



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR

DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA EN TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

Nuevos métodos de caracterización de la actividad neuronal para caracterizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante redes multicapa

Autor:

Karina Kamarova

Tutor/es:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Dr. D. Carlos Gómez Peña

Valladolid, Septiembre de 2022

TÍTULO: **Nuevos métodos de caracterización de la actividad neuronal para caracterizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante redes multicapa**

AUTOR: **Karina Kamarova**

TUTOR/ES: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**
Dr. D. Carlos Gómez Peña

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

Tribunal

PRESIDENTE: **Dra. D^a. María García Gadañón**

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

VOCAL: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

SUPLENTE 1: **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

SUPLENTE 2: **Dr. D. Mario Martínez Zarzuela**

FECHA: **Septiembre de 2022**

CALIFICACIÓN:

*'La clave de la vida es aceptar desafíos.
Una vez que alguien deja de hacer esto, está muerto'*
Bette Davis

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores, Jesús y Carlos, por confiar en mí para la realización de este trabajo, por ayudar, compartir sus conocimientos y siempre estar dispuestos para resolver cualquier duda o pregunta. También agradezco al Grupo de Ingeniería Biomédica por su ayuda, consejos, por tratarme como una más y por la posibilidad de poder disfrutar un ambiente de trabajo tan agradable.

En segundo lugar, quiero decir gracias a mi familia, a mi madre, a mis hermanas Zhanna y Bella y a mi hermano Emil, quienes han hecho posible que estudie en el extranjero, quienes han confiado en mí cuando no lo hacía ni yo y quienes me han apoyado incondicionalmente a pesar de las frustraciones y dificultades con las que me he encontrado durante estos cuatro años. Gracias por estar siempre a mi lado. Sin mi familia no podría llegar a este momento.

Gracias a mis amigos Carmen, Ana, María, Angela, Álvaro y Víctor por apoyarme siempre, animar y estar al lado en momentos malos y buenos.

Resumen

La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con una disfunción cerebral progresiva. La EA ocasiona alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales que, en su mayor parte, afectan a la memoria. Para el estudio de la demencia puede modelarse el cerebro como una red neuronal, cuyos cambios en la estructura de la red funcional pueden servir como marcadores del deterioro. El diagnóstico precoz de la EA mediante estos marcadores podría ayudar a frenar el avance de la enfermedad. El objetivo de este Trabajo Fin de Grado (TFG) consiste en investigar y aplicar una nueva metodología para caracterizar la actividad cerebral en la EA mediante redes multicapa. Las técnicas utilizadas para el registro de la actividad cerebral fueron la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG). En el caso del EEG, se estudiaron dos bases de datos, una proporcionada por el Hospital Universitario Río Hortega, con 196 sujetos, y otra procedente de un proyecto POCTEP, con un tamaño muestral de 251 sujetos. Por otro lado, los datos MEG fueron facilitados por el Hospital Hokuto en Obihiro, Japón, con un tamaño muestral de 188 sujetos. Las tres bases de datos estaban formadas por sujetos cognitivamente sanos de edad avanzada, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con demencia debida a EA. Las interacciones intra- e inter-bandas de frecuencia de las señales EEG y MEG se calcularon a través de algoritmos de acoplamiento en amplitud (AAC, *Amplitude-Amplitude Coupling*) y en fase (PPC, *Phase-Phase Coupling*). Posteriormente, se utilizaron las siguientes medidas para caracterizar la red neuronal funcional: *connectivity Strength* (CS), eficiencia y modularidad.

Los resultados obtenidos con la CS muestran que el síndrome de desconexión característico de la EA se debe fundamentalmente a la contribución de las bandas de frecuencia α y β , mientras las bandas δ y θ muestran un incremento de la CS respecto a la de los controles. Además, se observa que las interacciones dentro de la misma banda de frecuencia son más elevadas que entre distintas bandas para los tres grupos de sujetos: sujetos de control, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) debido a la EA y pacientes con demencia debida a la EA. Las interacciones cruzadas entre la banda α y las bandas β_1 , β_2 y γ disminuyen conforme progresa la enfermedad, lo cual puede deberse a que estas bandas se encargan de las tareas cognitivas que sufren alteraciones en la EA. El acoplamiento cruzado de δ y θ , que se relacionan con estrés y trastornos cerebrales, con otras bandas es elevado en los pacientes con EA. Los valores globales de CS, modularidad y eficiencia son más elevados en pacientes con EA que en controles. Se puede asociar esto con una mayor influencia de las bandas bajas en la conectividad. Los pacientes con DCL presentan valores tanto de conectividad como de parámetros de la red funcional más elevados debido probablemente a un efecto de compensación del cerebro. En conclusión, los resultados obtenidos en el TFG indican que la estructura multicapa de la red neuronal funcional construida con registros EEG y MEG se ve alterada debido a la EA y que estas alteraciones podrían ser utilizadas para entender de manera más precisa los complejos mecanismos implicados en su progresión.

Palabras clave

Acoplamiento en amplitud, acoplamiento en fase, conectividad, deterioro cognitivo leve, electroencefalografía, enfermedad de Alzheimer, magnetoencefalografía, redes multicapa.

Abstract

The dementia due to Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease associated with a progressive brain dysfunction. AD causes cognitive, behavioral, and functional alterations that, mainly, affect memory. For the study of dementia, the brain can be modeled as a neural network, whose changes in the structure of the functional network can serve as markers of deterioration. Early diagnosis of AD could help slow down the progression of the disease. The objective of this Final Degree Project is to investigate and apply a new methodology to characterize brain activity in AD using multilayer networks. The techniques used to record brain activity were electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG). In the case of the EEG, two databases were studied, one provided by the Río Hortega University Hospital, with a sample size of 196 subjects, and another from a POCTEP project, with a sample size of 251 subjects. The MEG data were provided by the Hokuto Hospital in Obihiro, Japan, with a sample size of 188 subjects. The three databases included cognitively healthy elder subjects, patients with mild cognitive impairment, and patients with dementia due to AD. The interactions within- and between-frequency bands of the EEG and MEG signals were calculated using amplitude (AAC, *Amplitude-Amplitude Coupling*) and phase coupling algorithms (PPC, *Phase-Phase Coupling*). Subsequently, the following measures were used to characterize the functional neural network: *connectivity Strength* (CS), efficiency, and modularity.

The results obtained with CS showed that the disconnection syndrome, characteristic of AD, is fundamentally due to the contribution of the α and β frequency bands, while the δ and θ bands showed an increase in CS compared to controls. In addition, it was observed that the interactions within the same frequency band were higher than between different bands for the three groups of subjects: control subjects, patients with mild cognitive impairment due to AD, and patients with dementia due to AD. Cross-interactions between the band α and the bands β_1 , β_2 and γ decrease with the progress of the disease, which may be due to the fact that these bands are responsible for cognitive tasks who suffer alterations in AD. Cross-coupling of δ and θ , which are related to stress and brain disorders, with other bands were higher in AD patients in comparison with controls. The global values of CS, modularity, and efficiency were higher in AD patients than in controls. This can be associated with a greater influence of low frequency bands on connectivity. Patients with MCI obtained higher values of both connectivity and functional network parameters probably due to a compensatory effect of the brain. In the summary, the results obtained in the Final Degree Project suggest that the multilayer structure of the functional neural network generated using EEG and MEG signals is modified by AD and these alterations could be used to accurately understand the complex mechanisms involved in AD progression.

Keywords

Alzheimer's disease, amplitude coupling, connectivity, electroencephalography, magnetoen-

cephalography, mild cognitive impairment, multilayer, phase coupling.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. La enfermedad de Alzheimer	2
1.2. Procesado de señales biomédicas	2
1.3. Red neuronal funcional	2
1.4. Hipótesis y objetivos	3
1.5. Estructura del TFG	3
2. La enfermedad de Alzheimer	5
2.1. Epidemiología y etiología	6
2.2. Fases de la enfermedad	6
2.3. Diagnóstico y biomarcadores	7
3. Actividad neuronal	9
3.1. Introducción	10
3.2. Sistema neuronal	10
3.3. Neurofisiología	12
3.3.1. EEG	12
3.3.2. MEG	13
3.4. Ritmos cerebrales	13
3.5. Registros	14
3.5.1. EEG	14
3.5.2. MEG	15
3.6. Análisis comparativo: EEG y MEG	16
3.7. Análisis de EEG y MEG en la enfermedad de Alzheimer	16
4. Materiales y métodos	18
4.1. Bases de datos	19
4.1.1. Base de datos EEG del Hospital Universitario Río Hortega (HURH-BBDD)	19
4.1.2. Base de datos EEG del proyecto POCTEP (POCTEP-BBDD)	19
4.1.3. Base de datos MEG del hospital Hokuto (MEG-BBDD)	20
4.2. Preprocesado de señales	20
4.2.1. Señales EEG	20
4.2.2. Señales MEG	21
4.3. Reconstrucción de señales a nivel de fuente	21
4.4. Medidas de conectividad: acoplamiento cruzado de frecuencia	22
4.4.1. <i>Amplitude-amplitude coupling</i> (AAC)	22
4.4.2. <i>Phase-phase coupling</i> (PPC)	23
4.5. Redes complejas: múltiplex y multicapa	23

