los pacientes con DCL con excepción en la banda zeta. Además se observa cómo con el avance de la enfermedad, el rango de valores se va estrechando. Esto indica que el comportamiento dinámico de los registros EEG pierde su vinculación a dFC de origen neural a medida que avanza la EA.

En la figura 5.10 se muestran los resultados de esta medida en el meta-estado 2. En este caso, las diferencias globales significativas se dan en la banda delta ($p = 1,71 \cdot 10^{-7}$, Kruskal-Wallis,

corrección FDR). Las diferencias entre grupos son significativas entre controles y pacientes con EA ($p = 1,8946 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre pacientes con DCL y EA ($p = 2,5177 \cdot 10^{-8}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). En este caso controles y pacientes con EA presentan valores centrados en uno, tomando los valores correspondientes pacientes de EA más alejados de uno. Esto se traduce en un comportamiento ocasionado por factores aleatorios en pacientes con DCL y controles, y ocasionado en mayor medida por dFC de origen neural en pacientes con EA.

Finalmente y como se muestra en la figura 5.11, en el meta-estado 3 se encuentran diferencias globales significativas en zeta ($p = 1,2956 \cdot 10^{-4}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las diferencias entre pares de grupos son significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 3,1576 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 4,5407 \cdot 10^{-5}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). En este caso los tres grupos presentan valores en torno a uno.

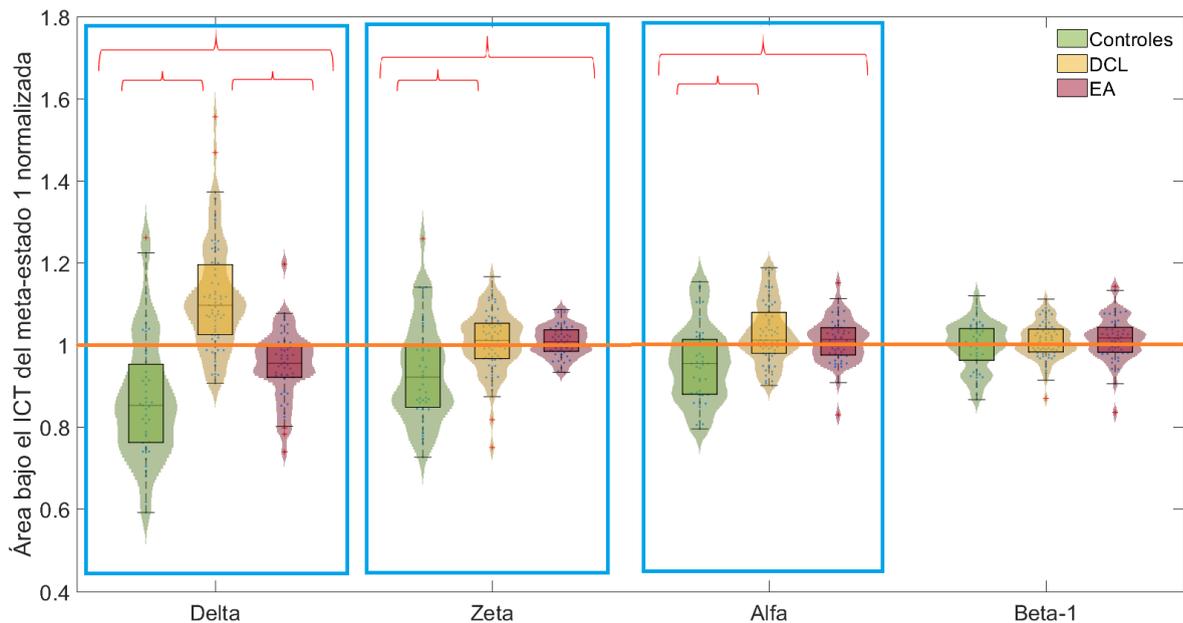


Figura 5.9. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 1. Los cuadros azules indican diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

5.5. Diferencia de permanencia

El resultado de aplicar esta medida se muestra en la figura 5.12. Se encuentran diferencias globales significativas en la banda zeta ($p = 5,2948 \cdot 10^{-7}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Entre pares de grupos, las diferencias son significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 0,0028$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR), entre pacientes con DCL y EA ($p = 4,1917 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 5,1333 \cdot 10^{-7}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). A pesar de que los resultados únicamente son significativos en la banda zeta, los resultados presentan resultados alejados del valor uno en todas las bandas; por tanto, se puede descartar un comportamiento ocasionado por oscilaciones aleatorias o ruido en todas ellas.

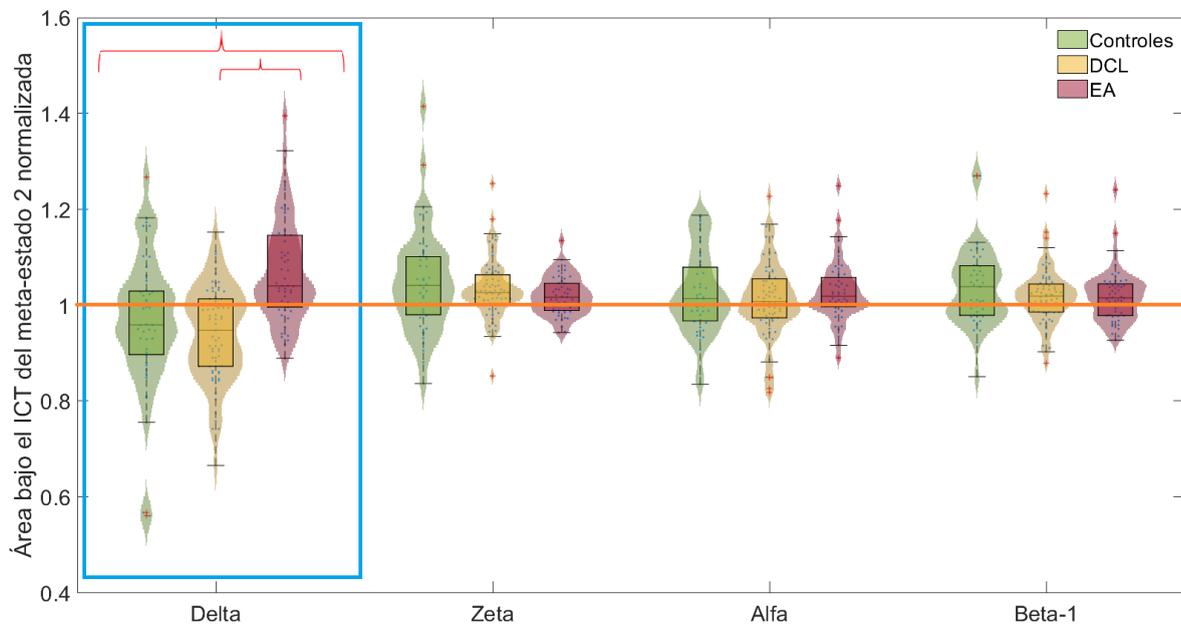


Figura 5.10. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 2. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

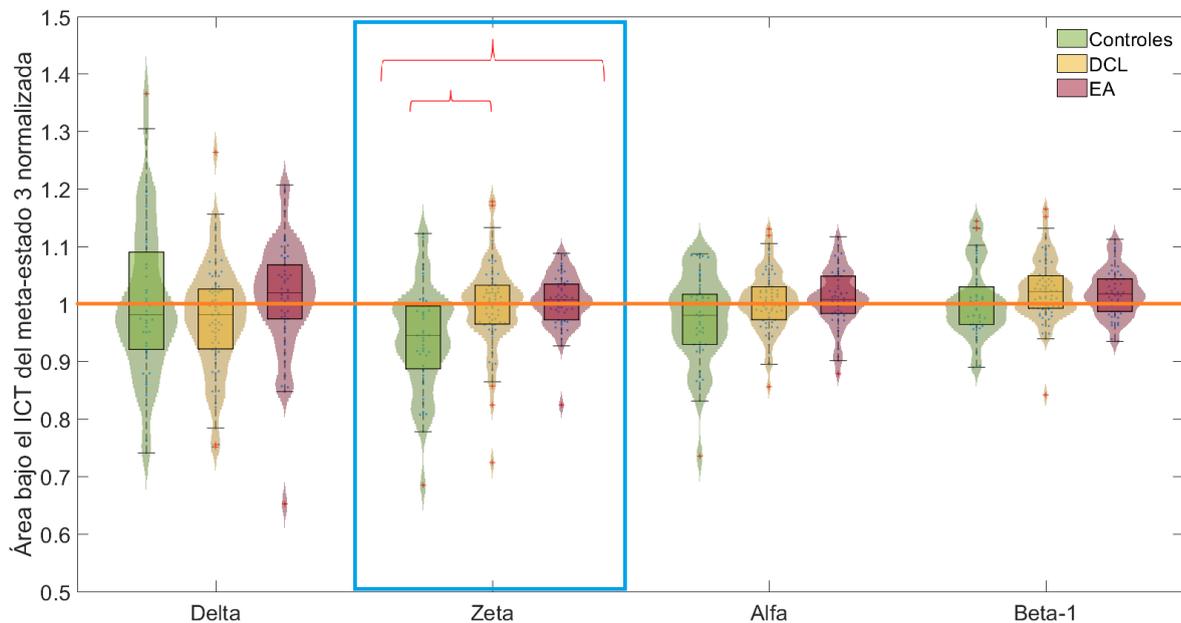


Figura 5.11. Resultado de la medida “área bajo el ICT” en el meta-estado 3. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

5.6. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo

El resultado de la comparación entre grupos para esta medida se muestra en la figura 5.13. No se encuentran diferencias globales significativas. Además, los valores se encuentran aproximada-

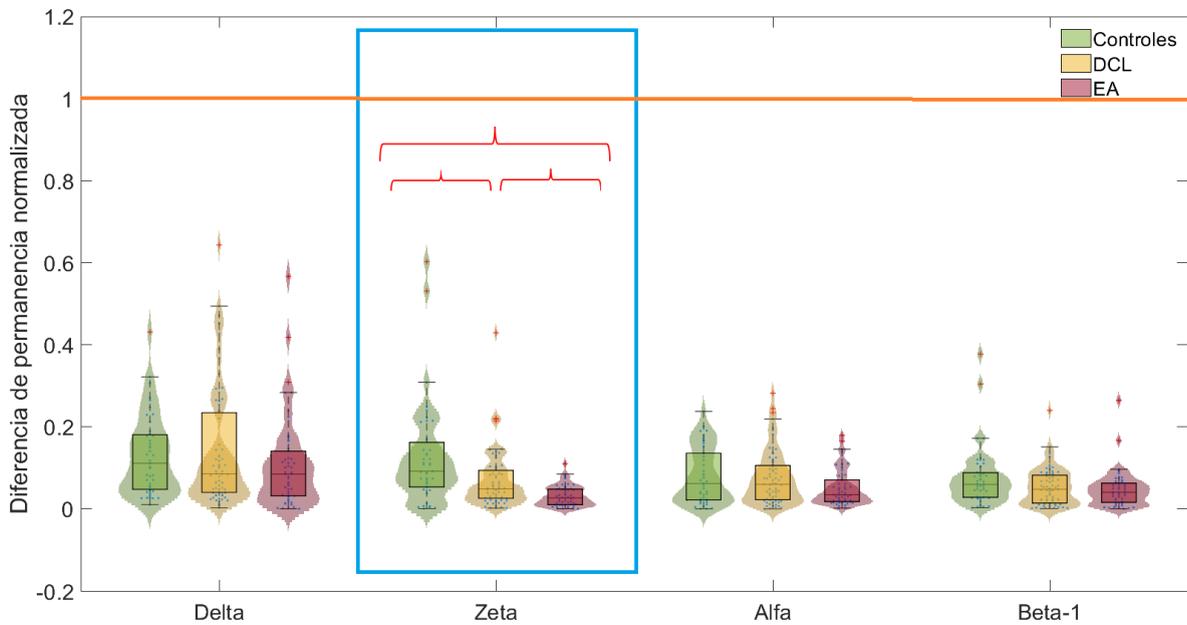


Figura 5.12. Resultado de la medida “diferencia de permanencia”. El cuadro azul indica diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias entre pares de grupos significativas ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

mente centrados en torno a uno. Por tanto, el resultado de la medida no parece tener relación con las propiedades dinámicas de la conectividad funcional de origen neural.

5.7. Percentil 5°

En la figura 5.14 se muestra el resultado de aplicar esta medida, que muestra diferencias globales significativas las bandas delta ($p = 0,0174$, Kruskal-Wallis, corrección FDR), zeta ($p = 0,0174$, Kruskal-Wallis, corrección FDR), alfa ($p = 0,0174$, Kruskal-Wallis, corrección FDR) y beta-1 ($p = 0,0174$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Asimismo, las diferencias entre pares de grupos son significativas entre controles y pacientes con EA en las bandas delta ($p = 0,0071$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR), zeta ($p = 0,0081$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR), alfa ($p = 0,0081$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y beta-1 ($p = 0,0087$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR). Se observa una distribución de valores más concentrada en torno a la media para los sujetos sanos. En todos los casos, los valores del parámetro se alejan del valor 1, que indica la ausencia de dFC de origen neural.

5.8. Probabilidad de ocurrencia del meta-estado “menos 3”

En la figura 5.15 se observa que los resultados de aplicar esta medida presentan diferencias globales significativas en las bandas delta ($p = 6,49 \cdot 10^{-14}$, Kruskal-Wallis, corrección FDR), alfa ($p = 0,0235$, Kruskal-Wallis, corrección FDR) y beta-1 ($p = 0,0012$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Respecto a las diferencias entre pares de grupos, en la banda delta resultan significativas entre controles y pacientes con DCL ($p = 8,5142 \cdot 10^{-13}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 5,563 \cdot 10^{-11}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR); en la banda alfa las diferencias significativas se encuentran entre controles y pacientes con EA ($p = 0,0114$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR); y, finalmente, en la banda

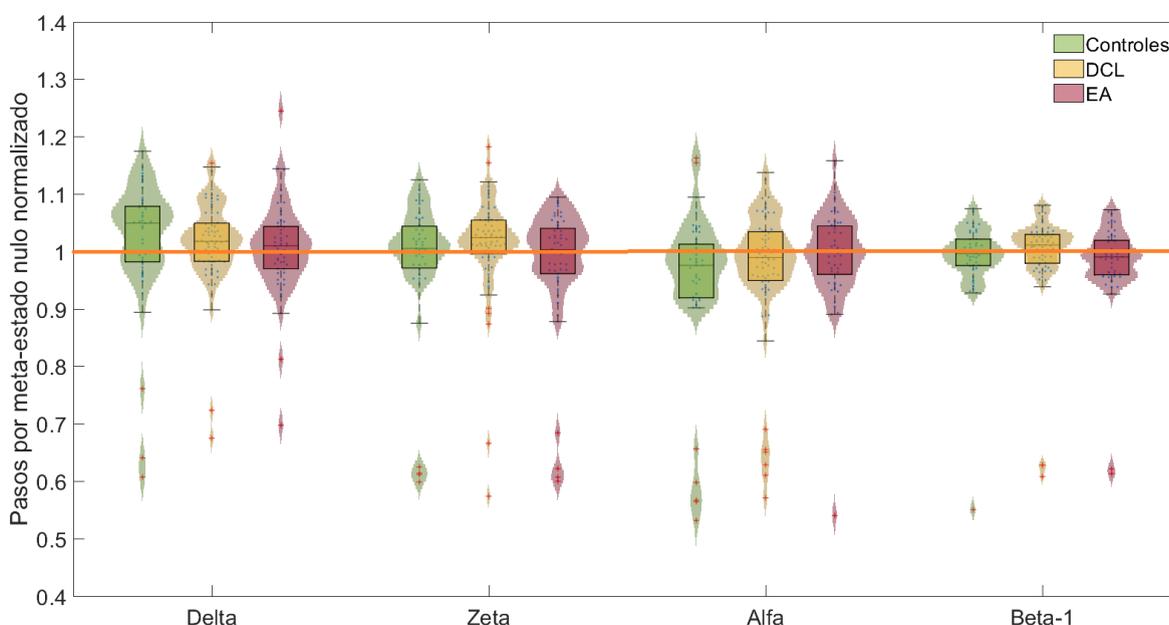


Figura 5.13. Resultado de la medida "probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo".

beta-1 es significativa la diferencia entre controles y pacientes con DCL ($p = 0,0027$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR) y entre controles y pacientes con EA ($p = 6,2115 \cdot 10^{-4}$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

En la banda delta, los sujetos sanos presentan valores alejados de uno. Los pacientes con DCL y EA presentan rangos de valores centrados en 1 y, por tanto, sus variaciones podrían deberse a ruido o fluctuaciones de origen no neural. Esta afirmación se cumple en todos los sujetos para el resto de bandas.