4.6. Implementación de la red	24
4.7. Parámetros de red	25
4.7.1. <i>Connectivity Strength</i>	25
4.7.2. Eficiencia	26
4.7.3. Modularidad	26
4.8. Métodos de análisis estadístico	26
5. Resultados	28
5.1. Introducción	29
5.2. Redes multicapa basadas en AAC	29
5.2.1. Análisis AAC	29
5.2.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia	31
5.2.3. Análisis global	31
5.2.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE	35
5.3. Redes multicapa basadas en PPC	38
5.3.1. Análisis PPC	38
5.3.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia	39
5.3.3. Análisis global	42
5.3.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE	44
6. Discusión	48
6.1. Introducción	49
6.2. Análisis de las redes multicapa	49
6.3. Limitaciones	51
7. Conclusiones y líneas futuras	52
7.1. Grado de consecución de los objetivos del TFG	53
7.2. Conclusiones y aportaciones	53
7.3. Líneas futuras de trabajo	54
Bibliografía	55

Índice de figuras

2.1. La interacción de los biomarcadores AT(N) y el estado cognitivo clasifica los sujetos según las etapas de la progresión de la EA. Imagen adaptada de Jack et al. (2018).	8
3.1. La estructura de una neurona. Imagen adaptada de Blaus (2013)	11
3.2. La estructura de una neurona del cerebro con las alteraciones (Trafton, 2019). . .	12
3.3. Los ritmos cerebrales. Imagen adaptada de Abhang et al. (2016).	14
3.4. Esquema de la localización de electrodos en un montaje de EEG (Siuly et al., 2016). 15	
3.5. Esquema de la localización de sensores en un casco MEG (Gross, 2019).	16
4.1. Tipos de redes funcionales. (a) Red multicapa; (b) red múltiplex (Newman, 2010). 24	
4.2. Pasos seguidos para la construcción de una red multicapa. La imagen (a) muestra la señal de un nodo que tras el filtrado (b) se divide en seis bandas de frecuencia. Posteriormente, se realiza el cálculo de las matrices de conectividad que representan (c) las capas de la red. En (d) se muestran las interacciones del mismo ROI entre diferentes capas de la red. Figura adaptada de las imágenes de Yu et al. (2017) y Guillon et al. (2017).	25
5.1. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en HURH-BBDD.	29
5.2. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en POCTEP-BBDD.	30
5.3. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en MEG-BBDD.	31
5.4. CS obtenida para todas las interacciones entre capas a partir de las matrices de conectividad AAC para cada base de datos.	32
5.5. CS obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	34
5.6. Eficiencia obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	36
5.7. Modularidad obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	36
5.8. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en HURH-BBDD.	37
5.9. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en POCTEP-BBDD.	37
5.10. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en MEG-BBDD.	38

5.11. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa PPC en HURH-BBDD.	39
5.12. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa PPC en POCTEP-BBDD.	40
5.13. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa PPC en MEG-BBDD.	40
5.14. CS obtenida para todas las interacciones entre capas a partir de las matrices de conectividad PPC para cada base de datos.	41
5.15. CS obtenida a partir de las matrices PPC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	43
5.16. Eficiencia obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	45
5.17. Modularidad obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.	45
5.18. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en HURH-BBDD.	46
5.19. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en POCTEP-BBDD.	46
5.20. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en MEG-BBDD.	47

Índice de tablas

4.1. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos HURH. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.	19
4.2. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos POCTEP. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.	20
4.3. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos MEG. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.	20
5.1. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para HURH-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	33
5.2. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para POCTEP-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	34
5.3. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para la MEG-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	35
5.4. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la HURH-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	42
5.5. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la POCTEP-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	43
5.6. <i>P</i> -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la MEG-BBDD. Con color rojo se identifican los <i>p</i> -valores < 0,05 y con azul los <i>p</i> -valores < 0,01.	44

Capítulo 1

Introducción

1.1. La enfermedad de Alzheimer	2
1.2. Procesado de señales biomédicas	2
1.3. Red neuronal funcional	2
1.4. Hipótesis y objetivos	3
1.5. Estructura del TFG	3

1.1. La enfermedad de Alzheimer

El cerebro y el sistema neuronal desempeñan un papel clave en el organismo humano controlando las funciones motora, cognitiva, sensorial y autónoma. El envejecimiento provoca cambios naturales tanto en el cerebro como en el sistema nervioso. Las neuronas empiezan a transmitir información más lentamente debido a su descomposición que, a su vez, causa la acumulación de los desechos y otras sustancias químicas como beta amiloide y la formación de placas neurofibrilares (Knopman et al., 2021). Estos cambios afectan a la pérdida de los reflejos, la sensibilidad, déficit de la memoria y la capacidad cognitiva. Aunque estos síntomas representan envejecimiento normal no siempre lo es, sino que las alteraciones más graves pueden ser ocasionadas por la demencia, cuya causa más común es la enfermedad de Alzheimer (EA) (Martínez et al., 2019).

La EA es un trastorno cerebral que causa problemas en la memoria, la capacidad de pensar y, en las últimas etapas de la enfermedad, interfiere en las actividades cotidianas. Las principales características de la EA son las acumulaciones anormales de proteínas y la pérdida de conexiones entre las neuronas. Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en el cumplimiento de criterios clínicos, cuando la demencia ya ha comenzado desarrollarse y la intervención farmacológica no modifica el curso evolutivo de la enfermedad (Valls-Pedret et al., 2010). Debido a la necesidad de tratamiento temprano, la detección precoz se ha convertido en uno de los principales focos de investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas (Valls-Pedret et al., 2010).

1.2. Procesado de señales biomédicas

La actividad eléctrica, química o mecánica que ocurre durante los eventos biológicos del organismo vivo produce señales que pueden ser medidas y analizadas. En consecuencia, las señales biomédicas o bioseñales contienen información que puede caracterizar los mecanismos fisiológicos subyacentes en un sistema biológico específico (Sánchez Morillo, 2008). Este enfoque puede suponer un cambio radical en la Medicina tanto en el área de diagnóstico como en la de tratamientos terapéuticos.

La comunicación entre las neuronas se produce a través de impulsos eléctricos y se recoge en un registro de electroencefalograma (EEG) o magnetoencefalograma (MEG), que permiten analizar de forma directa la actividad neuronal. Los primeros estudios realizados en este campo se enfocaron en la caracterización de las propiedades de la señal en sí (amplitud, fase, frecuencia, etc.) registradas tanto en personas sanas como en las que padecen algún tipo de trastorno cerebral. Este análisis ha permitido descubrir una serie de marcadores que aparecen en las señales de pacientes con EA: enlentecimiento de señales EEG, que se manifiestan por un incremento de las ondas lentas y una disminución de las ondas rápidas (delEtoile & Adeli, 2017). Posteriormente, se planteó el estudio del cerebro humano como una red neuronal funcional en la cual sus componentes, representadas por neuronas, interactúan para la realización de las diferentes funciones cognitivas (Vergara & Behrens, 2013).

1.3. Red neuronal funcional

Red neuronal es el término asociado al sistema que intenta imitar el funcionamiento del cerebro humano, donde las neuronas son los nodos de la red y las conexiones entre ellas son los enlaces. En este trabajo, vamos a analizar la conectividad funcional cerebral, utilizando la teoría de grafos, que describe cómo se coordinan diferentes regiones cerebrales durante una actividad y

proporciona información sobre la interacción funcional.

En la mayoría de los sistemas complejos del mundo real, las entidades elementales interactúan entre sí en múltiples tipos de relaciones. Por lo tanto, una red se puede considerar como un conjunto de subsistemas representados por capas asociadas a un tipo de relación entre entidades. La eficiencia de funcionamiento del sistema depende no solo de la estructura general sino también de cada capa específica (Yu et al., 2017). Las alteraciones en la transferencia de información entre nodos pueden ser uno de los aspectos característicos de deterioro. En la red multicapa, cada capa consiste en conjuntos de nodos que interactúan tanto con nodos dentro de la misma capa como con nodos en otras capas. Las señales M/EEG utilizadas en este trabajo se registraron a través de electrodos, posteriormente se aplicó un preprocesado de las señales y se proyectaron en 68 regiones cerebrales. Por lo tanto, cada nodo de la red multicapa construida representa una región cerebral mientras los enlaces simbolizan conexiones funcionales. Por otro lado, cada capa está asociada a una de las seis bandas típicas de frecuencia de las señales que se encargan de las tareas específicas (i.e., delta, zeta, alfa, beta-1, beta-2 y gamma).

1.4. Hipótesis y objetivos

La EA causa problemas de memoria que se deben a la muerte de neuronas y alteraciones en las sinapsis. Las alteraciones a nivel biológico afectan a los parámetros de la red neuronal funcional. La hipótesis propuesta en este Trabajo de Fin de Grado(TFG) es que **la EA provoca alteraciones en la red neuronal que pueden ser analizadas mediante un análisis de la red multicapa.**

El objetivo principal es, por tanto, **la caracterización de la interacción entre diferentes regiones cerebrales en tres grupos de sujetos: controles, pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con EA.** Para alcanzar este objetivo hay que cumplir los siguientes objetivos específicos:

- Familiarización con los aspectos biológicos de la estructura cerebral y neuronal y el estudio de estos a través de las técnicas EEG y MEG.
- Familiarización con la EA y sus etapas.
- Búsqueda de información sobre herramientas para la caracterización de conexiones en la red y su evaluación: tipos de acoplamiento, matrices de conectividad y parámetros de red.
- Adquirir y aplicar conocimientos de programación en MATLAB para el análisis de señales y redes.
- Estudio de las bases de datos tanto a nivel sociodemográfico como neuropatológico.
- Implementación y evaluación de las redes multicapa utilizando MATLAB.
- Interpretación de los resultados obtenidos para las dos técnicas de acoplamiento utilizadas y para las tres bases de datos. Comparación con los estudios previos a este trabajo. Extracción de conclusiones y planteamiento de líneas futuras de trabajo.

1.5. Estructura del TFG

Este apartado presenta una breve descripción del contenido del TFG y de su estructura:

- **Capítulo 1. Introducción.** Este capítulo presenta una breve descripción del TFG.
- **Capítulo 2. La enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se describe la EA desde punto de vista epidemiológico y etiológico. Además, se describen los métodos de diagnóstico actuales y los aspectos asociados a las fases de la EA.
- **Capítulo 3. Actividad neuronal.** En el capítulo 3 se analizan los campos eléctricos y magnéticos de origen biológico y cómo se generan a nivel neuronal. Posteriormente, se presenta información sobre los dispositivos que registran la actividad cerebral y se describen las características de las señales neuronales. Por último, se discute el uso actual de las técnicas EEG y MEG en el diagnóstico.
- **Capítulo 4. Materiales y métodos.** Este capítulo contiene la información sobre las bases de datos utilizadas para este trabajo. Además, se explica el procedimiento de pre-procesado de señales aplicado para la eliminación de artefactos y para la reconstrucción de la señal a nivel de fuente. Se describe el concepto de las redes neuronales funcionales (redes múltiplex y multicapa), los parámetros de red y las técnicas para caracterización de interacciones entre diferentes regiones cerebrales.
- **Capítulo 5. Resultados.** En el capítulo 5 se presentan los resultados obtenidos para cada una de las tres bases de datos y para cada métrica de acoplamiento. Se calculan varios parámetros de red y se estudian dichos parámetros tanto a nivel global como a nivel más detallado (considerando relación entre bandas de frecuencia).
- **Capítulo 6. Discusión.** En este capítulo se interpretan y se explican los resultados mostrados en el capítulo anterior y se comparan con los resultados obtenidos en artículos previos.
- **Capítulo 7. Conclusiones y líneas futuras.** En el último capítulo se expone el grado de consecución de los objetivos planteados en el capítulo 1 y se enumeran las principales conclusiones extraídas a lo largo del TFG. Posteriormente, se proponen posibles líneas futuras.

Capítulo 2

La enfermedad de Alzheimer

2.1. Epidemiología y etiología	6
2.2. Fases de la enfermedad	6
2.3. Diagnóstico y biomarcadores	7

2.1. Epidemiología y etiología

Debido al aumento de la esperanza de vida se ha incrementado también la prevalencia de la demencia en el mundo (Knopman et al., 2021). En 2020 se registraron 50 millones de casos de demencia y esta cifra se va duplicando cada 20 años, pudiendo llegar a 152 millones en 2050 (Guerchet et al., 2020). En los países desarrollados, la demencia se está convirtiendo en el tercer problema de salud mundial, después de los accidentes cardiovasculares y el cáncer, formando un bloque de trascendental interés sociosanitario y socioeconómico (Núñez et al., 2020). El principal tipo de demencia es la EA, la cual puede ser causada por patologías neurodegenerativas o cerebrovasculares y cuyo síntoma más temprano, pronunciado y conocido es el déficit de memoria (Niu et al., 2017; Romano et al., 2007). La EA suele diagnosticarse a las personas mayores de 65 años con una prevalencia del 3-7 % que aumenta de forma consistente en grupos de mayor edad; sólo el 10 % de los casos aparece en sujetos de edad inferior (García Meilán & Criado Gutiérrez, 2017; Martínez et al., 2019). La esperanza de vida de los pacientes con diagnóstico de EA es de 3-11 años, siendo el promedio 5 años (Berrú & Pillajo-Sánchez, 2018; Martínez et al., 2019). El síntoma más común y pronunciado de la presencia de la EA es la aparición de dificultades con la memoria, aunque a medida que avanza la enfermedad se muestran problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales (Romano et al., 2007).

Durante los últimos años se han investigado varios factores de riesgo de la EA, siendo la edad el más significativo. Un mayor nivel educativo en temprana edad (antes de los 45 años) puede servir como un factor protector contra la demencia, gracias a que permite una mayor capacidad para resistir las consecuencias de las enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares (Knopman et al., 2021). En menos del 10 % de los casos, la EA puede ser hereditaria por lo que la genética puede considerarse como uno de los factores de riesgo, aunque no considerarse como una causa. La duración y la gravedad de la diabetes, la contaminación del aire y el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de demencia, promoviendo los cambios cerebrales y cardiovasculares (Livingston et al., 2020). El estudio de Baumgart et al. (2015) afirma que hay una relación evidente entre la disminución del riesgo de demencia y el control de los factores de riesgo tales como factores vasculares (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y obesidad), realización de ejercicio físico regular, seguimiento de una dieta sana y mantenimiento de una buena actividad cognitiva a lo largo de la vida (Martínez et al., 2019).

2.2. Fases de la enfermedad

La gravedad del empeoramiento cognitivo varía para cada paciente. El DCL se refiere a la etapa sintomática más temprana del deterioro cognitivo en la que un solo dominio cognitivo o, posiblemente, varios dominios cognitivos se ven afectados al menos en un grado leve, mientras que las capacidades funcionales están relativamente conservadas. En general la prevalencia del DCL es el doble que la EA (Knopman et al., 2021). El DCL está caracterizado por la aparición de una serie de déficits cognitivos distinguibles del envejecimiento normal, pero que no cumplen por completo los criterios de EA (Poza Crespo, 2008). El DCL presenta una pérdida de capacidades cognitivas que impide el desempeño de las actividades habituales. Las personas que padecen DCL tienen alto riesgo de que se puede transformar en EA, cada año alrededor de 15 % de personas con DCL pasan a EA y sólo 1-2 % de EA se detecta sin DCL previo (Donoso, 2003). Las personas que se encuentran en la etapa de DCL muestran algunos de siguientes síntomas: pérdida de memoria de eventos recientes; dificultad para resolver problemas, tareas complejas y juicios sólidos; cambios de personalidad; dificultad para organizar y expresar pensamientos; perderse o extraviar

pertenencias (Donoso, 2003).

Por el contrario, la demencia se define como un deterioro cognitivo de magnitud suficiente para afectar a la independencia y a la vida diaria. La EA presenta varias alteraciones neuropsicológicas, las cuales reciben nombre de triple A: afasia, apraxia y agnosia. Con la afasia podemos observar deterioro en funciones de comunicación, lectura y escritura. La apraxia determina la dificultad ideomotora e ideacional, así como problemas en vestirse. Por último, alteraciones perceptiva y espacial se producen con la agnosia (Romano et al., 2007). Aparte de esta triple A, el deterioro más destacado está relacionado con la memoria. En pacientes con EA se observa un deterioro en la memoria reciente, remota, inmediata, verbal, visual, episódica y semántica. Todos estos síntomas no aparecen instantáneamente, sino que aparecen conforme evoluciona la enfermedad (Romano et al., 2007).

2.3. Diagnóstico y biomarcadores

En la práctica clínica, la EA se diagnostica en base a un estudio completo de la historia clínica del paciente, junto con pruebas físicas, psiquiátricas y neurológicas, que son complementadas con una serie de pruebas neuropsicológicas (Custodio et al., 2019). Uno de ellos es *Mini-Mental State Examination* (MMSE), una prueba estándar para el diagnóstico. El MMSE evalúa una variedad de dominios cognitivos, que incluyen la orientación, la memoria, el lenguaje, la atención y el cálculo, y la capacidad de seguir comandos verbales y escritos simples (Ansari et al., 2010). El MMSE se suele utilizar como prueba breve en clínicas y como instrumento de investigación para evaluar la eficacia del tratamiento en la demencia y, en particular, en la EA. La puntuación máxima es 30, y se ha establecido que una puntuación límite de 24 es un rango normal; los pacientes que obtienen una puntuación entre 0 y 23 se clasifican como sujetos con demencia (Ansari et al., 2010). Además, uno de los criterios es la ausencia de evidencia de otras enfermedades cerebrales (Custodio et al., 2019).

En la actualidad se utilizan diferentes técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de la EA: resonancia nuclear magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET) y morfometría basada en voxel (VBM). La disminución de volumen o densidad de materia gris o su pérdida se puede identificar a través de la prueba VBM, mientras que PET registra alteraciones metabólicas. Además, para el estudio de la cantidad de proteína tau y beta-amiloide en las placas amiloides y ovillos neurofibrilares se utiliza muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Lanfranco G et al., 2012).