5.9. Clasificación

Tras la recopilación de los resultados obtenidos con los diversos parámetros cronectómicos, se han aplicado varios algoritmos de selección de características y clasificación. Concretamente, se emplearon los algoritmos de selección FCBF, SWF y SFS. A continuación, se muestran los resultados obtenidos de aplicar estos métodos a la base de datos estudiada. Para ilustrar la calidad de la clasificación, se mostrará en cada caso la matriz de confusión, el valor $kappa$ y un histograma que ilustra el número de veces que el algoritmo de clasificación selecciona cada medida.

En ninguno de los tres casos se clasifican pacientes con DCL o EA como control. Sin embargo, la clasificación resulta menos precisa para distinguir entre pacientes con DCL y EA. El algoritmo de selección de características que mejor valor $kappa$ presenta es SWF. El número de veces que se seleccionan las medidas difiere poco entre este algoritmo y FCBC. Sin embargo, el método SFS presenta una selección diferente al resto de algoritmos.

Finalmente, la precisión, la especificidad y la sensibilidad de la clasificación utilizando los tres métodos de selección de características para distinguir controles del resto de sujetos se muestra en la tabla 5.4

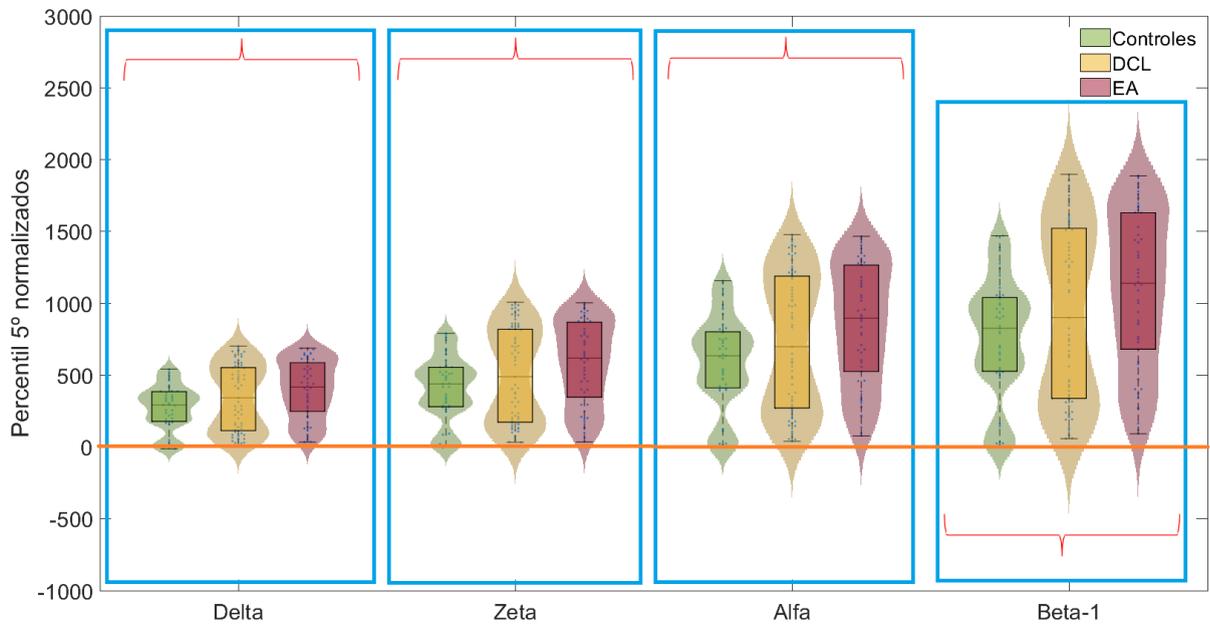


Figura 5.14. Resultado de la medida “percentil 5º”. Los cuadros azules indican resultados globales significativos ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

5.9.1. FCBF

La matriz de confusión para este método se corresponde a la mostrada en la tabla 5.1. El valor *kappa* obtenido es 0,6868. El número de veces que se seleccionan las medidas se muestra en la figura 5.16.

Observado\Estimado	Control	DCL	EA
Control	40	3	0
DCL	0	47	20
EA	0	10	40

Tabla 5.1. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características FCBF.

5.9.2. SWF

La matriz de confusión para este algoritmo se corresponde a la mostrada en la tabla 5.3. El valor *kappa* obtenido es 0,7439. El número de veces que se seleccionan las medidas se muestra en la figura 5.18.

Observado\Estimado	Control	DCL	EA
Control	41	2	0
DCL	0	50	17
EA	0	8	42

Tabla 5.2. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características SWF.

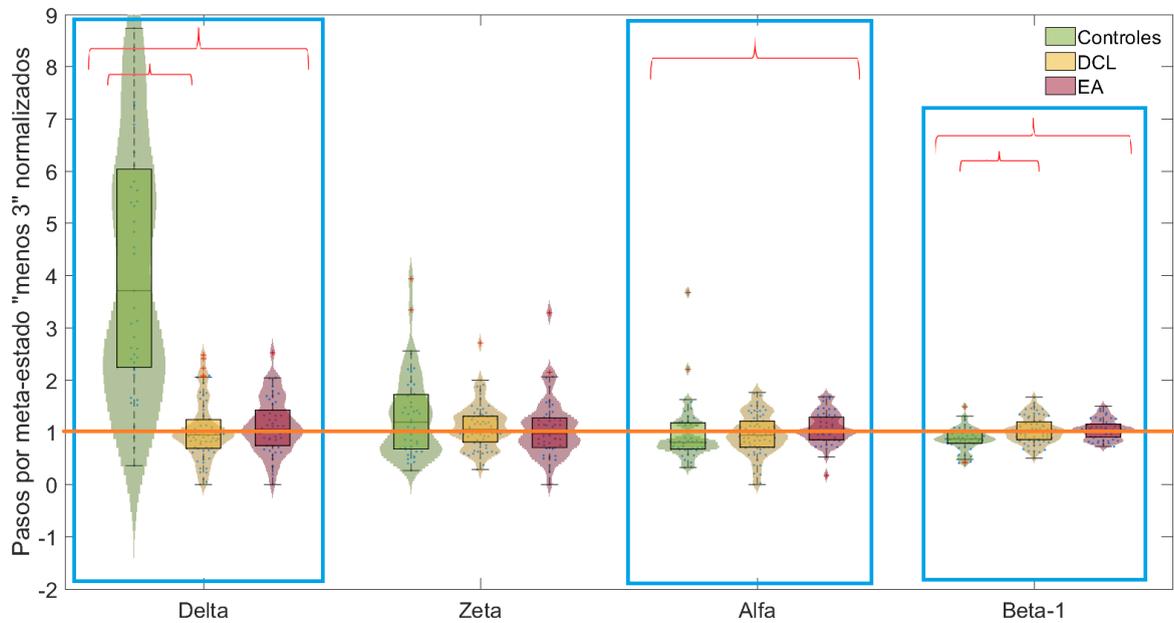


Figura 5.15. Resultado de la comparación entre grupos para el resultado de la medida “estado menos 3”. Test Kruskal-Wallis. Los cuadros azules indican diferencias globales significativas ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas señalan diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

5.9.3. SFS

La matriz de confusión para este método se corresponde a la mostrada en la tabla 5.3. El valor $kappa$ obtenido es 0,6577. El número de veces que se seleccionan las medidas se distintas medidas se muestra en la figura 5.17.

Observado\Estimado	Control	DCL	EA
Control	35	5	3
DCL	0	47	20
EA	0	8	42

Tabla 5.3. Matriz de confusión utilizando el método de selección de características SFS.

	Controles vs. Demencia		
	FCBF	SFS	SWF
Especificidad (%)	93,0	81,4	95,4
Precisión (%)	98,1	95,0	98,8
Sensibilidad (%)	100,0	100,0	100,0

Tabla 5.4. Especificidad, sensibilidad y precisión de la clasificación para distintos métodos de selección de características.