Recientes estudios han demostrado que el diagnóstico clínico en la cuarta parte de los casos ha sido erróneo (Menéndez González et al., 2017). En abril de 2018, el *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) ha propuesto unos nuevos criterios para el diagnóstico de la EA en función de la presencia de biomarcadores y no de los síntomas clínicos, que en estudios hospitalarios se enfocan en el diagnóstico diferencial para descartar otros trastornos (Custodio et al., 2019). Los biomarcadores son definidos como parámetros que permiten evaluar en un sujeto vivo alguna característica de la fisiopatología de la enfermedad (Mendez et al., 2019). Basándose en la naturaleza del proceso patológico se ha definido el esquema AT(N) que reconoce tres grupos generales de biomarcadores: beta-amiloide (A), tau (T) y neurodegeneración (N) (Jack et al., 2018). Los biomarcadores de un paciente se analizan a través de algunas pruebas como MRI, PET y LCT (Rossini et al., 2020). En la figura 2.1 está representado el esquema de los estados cognitivos sindrómicos (control, DCL y EA) junto con la clasificación numérica de seis etapas de biomarcadores en forma de diagrama de Venn. Podemos observar que un mayor número de AT(N) indica

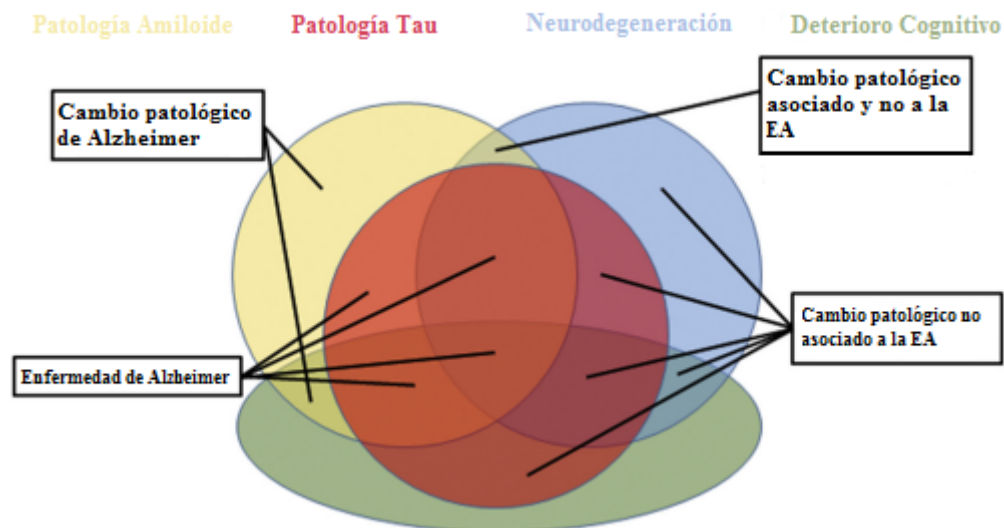


Figura 2.1. La interacción de los biomarcadores AT(N) y el estado cognitivo clasifica los sujetos según las etapas de la progresión de la EA. Imagen adaptada de Jack et al. (2018).

un mayor riesgo de deterioro cognitivo a corto plazo, y la etapa cognitiva proporciona información independiente adicional sobre el riesgo de deterioro cognitivo futuro (Jack et al., 2018).

Capítulo 3

Actividad neuronal

3.1. Introducción	10
3.2. Sistema neuronal	10
3.3. Neurofisiología	12
3.3.1. EEG	12
3.3.2. MEG	13
3.4. Ritmos cerebrales	13
3.5. Registros	14
3.5.1. EEG	14
3.5.2. MEG	15
3.6. Análisis comparativo: EEG y MEG	16
3.7. Análisis de EEG y MEG en la enfermedad de Alzheimer	16

3.1. Introducción

Una mejor comprensión de los cambios neurofisiológicos en las enfermedades neurodegenerativas podría guiar el diagnóstico diferencial y temprano, y permitiría sugerir nuevas formas de monitorización de la respuesta a los tratamientos (Stam, 2010). Actualmente, el registro de la actividad cerebral se realiza a través de varios métodos: PET, tomografía axial computarizada, MRI y técnicas neurofisiológicas. Dentro de estas últimas se destacan 2 modalidades: EEG y MEG. El EEG registra los campos eléctricos cerebrales, mientras que el MEG registra los campos magnéticos cerebrales. El EEG y el MEG son metodologías muy cercanas, ya que las principales fuentes de ambos tipos de señales son esencialmente las mismas: corrientes iónicas generadas por procesos bioquímicos a nivel celular (da Silva, 2013). El registro del campo magnético del cerebro es mucho más difícil debido a su baja intensidad del campo en comparación con los campos magnéticos del entorno. El registro de los campos magnéticos del cerebro se hizo posible gracias a una combinación de técnicas avanzadas y fue descrito por primera vez por David Cohen del Instituto de Tecnología de Massachusetts en 1968 (Stam, 2010). En este trabajo se aplicaron ambos métodos de registro para comparar sus resultados con el fin de obtener información más precisa.

3.2. Sistema neuronal

El funcionamiento de nuestro cerebro se lleva a cabo gracias a células individuales, una de las cuales es la neurona. La neurona contiene diferentes partes, como se puede observar en la figura 3.1 (Haines & Mihailoff, 2018):

- **Cuerpo celular o soma.** Es el núcleo de la célula que se encarga de la mayor parte de los procesos vitales.
- **Dendritas.** Son unas prolongaciones ramificadas de cuerpo neuronal que se dedican principalmente a la recepción de información de otras neuronas. Las dendritas se conectan con otras neuronas a través de sinapsis.
- **Axón.** Es una estructura nerviosa que actúa como canal para propagar impulsos nerviosos, que transportan la información, a otras neuronas.

El cerebro de un adulto contiene alrededor de 100 billones de neuronas, que tienen capacidad de conexión múltiple entre sí, formando una red de 100 trillones de conexiones, a la que científicos han puesto el nombre de “bosque de neuronas”. Las señales que pasan por el bosque de neuronas forman la base de los recuerdos, los pensamientos y los sentimientos que se representan en forma de carga eléctrica (Asociación de Alzheimer, 2022). Como se ha mencionado anteriormente, estas señales pasan de una neurona a otra a través de las sinapsis. Cuando una carga eléctrica llega a la interfaz entre dos neuronas, puede provocar la transmisión de minúsculos impulsos químicos llamados neuroreguladores, que desencadenan la sinapsis y generan, a su vez, la transmisión del impulso eléctrico a otras neuronas (Asociación de Alzheimer, 2022).

Con el tiempo, nuestras experiencias crean modelos de caminos representados por sinapsis. Con cada repetición de una tarea específica las sinapsis se refuerzan y se generan más conexiones. Durante la vida caminos neuronales pueden sufrir cambios debido a nuevas experiencias o a la adquisición de nuevas habilidades. También los cambios pueden estar provocados por demencia u otros trastornos que perturben las neuronas y conexiones entre ellas (Serrano-Pozo et al., 2011). En el cerebro de las personas que padecen la EA se observa una pérdida significativa de neuronas y sinapsis comparando con el cerebro sano (Asociación de Alzheimer, 2022). Esto puede ser

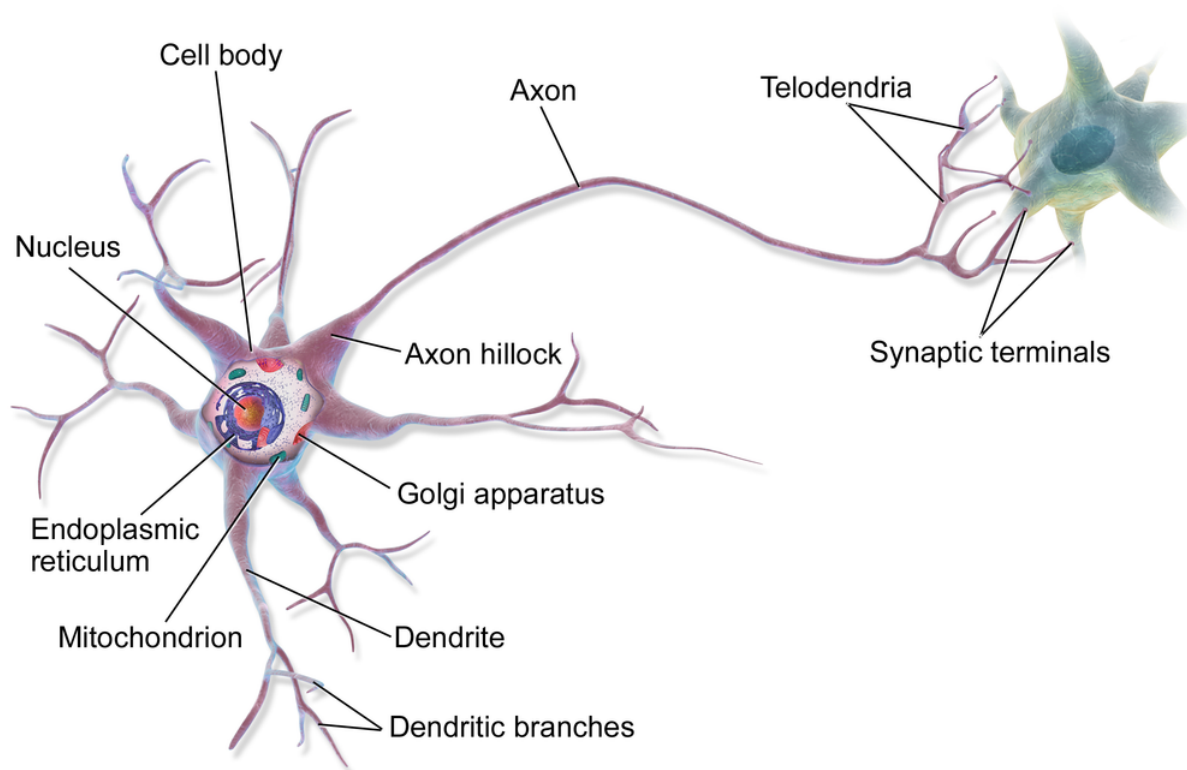


Figura 3.1. La estructura de una neurona. Imagen adaptada de Blaus (2013)

provocado por la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Dichas aglomeraciones se presentan en el tejido cerebral de tres formas (von Bernhardi, 2005):

- **Ovillos neurofibrilares** son fragmentos enrollados de proteína dentro de las neuronas que las obstruyen.
- **Placas neuríticas** son aglomeraciones anormales de células nerviosas muertas y que están muriendo, otras células cerebrales y proteínas.
- **Placas seniles** son áreas donde se han acumulado productos de neuronas muertas alrededor de proteínas.

Las placas se forman cuando las proteínas beta-amiloides se agrupan y provocan bloqueo de transmisión de señales a través de la sinapsis (Serrano-Pozo et al., 2011). Por otro parte, las neuronas dañadas y muertas forman marañas, las cuales están hechas de fibras retorcidas de proteína tau. Las marañas destruyen el sistema de transporte dentro de la célula inhibiendo la transmisión de elementos nutritivos y otros suministros dentro de las células, lo que conlleva su muerte (Serrano-Pozo et al., 2011).

Aunque tanto placas como ovillos aparecen en cierto grado en todos los cerebros con la edad, su presencia excesiva en el cerebro de pacientes condiciona un deterioro progresivo e invariable de sus habilidades cognitivas. En la figura 3.2 se presenta la estructura de una neurona de un paciente con demencia. Con el progreso de la enfermedad, las placas y los ovillos tienden a propagarse primero por el hipocampo, después atacan a la corteza cerebral y, por último, el tronco encefálico (Asociación de Alzheimer, 2022; Martínez et al., 2019). Investigaciones en este campo fue

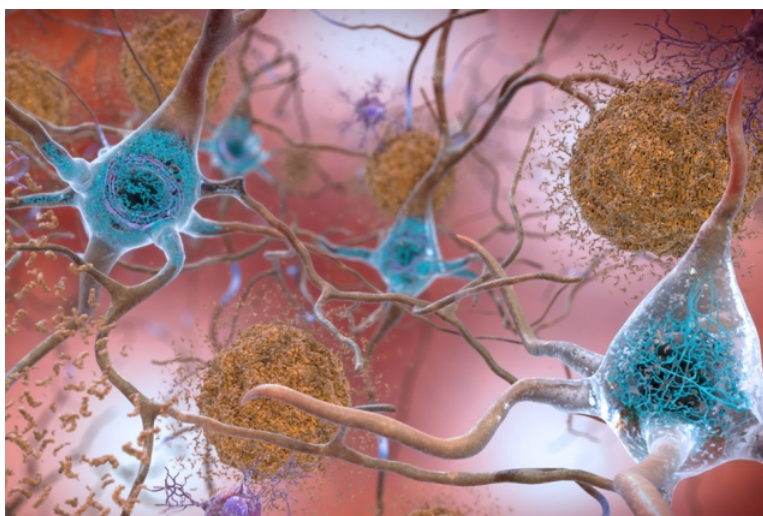


Figura 3.2. La estructura de una neurona del cerebro con las alteraciones (Trafton, 2019).

descubrieron que el depósito anormal de proteína amiloide se presenta hasta 20 años antes, y la degeneración neurofibrilar hasta 10 años antes, de que aparezca la sintomatología clínica típica de pérdida de memoria (Mendez et al., 2019).

3.3. Neurofisiología

La neurofisiología es una disciplina médica que se encarga del análisis funcional de la actividad bioeléctrica del sistema nervioso mediante la utilización de técnicas basadas en el registro de la actividad eléctrica o magnética (Morales & Artieda, 2009).

3.3.1. EEG

EEG es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra la actividad neuronal desde la superficie del cuero cabelludo (Abhang et al., 2016). El registro del campo eléctrico del cerebro es relativamente simple y se ha utilizado ampliamente en estudios científicos y en la práctica clínica desde su primera descripción en humanos en 1929 por Hans Berger (Stam, 2010). Los campos que se registran con el EEG son el resultado de señales electroquímicas que se transmiten de una neurona a otra a través de sinapsis (Cohen, 2017). La señal producida por una única neurona es casi indetectable, ya que produce un potencial extremadamente pequeño (Cohen, 2017). Por tanto, una de las condiciones para poder registrarlas es la generación simultánea de estas señales por una cantidad de neuronas de tamaño suficiente, de forma que sus campos eléctricos se sumen y puedan ser registrados a distancia, desde el exterior de la cabeza (da Silva, 2013). El campo generado por la actividad postsináptica de un conjunto de neuronas activado sincrónicamente, denominado el campo abierto, tendrá tanto componentes tangenciales como radiales, que se registran con el EEG (Poza Crespo, 2008). El campo abierto tiende a anular las componentes tangenciales y sumar las radiales, por lo que puede detectarse a cierta distancia de las fuentes neuronales (da Silva, 2013). Los datos registrados proporcionan información sobre la actividad cerebral en un instante. Gracias a esta información se puede diagnosticar y tratar enfermedades.

3.3.2. MEG

MEG, al igual que EEG, es una técnica neurofisiológica no-invasiva que mide los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro (Poza Crespo, 2008). El registro a través de MEG se desarrolló a finales de la década de 1960 y su primer prototipo registró los campos magnéticos que se originaban en el cerebro con un solo sensor. La transmisión de señales electroquímicas entre neuronas que produce el campo eléctrico también genera los potenciales postsinápticos que dan lugar a la señal MEG (Gross, 2019). La variación en un campo eléctrico induce un campo magnético y la variación en un campo magnético induce un campo eléctrico, por lo que estas dos medidas están muy relacionadas (Stam, 2010). La liberación de neurotransmisores presinápticos conduce a corrientes postsinápticas, que provocan cambios en el potencial de campo local (LFP, *Local Field Potential*) en la dendrita y en el soma de la neurona. Esto da como resultado una corriente intracelular junto con una corriente extracelular en la dirección opuesta. Cuando estas corrientes eléctricas fluyen simultáneamente a través de las neuronas vecinas se generan los campos magnéticos, que en conjunto producen la intensidad de campo detectable por los sensores MEG y que puede registrarse en el cuero cabelludo (Gross, 2019). A diferencia del EEG, MEG es capaz de registrar también las componentes tangenciales del campo (Poza Crespo, 2008).

3.4. Ritmos cerebrales

Una señal eléctrica está compuesta por oscilaciones, conocidas como ritmos cerebrales, y que representan actividad cerebral separada en distintos rangos de frecuencia (Cohen, 2017). La amplitud y frecuencia de las señales varía dependiendo del proceso perceptivo, cognitivo o motor en las que están involucradas (Jafari et al., 2020). De acuerdo con la frecuencia a la que se transmiten las señales cerebrales, nos encontramos con varios tipos de oscilaciones neuronales (Jafari et al., 2020; Siuly et al., 2016):

- **Ritmos Delta** (δ): son las señales con la amplitud más alta, entre 100 y 200 μ V, y la frecuencia más lenta. Se encuentran en el rango de 0,5 a 4 Hz. Se asocian principalmente con el sueño profundo, trastornos cerebrales graves y el estado de vigilia.
- **Ritmos Zeta** (θ): las ondas zeta poseen una frecuencia entre 4 y 8 Hz con una amplitud generalmente superior a 20 μ V. Los ritmos zeta se relacionan con estrés emocional, especialmente la frustración o decepción y el material inconsciente, la inspiración creativa y la meditación profunda.
- **Ritmos Alfa** (α): pertenecen al rango de frecuencias de 8 a 13 Hz, con una amplitud de 30 a 50 μ V. Estas señales aparecen principalmente en las regiones posteriores de la cabeza (lóbulo occipital) cuando el sujeto tiene los ojos cerrados o se encuentra en estado de relajación. Suelen asociarse a la intensa actividad mental, estrés y tensión. Dentro de este rango de frecuencia se encuentra la actividad mu (μ) que se registra en las áreas sensoriomotoras y se utiliza en aplicaciones de *Brain Computer Interface* (BCI).
- **Ritmos Beta** (β): se encuentran en el rango de frecuencia de 13 a 30 Hz. Las ondas presentan baja amplitud, entre 20 y 30 μ V, y frecuencias variables simétricamente a ambos lados en el área frontal. Estas ondas son características de la concentración y la atención activa.
- **Ritmos Gamma** (γ): constan de señales con mayor frecuencia, a partir de los 30Hz. Por otro lado, son las ondas que presentan menor amplitud, entre 10 y 20 μ V. Estas señales están asociadas a diversas funciones cognitivas y motoras.

En la figura 3.3 se muestran ondas acorde las bandas de frecuencia a que pertenecen.