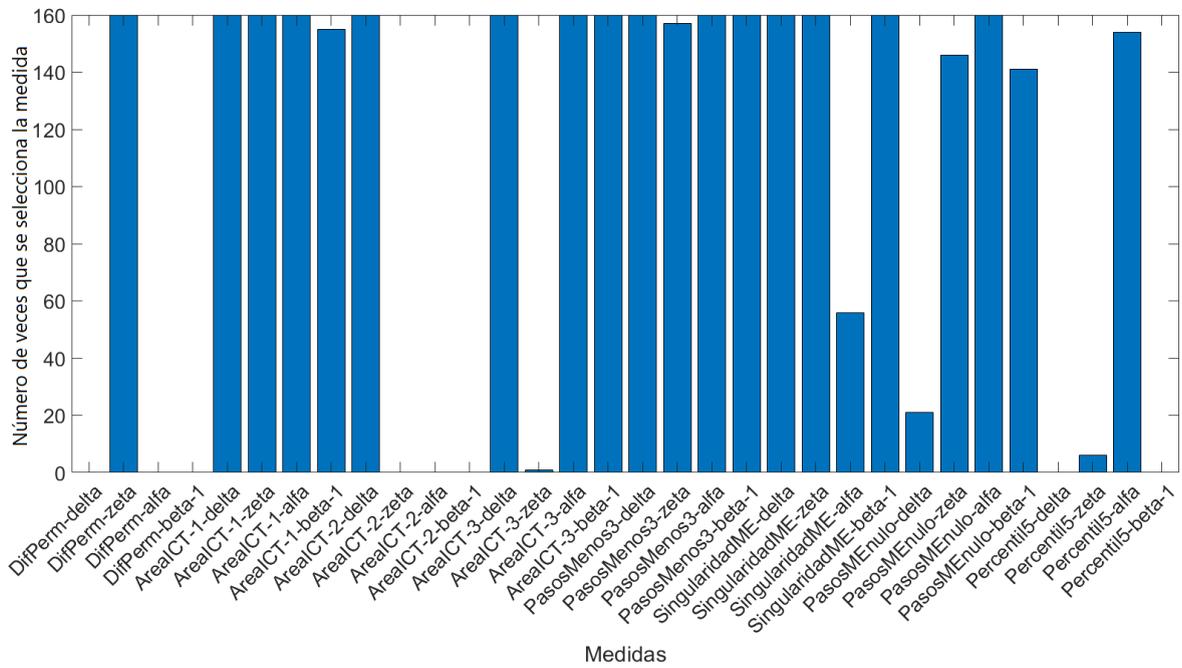


Figura 5.16. Número de veces que algoritmo FCBF selecciona cada medida.

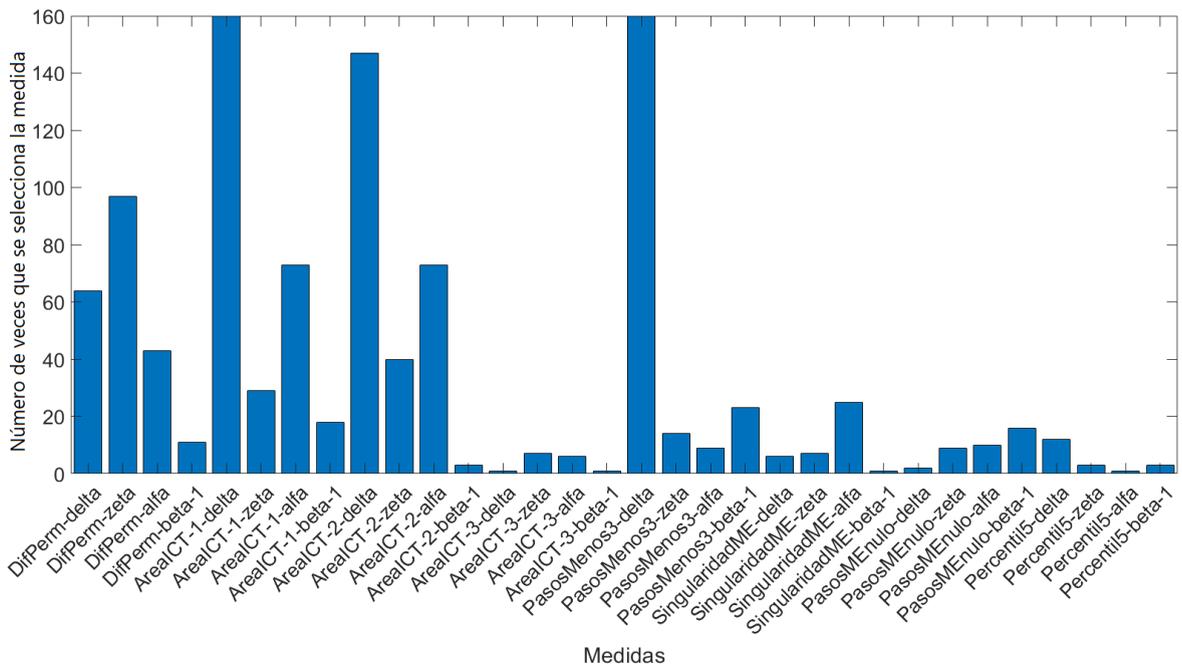


Figura 5.17. Número de veces que el algoritmo SFS selecciona cada medida.

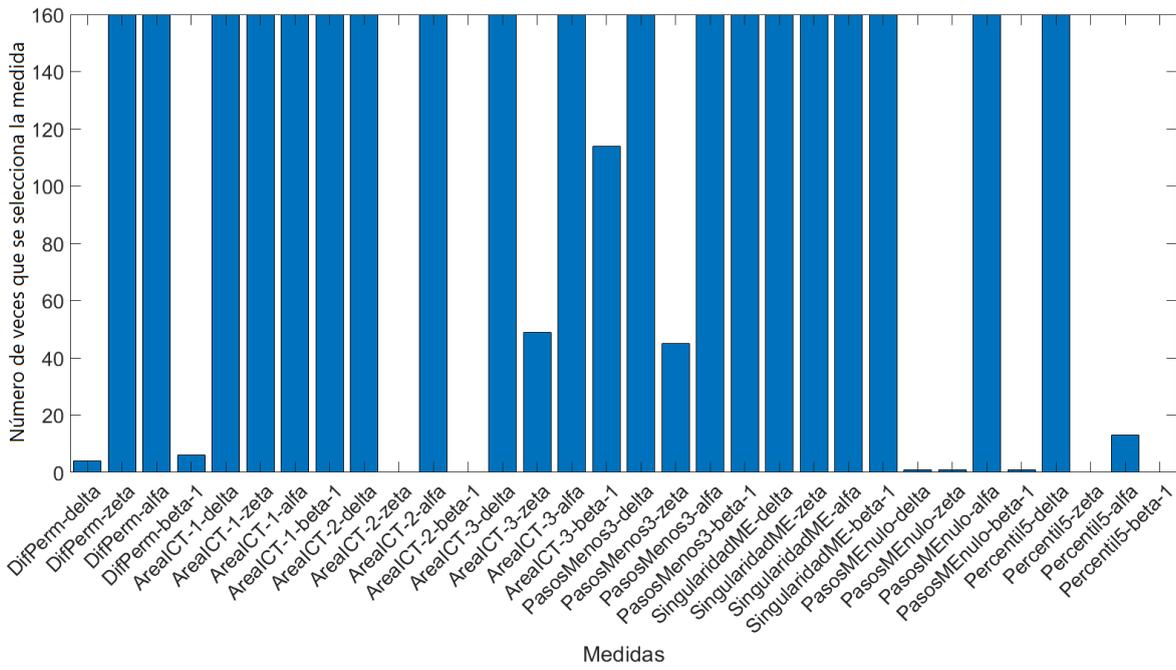


Figura 5.18. Número de veces que el algoritmo SWF selecciona cada medida.

Capítulo 6

Discusión

6.1. Introducción	40
6.2. Medidas sobre series simbólicas	40
6.3. Medidas sobre tensores de correlación instantánea	40
6.4. Clasificación	42
6.5. Limitaciones	44

6.1. Introducción

Las medidas presentadas a lo largo de este TFG pretenden caracterizar las alteraciones provocadas por la EA en la actividad neuronal en estado de reposo. En este capítulo, se analizan los resultados de las distintas medidas.