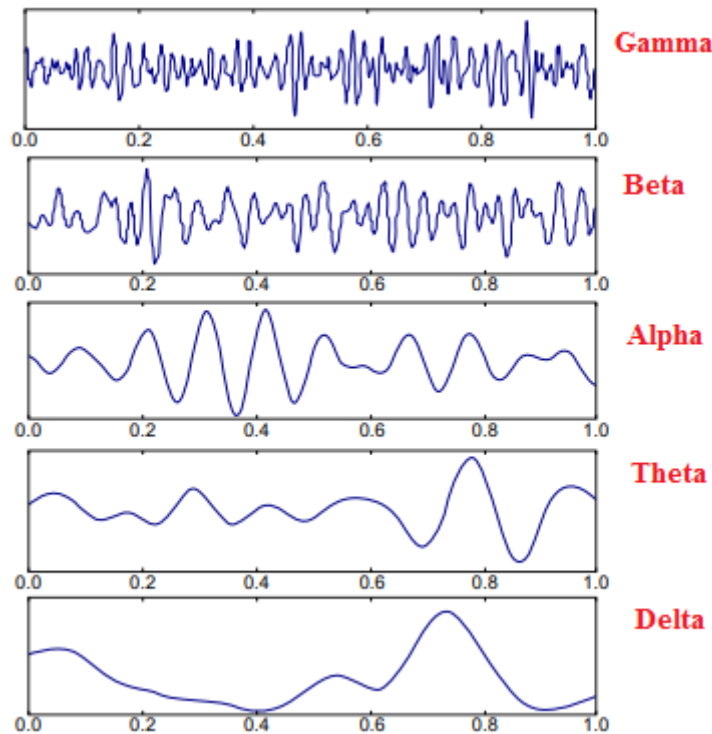


Figura 3.3. Los ritmos cerebrales. Imagen adaptada de Abhang et al. (2016).

3.5. Registros

El procedimiento gracias al cual se obtiene la señal electromagnética generada por el cerebro ha recibido nombre de registro EEG/MEG, dependiendo de qué campo se está detectando. Para la captación de estas señales se colocan una serie de electrodos sobre el cuero cabelludo (Song et al., 2015). El almacenamiento de señales, la recuperación, el procesamiento y la visualización se encuentran entre las capacidades de los sistemas digitales empleados. Las máquinas EEG y MEG desarrolladas se diferencian en función de las características, el rendimiento y el coste (Abhang et al., 2016).

3.5.1. EEG

En el caso de EEG, se colocan electrodos en diferentes zonas del cuero cabelludo. El registro temporal se realiza a través de un convertidor analógico/digital ajustando la frecuencia de muestreo adecuada (Song et al., 2015). Cada electrodo está conectado a un amplificador puesto que las cargas eléctricas detectadas son muy pequeñas (Siuly et al., 2016). La cuestión crucial en la implementación de sistema EEG es el número de electrodos empleados. Un mayor número de los electrodos mejora la resolución espacial, pero a la vez incrementa la carga computacional del procesado y el coste asociado (Song et al., 2015). Además, hay que tener en cuenta que la subestimación del número de electrodos conlleva que la localización fuentes esté sesgada por la falta de sensores. Por otro lado, la sobreestimación introduce fuentes espurias (Michel & Brunet, 2019). Otro punto a destacar es la colocación de los electrodos debido a que diferentes lóbulos de la corteza cerebral son responsables de procesar diferentes tipos de actividades (Siuly et al., 2016). El método más popular, y utilizado en el registro de señales analizadas en este TFG, es el sistema internacional 10-20, cuyo esquema se puede observar en la figura 3.4. El 10 o el 20 % representan

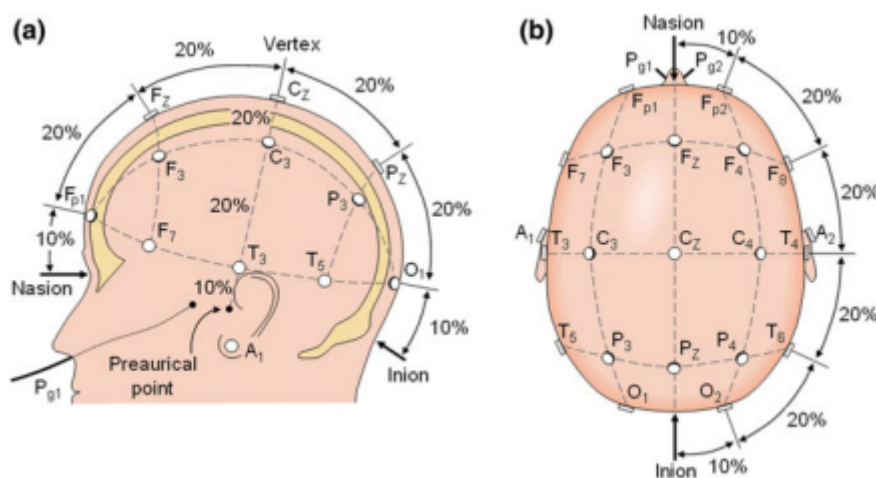


Figura 3.4. Esquema de la localización de electrodos en un montaje de EEG (Siuly et al., 2016).

el porcentaje de la distancia total de adelante hacia atrás del cráneo que se ajusta entre los electrodos vecinos o el porcentaje de la distancia total de derecha a izquierda (Kulkarni & Bairagi, 2018). La medición de distancia se realiza utilizando dos puntos de referencia anatómica: nasion, punto entre la frente y la nariz a la altura de ojos, e inion, ubicado en la parte posterior de la cabeza (Siuly et al., 2016). Cada electrodo tiene como identificador asociado una letra, que especifica la zona en la que se encuentra el sensor, y un subíndice que indica la zona de hemisferio siendo z la zona central, un número par el lado izquierdo y un número impar el lado derecho. Las letras Fp, F, T, C, P, O y A significan frontopolar, frontal, temporal, central, parietal, occipital y auricular, respectivamente. Dado que una señal de EEG representa una diferencia entre los voltajes en dos electrodos, la visualización del EEG para la máquina de lectura de EEG se puede configurar de varias maneras. Para el montaje bipolar un par de electrodos adyacentes forman un canal que representa la diferencia de estos. El montaje referencial implica el uso de los electrodos de algún punto eléctricamente inactivo, como las orejas o el mentón, de manera que cada canal representa la diferencia entre un determinado electrodo y un electrodo de referencia (Siuly et al., 2016).

3.5.2. MEG

El registro de los campos magnéticos es mucho más complejo que el de los campos eléctricos, debido a la baja intensidad de estos en comparación con el campo magnético terrestre que nos rodea (Stam, 2010). Las inducciones magnéticas producidas por las corrientes neuronales son muy débiles, aproximadamente de 10 a 100 millones de veces más pequeñas que el campo magnético estático de la Tierra. Esto impone la necesidad de tecnología con extrema sensibilidad de detección. Debido a esto, el sistema de registro MEG se ve desafiado por muchas fuentes de interferencias electromagnéticas que puede provocar incertidumbre en los registros (Baillet, 2017). La influencia de estas interferencias se puede reducir combinando magnetómetros para enfatizar las señales cerebrales con respecto al ruido ambiental. Se considera que la mejor solución para este problema es la instalación de una sala de blindaje magnético para albergar el sistema MEG (Baillet, 2017). En consecuencia, la complejidad de los equipos de registros MEG es mucho mayor que EEG, lo que supone a su vez un mayor coste.

El registro de la actividad neuronal, al igual que en el EEG, se realiza a través de electrodos, si bien MEG cuenta con hasta 300 sensores que cubren todo el cuero cabelludo y que registran si-

multáneamente toda la actividad magnética de la cabeza (Gross, 2019). En la figura 3.5 se muestra un ejemplo de este montaje. Para este TFG se han analizado las señales registradas con un MEG de 160 sensores. A diferencia de EEG, MEG apenas se ve afectado por las estructuras de la cabeza y no requiere un sensor de referencia. Por lo tanto, MEG puede reflejar de manera más precisa de la actividad cerebral en curso (Stam, 2010).

3.6. Análisis comparativo: EEG y MEG

Las dos técnicas de registro permiten realizar estudios sobre la actividad neuronal y su variación debido a las enfermedades que afectan al sistema nervioso central. Ambas técnicas presentan las ventajas de la medición directa y una alta resolución temporal, que está limitada por la frecuencia de muestreo. (Gross, 2019). El bajo coste y la sencillez del EEG permite su aplicación simple en los diagnósticos clínicos y en la investigación. A pesar de las ventajas mencionadas, el EEG presenta unos cuantos inconvenientes. Primero, la señal registrada se ve atenuada por las diferentes conductividades de los tejidos de la cabeza, por lo que los electrodos no captan la información con la precisión deseada. Segundo, la resolución espacial depende del número de sensores. Actualmente, se suele utilizar pocos sensores, en torno a 20, por lo que la resolución es baja (Antonakakis et al., 2019; Song et al., 2015). Además, el EEG muestra una baja relación señal a ruido (SNR), ya que los sensores deben estar alimentados, y para el registro se utiliza un electrodo de referencia, cuya elección puede afectar a la amplitud de la señal. En comparación con las señales EEG, las señales MEG proporcionan mejor resolución temporal y espacial. Asimismo, las mediciones del campo magnético no requieren el uso de un electrodo de referencia y el campo magnético apenas se ve afectado por los efectos de conducción puesto que permeabilidad magnética es igual a la del aire (Poza Crespo, 2008; Stam, 2010). Sin embargo, los sistemas MEG son bastante caros y no son portables.