6.2. Medidas sobre series simbólicas

La única medida calculada que analiza la serie simbólica del TAS es la denominada “entropía de transición”. Los resultados obtenidos sugieren que si se considera cada muestra del TAS como la unidad básica de información, entonces existen distintas longitudes de símbolo (la longitud será el número de muestras que componen el símbolo) en las que la serie temporal es más predecible. Los resultados son valores de entropía normalizados, siendo los valores sin normalizar menores que uno en todos los casos. De esta forma, se reafirman los resultados del estudio realizado por Núñez et al. (2021), que indica que la secuencia de meta-estados no es plenamente aleatoria.

Cuando la longitud de símbolo es uno, se observan valores de entropía más altos en el caso de los controles que en pacientes con DCL y EA en las bandas delta y alfa. Estos resultados son similares a los obtenidos por Núñez et al. (2021) mediante la medida “TAS complexity”, que caracteriza los cambios en la transición de meta-estados en DCL y EA mediante la pérdida de estructura y un aumento de la aleatoriedad. La medida es diferente cuando la longitud de símbolo es mayor que uno. Concretamente, cuando la longitud de símbolo es 3, se observan valores de entropía menores en el caso de los controles en la banda zeta (figura 5.3). Este resultado indica una menor variedad de transiciones en controles que en pacientes con DCL o EA, apoyando la hipótesis planteada por Núñez et al. (2021) sobre la existencia de una estructura temporal subyacente que se va perdiendo progresivamente conforme avanza la EA.

En todos los casos donde longitud de símbolo es mayor que 1, se observa cómo los resultados, a pesar de no presentar diferencias significativas entre grupos, se alejan del valor uno. Por tanto, el comportamiento es debido a dFC genuina de origen neural. Que este comportamiento se produzca cuando la longitud es mayor que 1 sugiere la existencia de una estructura subyacente en la transición de meta-estados, concepto mencionado anteriormente por (Núñez et al., 2021).

6.3. Medidas sobre tensores de correlación instantánea

Las nuevas medidas calculadas a partir del ICT durante este trabajo sugieren varias ideas. Una de las características observadas es que en la banda alfa aparece una presencia más marcada de los meta-estados en los controles que en los pacientes. Concretamente, este efecto se observa en la medida “singularidad de meta-estado dominante”. Un valor grande implica una presencia exclusiva del meta-estado dominante, lo que quiere decir que la topología observada es de una forma muy clara la de este meta-estado. En controles el rango de valores que toma la medida es mayor que en los pacientes (se muestra en la figura 5.8). Este resultado indica, por tanto, una perturbación en la comunicación existente entre las regiones cerebrales en la banda alfa tal como indicaba Miraglia et al. (2017): la eficiencia de la comunicación en esta banda se reduce notablemente respecto a las personas que no padecen la patología. Además, el significado de esta medida apoya los resultados obtenidos por Núñez et al. (2021) relativos a la pérdida de modularidad, observando pérdidas en la definición de la red en pacientes con DCL y EA en la banda alfa. El rango de valores observados para esta medida en DCL y EA, además de ser menor que en controles, se acerca al valor uno;

esto sugiere la aparición de oscilaciones neurales más aleatorias en pacientes con DCL y EA, que indican a su vez una pérdida de estabilidad y estructura temporal (Núñez et al., 2021).

Otro de los conceptos que se pretende caracterizar mediante las medidas introducidas, es la persistencia temporal de los meta-estados. Este concepto ha sido estudiado con anterioridad por Bautista-Salinero (2021) tomando como referencia el TAS; sin embargo, en este TFG se estudiará respecto al ICT, que proporciona información no solo del meta-estado dominante, sino también de los meta-estados subyacentes. La primera medida planteada en este contexto es el “área bajo el ICT”, que muestra la persistencia temporal de un meta-estado. En el caso del meta-estado 1 (figura 5.9), se observa en las bandas zeta y alfa cómo la distribución de los resultados se concentra en torno al valor uno en pacientes con DCL y EA. La concentración de los valores indican que la persistencia temporal del meta-estado varía menos a medida que se desarrolla la EA. Este hecho también se observa en los resultados de esta medida en la banda zeta del meta-estado 3 (figura 5.11). Esto apoya los resultados obtenidos por Núñez et al. (2021): se demostró que los meta-estados se encuentran menos definidos en los pacientes con DCL y EA, que resulta en una alteración en la presencia temporal de estos. Además, por acercarse al valor uno, el comportamiento caracterizado por esta medida no puede atribuirse a fluctuaciones de origen neural a medida que avanza la enfermedad (Núñez et al., 2021). En la banda delta, se observa cómo los valores para los pacientes con DCL se alejan del valor uno y muestran una distribución de valores más alta que los controles, reflejando el mecanismo de compensación neuronal mencionado por de Haan et al. (2012) y Núñez et al. (2021), que surge fases tempranas de neurodegeneración. Este concepto se observa también en el resultado de la misma medida en la banda delta del meta-estado 2 (figura 5.10), donde se observa un aumento del rango de valores de EA.

La medida “diferencia de permanencia” se encuentra relacionada con la anterior medida. Los resultados reflejan la diferencia de permanencia temporal entre el meta-estado más persistente y el aquel inmediatamente menor. Como se puede observar en la figura 5.12, los valores de todas las bandas se alejan del valor uno, por tanto, el comportamiento no es causa de oscilaciones aleatorias, sino de dFC de origen neural genuina. La banda zeta presenta diferencias significativas entre todos los grupos: se observa cómo los valores tienden a concentrarse en torno a cero conforme avanza la EA. Un valor cercano a cero indica que existen dos meta-estados cuya permanencia temporal es similar. Esta idea podría apoyar los resultados obtenidos por Núñez et al. (2021), cuyo estudio indica que en pacientes con DCL y EA se observan alteraciones en la transición entre meta-estados producidas por la pérdida de estructura y un aumento de la aleatoriedad. Además, Núñez et al. (2021) demostró que los sujetos cognitivamente sanos mantenían el mismo meta-estado dominante durante más tiempo que el resto de grupos, indicando menos transiciones, pero más significativas, en el caso de los controles. Esta idea se corresponde claramente con la convergencia de los resultados de esta medida hacia cero a medida que se desarrolla la patología.

En relación a la precisión del ICT para determinar el dominio de un meta-estado surge la medida “probabilidad de ocurrencia del meta-estado nulo”, que trata de cuantificar las ocasiones en que la correlación de los tres meta-estados es cercana a cero simultáneamente para un mismo intervalo temporal; esta situación se denomina “meta-estado nulo”. Como se muestra en la figura 4.3, esta medida presenta valores en torno a uno sin existencia de diferencias significativas entre grupos. Esta medida, tal como se describe en las secciones 4.5.5 y 4.5.6, es el origen de la medida “percentil 5º”, que pretende caracterizar el valor de correlación utilizado para determinar la existencia del meta-estado nulo. El resultado de esta medida es el percentil 5º de la distribución de áreas de las particiones del ICT denominadas “lóbulos”. Tal como se observa en la figura 5.14, en todas

las bandas de frecuencia existen diferencias significativas entre controles y pacientes con EA. En todos los casos, el percentil 5° presenta valores más altos en el grupo de pacientes con EA que en el de control. Además, los valores se encuentran alejados del valor 1, indicando un comportamiento asociado a dFC de origen neural genuina. Que el percentil 5° sea cada vez más alto, indica que la distribución de área de las regiones del ICT y, por tanto, de la persistencia de los meta-estados se concentra cada vez más en torno a la media. Asimismo, este resultado refleja una alteración en la permanencia temporal de los meta-estados en pacientes con EA, apoyando una vez más el trabajo de (Núñez et al., 2021) que demuestra cambios en la persistencia temporal de los meta-estados asociados a la EA.