3.7. Análisis de EEG y MEG en la enfermedad de Alzheimer

Los marcadores disponibles en la actualidad, incluyendo MRI, PET y el LCR, tienen un coste elevado, con poca disponibilidad en los centros de salud y siendo relativamente invasivos. La disponibilidad y no-invasividad de EEG hace que esta técnica sea una candidata ideal para el se-

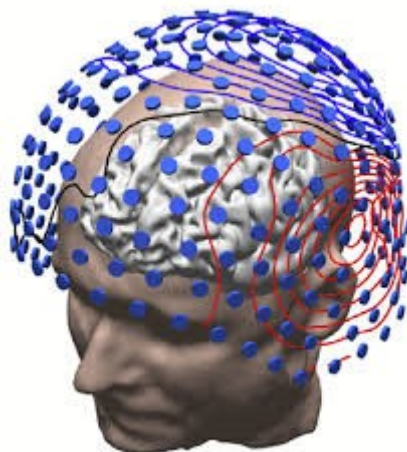


Figura 3.5. Esquema de la localización de sensores en un casco MEG (Gross, 2019).

guimiento de las fases prodrómicas de las enfermedades en entornos clínicos, en combinación con otros marcadores (Rossini et al., 2020). En las últimas dos décadas, se ha generado una cantidad considerable de evidencia experimental que respalda la idea de que las señales M/EEG pueden proporcionar información relevante sobre los procesos cerebrales dinámicos responsables de funciones cognitivas específicas (da Silva, 2013).

Los estudios de las señales M/EEG han mostrado unos patrones característicos para los pacientes con EA. Se ha observado una ralentización de las señales y una disminución de la frecuencia media, debido al incremento de la potencia en bajas frecuencias (bandas delta y zeta) y disminución en las altas (bandas alfa y beta) (Dauwels et al., 2010; Jeong, 2004). Los resultados del estudio comparativo realizado por Duan et al. (2020) muestran que la mayor diferencia entre sujetos con DCL y control está en las bandas zeta y alfa, mientras las diferencias entre DCL y EA se observan únicamente en la banda alfa. A medida que progresa la enfermedad, se ha detectado que las primeras alteraciones aparecen en las bandas zeta y beta; posteriormente, se ha observado la disminución en la actividad alfa y, por último, aumento de la potencia en la banda delta (Kulkarni & Bairagi, 2018)]. La ralentización en las frecuencias mencionadas no se distribuye uniformemente. Combinando los estudios previos, Mandal et al. (2018) y Engels et al. (2017) han sugerido que las regiones más frecuentemente afectadas son las zonas parietal, temporal y occipital. Además, Song et al. (2014) observó cambios en la activación cerebral del área prefrontal en la etapa temprana de la EA. Otro aspecto que destacar es la complejidad de la señal. En comparación con los sujetos sanos, las señales de los pacientes con EA muestran una menor complejidad y son más predecibles, específicamente en las regiones parietal izquierda, frontal derecha, temporal y occipital (Kulkarni & Bairagi, 2018). Algunos estudios sugieren que la disminución de complejidad en la EA puede relacionarse con las alteraciones en el espectro debido a la pérdida neuronal y el efecto de desconexión (Jeong, 2004; Stam, 2005). Por otro lado, en los estudios de sincronización realizados se han encontrado alteraciones significativas en sincronización en distintos rangos frecuenciales. En este sentido, Stam (2005) observó una disminución del nivel medio de sincronización de EEG en pacientes con EA en las bandas alfa y beta. Esto se asocia con la pérdida de conexiones entre células, por lo que la EA se conoce como un síndrome de desconexión (Sun et al., 2020). Además, Jafari et al. (2020) observó que a la vez que se aumenta longitud de camino se disminuye el coeficiente de agrupación presentando una red menos eficiente y más aleatoria para pacientes con EA. Núñez et al. (2021) realizó estudio sobre la activación dinámica de patrones cerebrales (meta-estados). Observó que se pierde parcialmente la estructura de meta-estados en DCL y EA, por lo que la EA se puede asociar con alteraciones en el cambio de meta-estados y degradación de la flexibilidad cerebral dinámica. Los puntos mencionados hasta ahora pueden considerarse como biomarcadores potenciales para la detección de los estados precoz de la EA.

Capítulo 4

Materiales y métodos

4.1.	Bases de datos	19
4.1.1.	Base de datos EEG del Hospital Universitario Río Hortega (HURH-BBDD)	19
4.1.2.	Base de datos EEG del proyecto POCTEP (POCTEP-BBDD)	19
4.1.3.	Base de datos MEG del hospital Hokuto (MEG-BBDD)	20
4.2.	Preprocesado de señales	20
4.2.1.	Señales EEG	20
4.2.2.	Señales MEG	21
4.3.	Reconstrucción de señales a nivel de fuente	21
4.4.	Medidas de conectividad: acoplamiento cruzado de frecuencia	22
4.4.1.	<i>Amplitude-amplitude coupling</i> (AAC)	22
4.4.2.	<i>Phase-phase coupling</i> (PPC)	23
4.5.	Redes complejas: múltiplex y multicapa	23
4.6.	Implementación de la red	24
4.7.	Parámetros de red	25
4.7.1.	<i>Connectivity Strength</i>	25
4.7.2.	Eficiencia	26
4.7.3.	Modularidad	26
4.8.	Métodos de análisis estadístico	26

4.1. Bases de datos

En este TFG se han utilizado tres bases de datos, dos de señales EEG y una de señales MEG. Las bases de datos contienen información de distinto carácter: clínico, neurofisiológico y sociodemográficos. Para cada uno de los sujetos se realizó un registro de la actividad cerebral de 5 minutos con los sujetos sentados, relajados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar tanto los artefactos visuales como musculares. Se supone que el análisis de actividad en el estado de reposo refleja patrones de correlación que reflejan la arquitectura funcional del cerebro. Estos patrones se definen como las fluctuaciones espontáneas entre los elementos del sistema neuronal en ausencia de una tarea explícita, que puede evaluarse mediante la adquisición de datos funcionales (Miraglia et al., 2022; Zangrossi et al., 2021). Todos los sujetos a los que se les registró la actividad EEG y MEG han dado su consentimiento para la participación en estos estudios. Los sujetos han sido diagnosticados de acuerdo con criterios del NIA-AA. En los siguientes subapartados se muestra un resumen de los datos utilizados en este trabajo.

Los comités éticos de cada centro aprobaron los estudios respectivos. Asimismo, todos los sujetos dieron su consentimiento informado para que sus datos pudieran ser utilizados en estudios de investigación.

4.1.1. Base de datos EEG del Hospital Universitario Río Hortega (HURH-BBDD)

Los datos recogidos en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid constan de señales EEG provenientes de un total de 196 sujetos de los cuales 45 son sujetos control, 69 pacientes con DCL y 83 pacientes con EA. La actividad cerebral fue registrada a través de 19 electrodos, utilizando la técnica de referenciado de media común monopolar (CAR, *Common Average Referencing*). La frecuencia de muestreo utilizada para la HURH-BBDD es de 200 Hz.

En la tabla 4.1 se muestran los datos clínicos y sociodemográficos de HURH-BBDD. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación a la distribución de sexo (test Chi-cuadrado, p -valor= 0,44011). Aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los sujetos al comparar los controles con los pacientes con DCL (prueba de Mann-Whitney, p -valor= 2×10^{-4}) y con los pacientes con EA (prueba U de Mann-Whitney, p -valor= 4×10^{-5}).

4.1.2. Base de datos EEG del proyecto POCTEP (POCTEP-BBDD)

Gracias al proyecto internacional "Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer", del Programa de Cooperación Interreg V-A España-Portugal (POCTEP), se registró las señales cerebrales de los 251

DATOS	GRUPOS		
	Controles	Pacientes DCL	Pacientes EA
Número de sujetos	45	69	82
Edad (m[SD]) (años)	76.29 [3.97]	76.43 [6.47]	80.1 [5.6]
MMSE (m[SD])	28.82 [1.15]	26.97 [1.86]	20.68 [3.89]
Sexo (H:M)	14:31	29:40	34:48

Tabla 4.1. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos HURH. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.

DATOS	GRUPOS		
	Controles	Pacientes DCL	Pacientes EA
Número de sujetos	51	51	149
Edad (m[SD]) (años)	80.14 [7.09]	85.53 [7.25]	80.57 [7.61]
MMSE (m[SD])	28.82 [1.13]	23.33 [2.84]	12.92 [8.72]
Sexo (H:M)	26:25	15:36	35:114

Tabla 4.2. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos POCTEP. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.

sujetos que forman esta base de datos. Igual que en la base de datos anterior, se ha empleado un sistema EEG con 19 canales y los sujetos han sido divididos en tres grupos: 51 sujetos de control, 51 pacientes con DCL y 149 pacientes con EA. La frecuencia de muestreo de POCTEP-BBDD es de 500 Hz. En la tabla 4.2 pueden observarse los datos clínicos y sociodemográficos de esta base de datos. Se realizó el análisis estadístico en el que se observó que existe diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto al sexo (test Chi-cuadrado, p -valor= 0,0011). Posteriormente, mediante la prueba U de Mann-Whitney con la edad de cada grupo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes con DCL (p -valor= $1,85 \times 10^{-4}$) y entre pacientes con DCL y pacientes con EA (p -valor= $9,28 \times 10^{-5}$).