Respecto al algoritmo de detección de comunidades utilizado, surge la medida “estado menos tres”. Para comprender la medida es necesario entender bien lo que significa una correlación negativa: significa que la topología observada es la complementaria a aquella con la que realizamos la comparación. Así, el hecho de que los meta-estados 1 y 2 no presenten una correlación alta en valor positivo y que el meta-estado 3 presente un valor de correlación bajo y mayor en valor absoluto que el resto, implica que lo más parecido a este meta-estado es el complementario al meta-estado 3. Por tanto, la medida sugiere la aparición de un cuarto meta-estado denominado “menos 3” que el algoritmo de detección de comunidades no ha sido capaz de identificar. El hecho de que pueda haber un número de meta-estados mayor que tres, se alinea con lo indicado en el artículo de Núñez et al. (2021) y la existencia de seis meta-estados propuesta por Tewarie et al. (2019). Los resultados mostrados en la figura 5.15 reflejan un mayor número de pasos por el meta-estado menos 3 en la banda delta en el caso de los controles; resultados que sin normalizar presentan un rango de valores para los controles menos amplio que el rango observado tras la normalización y concentrado en torno al mismo valor que el resto de los grupos. Los valores en las bandas alfa y beta-1 siguen siendo significativos, pero los valores se encuentran menos dispersos. La reducción del número de pasos por este meta-estado en las bandas alfa y beta-1 se alinea con los resultados de Núñez et al. (2021), que indica la convergencia del número de meta-estados hacia tres a medida que aumenta la frecuencia. Finalmente, en las bandas alfa y beta-1, los valores se distribuyen en torno a uno; indicando un comportamiento ocasionado por fluctuaciones que no son de origen neural.

6.4. Clasificación

Para comenzar, se observa una selección de características similar en los métodos FCBF y SWF. Una de las diferencias observadas entre ambos métodos es que SWF selecciona las medidas en las bandas alfa y beta-1 en más ocasiones que FCBF, consiguiendo SWF un valor *kappa* mayor. Por lo tanto, los resultados podrían indicar que estas bandas introducen una mejor distinción entre grupos que el resto. En ambos casos, se observa un número más alto de selecciones en las medidas relativas a la persistencia temporal del meta-estado 1, del meta-estado 3 y la singularidad del meta-estado dominante. De nuevo, se demuestra que en los controles permanece el mismo meta-estado dominante durante un tiempo mayor que en los pacientes con DCL y EA apoyando el trabajo de Núñez et al. (2021). Además, la selección de características en los meta-estados 1 y 3 podría indicar que el tiempo que domina el meta-estado 1 se ve sustituido por el tiempo que domina el meta-estado 3 como consecuencia de la EA.

El método SFS también fue utilizado; sin embargo, el valor *kappa* obtenido es menor que en FCBF y SWF. Se observa que en este caso la selección de características selecciona menos medidas. Entre las medidas seleccionadas, se observa que el algoritmo selecciona más veces en delta la medida “área bajo el ICT” en los meta-estados 1 y 2, y en la medida “probabilidad de ocurrencia

del meta-estado menos 3". La última medida, tal como se observa en la figura 5.15, no presenta diferencias significativas en los resultados para los grupos DCL y EA. La selección de un menor número de medidas y el hecho de que las más seleccionadas no presenten diferencias significativas entre todos los pares de grupos, implica una validación de resultados peor que en el caso del resto de algoritmos utilizados.

Entre los tres métodos de selección de características utilizados, el que mejores resultados presenta es SWF, con un valor $kappa$ de 0,7439, una especificidad del 95,35 %, una precisión del 98,75 % y una sensibilidad del 100 % para la clasificación binaria. Los resultados de clasificación obtenidos pueden compararse con los de otros estudios. Pirrone et al. (2022) obtuvo un 73 % de precisión en la clasificación entre controles y pacientes con EA (con DCL y demencia debidos a EA) analizando la potencia en cada banda de frecuencia de cada sensor. Durongbhan et al. (2019) consiguió una sensibilidad del 93 %, una especificidad del 89 % y una precisión del 90,26 % en la clasificación entre controles y pacientes con EA mediante el análisis de bandas de frecuencia y canales de EEG de forma individual. Shan et al. (2022) utilizó una red neuronal convolucional espacio-temporal dinámica aplicada matrices de adyacencia de conectividad funcional y dinámica de las señales EEG obteniendo una precisión del 92,3 %. Ruiz-Gómez et al. (2018), mediante el análisis espectral y no lineal de las señales EEG, consiguió una precisión del 87,10 %, especificidad del 79,41 % y sensibilidad del 82,35 % en la distinción entre controles y pacientes con DCL y EA conjuntamente. Vecchio et al. (2020) alcanzó una precisión del 95 %, una especificidad del 96 % y una sensibilidad del 95 % mediante la aplicación de teoría de grafos sobre redes no dirigidas y ponderadas obtenidas mediante la coherencia lineal retardada evaluada por eLORETA. Huggins et al. (2021) obtuvo una precisión del 98,9 % comparando mapas topográficos creados mediante gráficos tiempo-frecuencia resultado del procesado de señales de EEG. Meghdadi et al. (2021) utilizó distribuciones de potencia espectral derivadas empíricamente en el dominio del tiempo para mostrar diferencias en la potencia de las bandas de frecuencia zeta y alfa para clasificar entre controles y pacientes con EA, obteniendo una AUC de 0,85, y para clasificar entre controles y pacientes con DCL obteniendo un AUC de 0,60. Cejnek et al. (2021) alcanzó una especificidad del 90,73 % y una sensibilidad del 85,51 % para la clasificación entre controles y pacientes con EA utilizando la "novedad" de las señales de EEG, que se mide a partir de los parámetros del filtrado adaptativo de la señal de EEG y puede considerarse como una medida de entropía. Yu et al. (2020) en la clasificación entre controles y pacientes con EA consiguió una precisión del 97,12 % mediante la aplicación del algoritmo de visibilidad ponderada (WVG) para transformar cada canal de EEG en una red, la extracción de los parámetros topológicos de la red y utilizando un modelo difuso Takagi-Sugeno-Kang (TSK) para la identificación de las señales de EEG pertenecientes a sujetos con EA. Trambaiolli et al. (2017) obtuvo una precisión del 91,18 % mediante el análisis espectral de señales de EEG. You et al. (2020) combinó señales de movimiento y fragmentos de señales de EEG para la clasificación entre controles y pacientes con demencia (pacientes con DCL y EA), entre pacientes con DCL y EA y a tres bandas, obteniendo una precisión del 93,09, 98,63 % y 91,07 % respectivamente. Finalmente, Fison et al. (2018) alcanzó una precisión del 83 % para la clasificación entre controles y pacientes con EA, del 92 % para la distinción entre controles y pacientes con DCL y del 79 % para la clasificación de pacientes con DCL y EA, mediante el análisis en tiempo-frecuencia de señales de EEG aplicando las transformadas de Fourier y de Wavelet. Como se muestra en la tabla 6.1, tanto la precisión como la sensibilidad del estudio realizado en este TFG son superiores a las obtenidas en los estudios mencionados. Consecuentemente, el estudio de señales de EEG y la aplicación de métodos de conectómica, podrían ser una herramienta de apoyo al diagnóstico de la enfermedad.

Estudio	Sujetos	Resultados	Parámetros utilizados
(Cejnek et al., 2021)	102 C, 7 DCL, 59 EA	e= 90.73 %; s= 85.51 %	Novedad de las señales de EEG.
(Dorongbhan et al., 2019)	80 C, 56 EA	p= 90.26 %; e= 89 %; s= 93 %	Bandas de frecuencia y canales de EEG de forma individual.
(Fiscon et al., 2018)	14 C, 37 DCL, 49 EA	p= 83 % CvsEA; p= 92 % CvsDCL; p= 79 % DCLvsEA	Análisis en tiempo-frecuencia de señales de EEG.
(Huggins et al., 2021)	52 C, 37 DCL, 52 EA	p= 98.9 %	Mapas topográficos creados mediante gráficos tiempo-frecuencia resultado del procesamiento de señales de EEG.
(Meghdadi et al., 2021)	246 C, 53 DCL, 26 EA	AUC= 0.85 CvsEA; AUC= 0.60 CvsDCL	Distribuciones de potencia espectral derivadas empíricamente en el dominio del tiempo.
(Pirrone et al., 2022)	23 C, 37 DCL, 49 EA	p= 73 %	Potencia en cada banda de frecuencia de cada sensor.
(Ruiz-Gómez et al., 2018)	37 C, 37 DCL, 37 EA	p= 87.10 %; e= 79.41 %; s= 82.35 %	Análisis espectral y no lineal de las señales EEG.
(Shan et al., 2022)	20 C, 19 EA	p = 92.3 %	Matrices de adyacencia de conectividad funcional y dinámica de las señales EEG.
(Trambaiolli et al., 2017)	12 C, 22 EA	p= 91.18 %	Análisis espectral de señales de EEG.
(Vecchio et al., 2020)	120 C, 175 EA	p= 95 %; e= 96 %; s= 95 %	Teoría de grafos sobre redes no dirigidas y ponderadas obtenidas mediante la coherencia lineal retardada evaluada por eLORETA.
(You et al., 2020)	35 C, 35 DCL, 17 EA	p= 93.09 % CvsDCL/EA; p= 98.63 % DCLvsEA; p= 91.07 % CvsDCL vsEA	Señales de movimiento y fragmentos de señales de EEG.
(Yu et al., 2020)	30 C, 30 EA	p= 97.12 %	Parámetros topológicos de la red obtenida mediante WVG.
Estudio realizado en el TFG	45 C, 67 DCL, 50 EA	p= 98.75 % CvsDCL/EA; e= 95.35 % CvsDCL/EA; s= 100 % CvsDCL/EA; k= 0.7439 CvsDCLvsEA	Métodos de cronectómica.

Tabla 6.1. Resultados obtenidos en otros estudios de EEG para identificar controles frente a pacientes con DCL y EA. p: precisión; e: especificidad; s: sensibilidad; k: valor *kappa*; AUC: área bajo la curva ROC; C: controles; DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer.

6.5. Limitaciones

La realización del presente trabajo ha sido llevada a la práctica contando con una serie de limitaciones que pueden ser corregidas en ocasiones futuras. Respecto al origen de los datos, una de las principales limitaciones del estudio se encuentra en su adquisición, ya que la localización

de fuentes empleó 19 electrodos para localizar 68 regiones de interés. Prestando atención a los distintos sujetos de la base de datos, los pacientes con DCL suelen ser divididos en dos subgrupos, en función de si tras un tiempo han desarrollado o no demencia debida a EA. En el presente estudio no se ha llevado a cabo la separación de los pacientes con DCL, debido a que no se disponía de esta información para todos los sujetos incluidos en el estudio. Con respecto a la base de datos, sería conveniente utilizar otras bases de datos para aplicar las medidas implementadas y replicar los resultados; esto permitiría obtener conclusiones más robustas. Respecto a las bandas de frecuencia consideradas, únicamente se han incluido utilizado delta, zeta, alfa y beta-1. La obtención de los meta-estados tiene un coste computacional elevado, por lo que no se han podido añadir los resultados asociados a las bandas superiores a beta-1 en el TFG. Sería interesante, por tanto, calcular las medidas incluidas en el TFG en estas bandas de alta frecuencia para evaluar las alteraciones que la EA provoca en su estructura temporal. Otra limitación relacionada con el coste computacional se refleja en el cálculo de entropías que se lleva a cabo en la medida “entropía de transición”. Solo se ha alcanzado una longitud de 7 muestras, ya que al aumentarla el coste computacional se incrementaba en gran medida.

Capítulo 7

Conclusiones y líneas futuras

7.1. Introducción	47
7.2. Objetivos del trabajo	47
7.3. Conclusiones	47
7.4. Líneas futuras	48

7.1. Introducción

Para terminar, este capítulo presenta el cumplimiento de los objetivos planteados en la introducción, las conclusiones extraídas a partir de los resultados obtenidos tras implementar y aplicar nuevas medidas cronectómicas y, finalmente, las líneas futuras que podrían dar continuidad al TFG.

7.2. Objetivos del trabajo

Durante la realización del TFG se han investigado, implementado y aplicado medidas cronectómicas para la caracterización de la actividad neuronal en estado de reposo y las alteraciones que provoca la evolución de la EA. La investigación, implementación y evaluación de dichas medidas han permitido abordar los principales objetivos de este TFG, que fueron mencionados en el capítulo 1:

- i. Se ha llevado a cabo la búsqueda de artículos y documentación para familiarizarse con la EA.
- ii. Se han consultado diversas fuentes de información para entender las características de las señales a analizar, así como los métodos cronectómicos aplicados.
- iii. Se ha trabajado con la herramienta MATLAB para llevar a cabo el procesado de señal y el análisis de los resultados obtenidos.
- iv. Se han diseñado e implementado medidas basadas en técnicas cronectómicas y se han aplicado a señales EEG procedentes de sujetos control, pacientes con DCL y pacientes con EA.
- v. Se han aplicado pruebas estadísticas a los resultados obtenidos para evaluar la existencia de diferencias a nivel poblacional entre los resultados de los distintos grupos de sujetos.
- vi. Los resultados de las medidas aplicadas a las señales EEG se han sometido a un análisis de clasificación para evaluar su capacidad diagnóstica a nivel individual.
- vii. Se han analizado y comparado los resultados del TFG con los resultados de artículos ya publicados, cuyo objeto de estudio guarda relación con el presente TFG.
- viii. Finalmente, a partir del trabajo realizado se han extraído conclusiones, limitaciones y líneas futuras.

7.3. Conclusiones

Tras la discusión llevada a cabo en el capítulo anterior y ante los resultados de los algoritmos de clasificación, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. El análisis de las series simbólicas que proporciona el TAS mediante la entropía de la probabilidad de transición entre símbolos de varios tamaños indica que el avance de la EA provoca alteraciones en la estructura temporal de transiciones entre meta-estados cerebrales. Concretamente, para símbolos de longitud igual a 3, a bajas frecuencias se observa un aumento en la diversidad de transiciones conforme progresa la enfermedad, lo cual apoya una pérdida progresiva de la estructura temporal subyacente en la actividad neuronal.

2. EL análisis de tensores de correlación proporcionados por el ICT mediante el cálculo de diferencias entre valores de correlación, áreas bajo el ICT y diferencias de áreas, indica alteraciones en la persistencia temporal de los meta-estados cerebrales conforme avanza la enfermedad. Concretamente, se observa una alteración en la permanencia del meta-estado que más tiempo domina conforme progresa la enfermedad.
3. El análisis del ICT mediante la cuantificación de muestras de correlación negativa del meta-estado 3 y de valor absoluto mayor a los meta-estados 1 y 2, sugiere la existencia de un número de meta-estados superior a tres, que el algoritmo de detección de comunidades no es capaz de identificar. Asimismo, los resultados obtenidos en las bandas de frecuencia más altas demuestran la convergencia del número de meta-estados a tres.
4. Finalmente, la clasificación utilizando las medidas diseñadas e implementadas en este TFG arrojan estadísticos de clasificación superiores a los obtenidos en estudios previos. Es un hecho esperanzador que ilustra cómo las medidas de conectómica pueden ser útiles para ayudar en el diagnóstico y caracterización de la EA.

7.4. Líneas futuras

Las principales limitaciones de este TFG han sido debidas al elevado coste computacional asociado al cálculo de las medidas conectómicas. Resultaría interesante calcular las medidas presentadas en las bandas de frecuencia beta-2 y gamma. Estas bandas no han sido analizadas porque el coste computacional asociado a la extracción de meta-estados es muy elevado; sin embargo, son bandas que han sido relacionadas con diversos procesos neuronales de integración y transmisión de información. Además, la medida “entropía de transición” únicamente se implementó hasta una longitud de 7, debido al elevado coste computacional. Resultaría interesante aplicar esta medida para longitudes mayores para las que se esperaría observar valores de entropía cercanos a uno para todos los grupos indicando que la serie simbólica del TAS es menos aleatoria para longitudes de símbolo menores. Respecto a la base de datos, resultaría conveniente aumentar el número de sujetos que la componen de forma que exista el mismo número de sujetos para cada grupo. Además, sería interesante poder llevar a cabo una distinción entre las distintas etapas de EA: distinguiendo entre leve, moderada y severa. Este concepto sería interesante para poder observar de manera más precisa las consecuencias del avance de la enfermedad. A la par, sería interesante poder observar el desarrollo de los pacientes con DCL tras cierto tiempo y comprobar cómo se ve afectada su actividad neuronal conforme avanza la enfermedad. En relación con la clasificación, resultaría conveniente replicarla utilizando otra base de datos diferente para comprobar si los resultados son suficientemente robustos. Finalmente, sería interesante explorar nuevas métricas que permitan caracterizar el TAS y el ICT desde diferentes puntos de vista y que permitan intuir cuáles son los sistemas de encapsulamiento y transmisión de información que estamos observando en las mismas.

Glosario de siglas y acrónimos

Aβ:	Proteína Beta-Amiloide
DCL:	Deterioro Cognitivo Leve
dFC:	Conectividad Funcional Dinámica
EA:	Enfermedad de Alzheimer
EEG:	Electroencefalografía
EPSP:	Potencial Postsináptico Excitatorio
FDR:	<i>False Discovery Rate</i>
IAC:	<i>Instantaneous Amplitude Correlation</i>
ICT:	<i>Temporal Activation Sequence</i>
LZC:	<i>Lempel-Ziv Complexity</i>
MEG:	Magnetoencefalografía
MMSE:	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NIA-AA:	<i>National Institute on Aging - Alzheimer's Association</i>
RP:	<i>Recurrence Plots</i>
sFC:	Conectividad Funcional Estática
sLORETA:	<i>Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>
TAS:	<i>Temporal Activation Sequence</i>
TFG:	Trabajo Fin de Grado

Bibliografía

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3):270–279.
- Alzheimer's Association (2021). 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 17(3):327–406.
- Bautista-Salineró, M. (2021). Estudio de la arquitectura temporal de la actividad neuronal en la demencia por enfermedad de Alzheimer mediante técnicas de conectividad funcional dinámica. *Trabajo de Fin de Grado*. Universidad Rey Juan Carlos.
- Calhoun, V., Miller, R., Pearlson, G., & Adalı, T. (2014). The chronnectome: Time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*, 84(2):262–274.
- Cancino, M. & Rehbein, L. (2016). Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia Psicológica*, 34(3):183–189.
- Carr, J. J. & Brown, J. M. J. M. (2001). *Introduction to biomedical equipment technology*. Ed. Pearson.
- 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.
- Cawley, G. C. & Talbot, N. L. (2003). Efficient leave-one-out cross-validation of kernel fisher discriminant classifiers. *Pattern Recognition*, 36(11):2585–2592.
- Cejnek, M., Vysata, O., Valis, M., & Bukovsky, I. (2021). Novelty detection-based approach for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment diagnosis from EEG. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 59(11-12):2287–2296.
- Cohen, M. X. (2017). Where does EEG come from and what does it mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4):208–218.
- Dauwels, J., Vialatte, F., & Cichocki, A. (2010). Diagnosis of Alzheimers disease from EEG Signals: Where Are We Standing? *Current Alzheimer research*, 7:487–505.
- de Haan, W., Mott, K., van Straaten, E. C. W., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2012). Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLOS Computational Biology*, 8(8):1–14.

- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3):968–980.
- Durongbhan, P., Zhao, Y., Chen, L., Zis, P., De Marco, M., Unwin, Z. C., Venneri, A., He, X., Li, S., Zhao, Y., Blackburn, D. J., & Sarrigiannis, P. G. (2019). A dementia classification framework using frequency and time-frequency features based on EEG signals. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(5):826–835.
- Fiscon, G., Weitschek, E., Cialini, A., Felici, G., Bertolazzi, P., De Salvo, S., Bramanti, A., Bramanti, P., & De Cola, M. C. (2018). Combining EEG signal processing with supervised methods for Alzheimer’s patients classification. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 18(1):35.
- García Cobo, P. (2022). Enfermedad de Alzheimer y salud mental. *Trabajo de Fin de Grado*. Universidad de Cantabria.
- Huggins, C. J., Escudero, J., Parra, M. A., Scally, B., Anghinah, R., Vitória Lacerda De Araújo, A., Basile, L. F., & Abasolo, D. (2021). Deep learning of resting-state electroencephalogram signals for three-class classification of Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and healthy ageing. *Journal of Neural Engineering*, 18(4):046087.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Elliott, C., Masliah, E., Ryan, L., & Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 14:535–562.
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer’s disease. *Progress in Neurobiology*, 194:1018782.
- Li, Y. & Ray, A. (2017). Unsupervised symbolization of signal time series for extraction of the embedded information. *Entropy*, 19(4):148.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbæk, G., Teri, L., & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396:413–446.
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG & MEG: Relevance to neuroscience. *Neuron*, 80(5):1112–1128.
- Marcano-Cedeño, A., Quintanilla-Domínguez, J., Cortina-Januchs, M. G., & Andina, D. (2010). Feature selection using sequential forward selection and classification applying artificial meta-plasticity neural network. In *IECON 2010 - 36th Annual Conference on IEEE Industrial Electronics Society*, 2845-2850.
- Meghdadi, A. H., Stevanović Karić, M., McConnell, M., Rupp, G., Richard, C., Hamilton, J., Salat, D., & Berka, C. (2021). Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *PLoS One*, 16(2):e0244180.

- 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.
- Müller-Putz, G. R. (2020). Chapter 18 - Electroencephalography. Handbook of clinical neurology. En Ramsey, N. F. & del R. Millán J. editores. Brain-Computer Interfaces. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 168:249–262.
- Niedermeyer, E., Schomer, D., & da Silva, F. (2011). *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- Novo-Olivas, C. (2010). Aproximaciones al estudio de la neurociencia del comportamiento. en: *Mapeo Electroencefalográfico y Neurofeedback*. Universidad Autónoma de Guerrero, 371-412.
- Núñez, P., Poza, J., Gómez, C., Rodríguez-González, V., Hillebrand, A., Tewarie, P., Ángel Tola-Arribas, M., Cano, M., & Hornero, R. (2021). Abnormal meta-state activation of dynamic brain networks across the Alzheimer spectrum. *NeuroImage*, 232:117898.
- Oowski, S. & Les, T. (2020). Deep Learning Ensemble for Melanoma Recognition, *2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, 1-7.
- Pirrone, D., Weitschek, E., Di Paolo, P., De Salvo, S., & De Cola, M. C. (2022). EEG signal processing and supervised machine learning to early diagnose Alzheimer's disease. *Applied Sciences*, 12(11):5413.
- Poza, J. (2008). Tiempo-frecuencia la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer. *Tesis Doctoral*. Universidad de Valladolid.
- Real Academia Española (2022). Diccionario de la lengua española, 23ª ed.
- Refaeilzadeh, P., Tang, L., & Liu, H. (2009). *Cross-validation*. En: *Encyclopedia of database systems*. Springer. 5:532–538.
- 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. (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*, 131(6):1287–1310.
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Gutiérrez-Tobal, G. C., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). Automated multiclass classification of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Entropy*, 20(1):35.
- Sanei, S. & Chambers, J. (2013). *EEG Signal Processing*. Wiley.
- Shafiee, S., Lied, L. M., Burud, I., Dieseth, J. A., Alsheikh, M., & Lillemo, M. (2021). Sequential forward selection and support vector regression in comparison to lasso regression for spring wheat yield prediction based on uav imagery. *Computers and Electronics in Agriculture*, 183:106036.
- Shan, X., Cao, J., Huo, S., Chen, L., Sarrigiannis, P. G., & Zhao, Y. (2022). Spatial-temporal graph convolutional network for Alzheimer classification based on brain functional connectivity imaging of electroencephalogram. *Human Brain Mapping*, 1:1–16.

- Siuly, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2016). Electroencephalogram (EEG) and Its Background. En: *EEG Signal Analysis and Classification*. Health Information Science. Springer, Cham, 3-21.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLOS Computational Biology*, 1(4).
- Tewarie, P., Abeysuriya, R., Áine Byrne, O'Neill, G. C., Sotiropoulos, S. N., Brookes, M. J., & Coombes, S. (2019). How do spatially distinct frequency specific meg networks emerge from one underlying structural connectome? the role of the structural eigenmodes. *NeuroImage*, 186:211–220.
- Trambaiolli, L. R., Spolaôr, N., Lorena, A. C., Anghinah, R., & Sato, J. R. (2017). Feature selection before EEG classification supports the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 128(10):2058–2067.
- Uhlhaas, P. J., Haenschel, C., Nikolić, D., & Singer, W. (2008). The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5):927–943.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Alù, F., Menna, M., Judica, E., Cotelli, M., & Rossini, P. M. (2020). Classification of Alzheimer's disease with respect to physiological aging with innovative EEG biomarkers in a machine learning implementation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(4):1253–1261.
- You, Z., Zeng, R., Lan, X., Ren, H., You, Z., Shi, X., Zhao, S., Guo, Y., Jiang, X., & Hu, X. (2020). Alzheimer's disease classification with a cascade neural network. *Frontiers in Public Health*, 8:584387.
- Yu, H., Zhu, L., Cai, L., Wang, J., Liu, J., Wang, R., & Zhang, Z. (2020). Identification of Alzheimer's EEG with a WVG network-based fuzzy learning approach. *Frontiers in Neuroscience*, 14:641.