4.1.3. Base de datos MEG del hospital Hokuto (MEG-BBDD)

Los registros MEG se realizaron en el Hospital Hokuto, Obihiro, Japón. Esta base de datos consta de 188 sujetos: 38 sujetos de control, 50 pacientes con DCL y 100 pacientes con EA. En este caso los registros se realizaron con un equipo de 160 canales y una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. La tabla 4.3 representa los datos clínicos y sociodemográficos de MEG-BBDD. En este caso, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a sexo (test Chi-cuadrado, p -valor= 0,0104). Además, se obtuvieron diferencias significativas en la edad entre el grupo de controles y de pacientes con EA (prueba U de Mann-Whitney, p -valor= $4,765 \times 10^{-8}$) y entre paciente con DCL y con EA (prueba U de Mann-Whitney, p -valor= $8,9425 \times 10^{-6}$).

4.2. Preprocesado de señales

4.2.1. Señales EEG

Los registros de la actividad cerebral requieren un preprocesado antes de su análisis. Se divide en diferentes fases (Maturana-Candelas et al., 2019):

1. Primero se realizó un re-referenciado CAR. Las señales eléctricas que se encuentran fuera

DATOS	GRUPOS		
	Controles	Pacientes DCL	Pacientes EA
Número de sujetos	38	50	100
Edad (m[SD]) (años)	73.53 [5.98]	76.76 [6.16]	81.05 [6.81]
MMSE (m[SD])	28.77 [1.76]	26.16 [2.59]	18.16 [5.67]
Sexo (H:M)	19:18	11:39	43:57

Tabla 4.3. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos MEG. H: hombre; M: mujer; m: media; SD: desviación estándar.

del cerebro afectan a todos los electrodos EEG, propagando ruido a lo largo de la señal. CAR se encarga de obtener la media de potencia entre todos los canales de EEG y restar este valor de la amplitud de cada canal, alterando el valor de la señal, pero sin modificar la referencia inicial (Botelho et al., 2017).

2. A continuación, se aplicó un filtrado digital con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso banda con ventana Hamming de orden 2000 entre 0.4 y 98 Hz. Con dicho filtro suprimimos la potencia de ruido y los artefactos en las frecuencias que no nos proporcionan información importante sobre la actividad cerebral.
3. Filtrado para la eliminación de la interferencia eléctrica ubicada a 50 Hz. El filtro empleado es un filtro FIR entre 49.8 y 50.2 Hz con ventana Hamming de orden 2000.
4. Se aplicó un análisis de componentes independientes (ICA, *Independent Component Analysis*). Este método separa una señal multivariante en componentes teniendo en cuenta que la señal original tiene que ser estadísticamente independiente y seguir una distribución no-gaussiana. De este modo, ICA permite estimar componentes, posibles artefactos, que pertenecen a la actividad distinta de cerebral, asociada a los movimientos musculares, cardiacos, etc. (da Silva, 2013).
5. Aplicación de un último filtro digital FIR pasa banda con ventana Hamming para la selección de la banda de interés, entre 1 y 70 Hz.
6. Segmentación de la señal en épocas de 5 segundos y posterior análisis visual para eliminar aquellas épocas que no sean válidas; por ejemplo, aquellas que están demasiado contaminadas con ruido.

4.2.2. Señales MEG

En el caso de las señales MEG se siguen los mismos pasos de preprocesado que con señales EEG excepto el primer punto. Además, debido al incremento de la resolución espacial en MEG se aplica el algoritmo SOUND (*SOURCE-estimate-Utilizing-Noise-Discarding*) como el punto inicial de preprocesado. SOUND minimiza el error cuadrático medio en la señal, utilizando el estimador de Wiener e información anatómica para validar de forma cruzada la información entre sensores (Rodríguez-Gonzalez et al., 2019).

4.3. Reconstrucción de señales a nivel de fuente

Aparte de la eliminación de artefactos mencionados en el apartado anterior existen otros efectos, como la conducción de volumen y la dispersión de los campos generados, por los que la señal puede sufrir distorsión (Song et al., 2015). Estos efectos se deben a que las señales generadas en la corteza cerebral se propagan en tres dimensiones y para llegar al cuero cabelludo tienen que atravesar varias capas de tejido con diferentes propiedades. Por ello, la señal registrada por los sensores es una señal atenuada y transformada (da Silva, 2013). Esta distorsión tiene una influencia más fuerte en el EEG que en el MEG porque el líquido cefalorraquídeo, el cráneo y la piel tienen diferentes conductividades eléctricas que afectan a los campos eléctricos; sin embargo, pero tienen mucha menos influencia en los campos magnéticos, ya que estos tejidos que rodean el cerebro tienen una permeabilidad magnética constante (da Silva, 2013). Con el fin de reducir la distorsión, se recurre a la estimación de los generadores neuronales originales para las señales registradas a nivel de sensor. El método de localización de fuentes aplicado a las señales analizadas

en este trabajo es sLORETA (*Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography*). Este método limita las soluciones asumiendo que las neuronas vecinas están sincronizadas, por lo tanto, la correlación entre ellas es máxima (Pascual-Marqui, 2002). Para la aplicación de este algoritmo se requiere el uso de una plantilla para la ubicación de las fuentes neuronales. Se ha utilizado la plantilla ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal, obtenida a partir de 152 resonancias magnéticas. Para limitar el efecto de las diferencias en el tamaño de la red entre el análisis a nivel de sensor y a nivel de fuente, las series temporales reconstruidas se proyectaron en 68 regiones de interés (ROI, *Regions Of Interest*) definidas por el atlas de Desikan-Killiany (Lai et al., 2018).

4.4. Medidas de conectividad: acoplamiento cruzado de frecuencia

Actualmente, una cuestión fundamental en la neurociencia es cómo las regiones cerebrales intercambian información, llevan a cabo diversos procesos funcionales y cómo ambas situaciones se ven afectadas por diversas enfermedades que afectan al sistema nervioso central (Stam, 2010). En el presente TFG, las regiones del cerebro están representadas por nodos, mientras que las conexiones funcionales entre nodos reciben el nombre de enlaces. Las redes de conectividad estructural o anatómica (SC) se refieren a nodos vinculados por conexiones físicas. Con los datos de resonancia magnética, estas conexiones se representan a través de tramos de fibra de materia blanca. Por otro lado, las redes de conectividad funcional (FC, *Functional Connectivity*), introducida por primera vez por Aerts et al. (1989), se asocian con la fuerza de la relación estadística entre la actividad de los nodos, cuya información se representa con series temporales (Bassett & Sporns, 2017; Stam & van Straaten, 2012). Esto último es en lo que se ha centrado este TFG.

La conectividad funcional se refiere a la comunicación a través de la sincronización de la actividad neuronal (Stam, 2010). La técnica más común para la identificación de componentes oscilatorios de una señal es el análisis espectral y cuantitativo. De esta manera, se puede caracterizar las señales registradas en términos de frecuencia, amplitud, relaciones de fase, morfología (forma de onda), etc. (Song et al., 2015). En este TFG se utilizan dos métodos para cuantificar el acoplamiento cruzado entre frecuencias basado en el acoplamiento en amplitud y en el de fase: *amplitude-amplitude coupling* (AAC) y *phase-phase coupling* (PPC).

4.4.1. *Amplitude-amplitude coupling* (AAC)

El primer método de acoplamiento cruzado entre frecuencias mide la correlación entre las amplitudes de las envolventes de dos señales de diferentes regiones y a diferente frecuencia, está basado en el cálculo de AEC (*Amplitude Envelope Correlation*) (Liu et al., 2010). Este método es muy utilizado para cálculo de sincronización neuronal cortical (Rossini et al., 2020). El acoplamiento de amplitud no solo puede resultar de interacciones neuronales y, por lo tanto, reflejarlas, sino que también puede regular estas interacciones alineando temporalmente procesos distantes asociados con fluctuaciones de las oscilaciones (Siems & Siegel, 2020). Antes del cálculo de la conectividad las dos señales en cada instante de tiempo se ortogonalizan para minimizar el efecto de conducción de volumen aplicando la siguiente fórmula (O'Neill et al., 2015).

$$y_{ort}(t, f) = \text{imag} \left(y(t, f) \frac{x(t, f)'}{|x(t, f)|} \right) \quad (4.1)$$

En esta fórmula el operador *imag* describe la parte imaginaria de la señal, x e y son las señales complejas representadas como una función de tiempo y frecuencia, el operador $'$ implica que se

calcula el complejo conjugado de la señal asociada, y por último, $|\cdot|$ calcula el módulo de la función. Suprimir la conducción de volumen con ortogonalización sólo es óptimo para datos con una distribución gaussiana. En el siguiente paso se aplica la descomposición de la señal original en una serie de modos empíricos a través de cálculo de la transformada de Hilbert, por lo que se obtienen las amplitudes y frecuencias instantáneas (Blázquez et al., 2010). Después de este procesamiento aplicado, se calcula la correlación de Pearson entre el logaritmo de las envolventes de potencia de las señales x y y_{ort} (Siems & Siegel, 2020). Los coeficientes de correlación entre diferentes regiones y frecuencias se almacenan en una matriz de tamaño 68x68 equivalente a la cantidad de posibles conexiones entre regiones. Hay que tener en cuenta que los elementos de la diagonal principal de la matriz de correlación son los coeficientes de autocorrelación y, por lo tanto, siempre son iguales a uno (Liu et al., 2010).

4.4.2. Phase-phase coupling (PPC)

Como medida del acoplamiento de fase aplicamos el índice de desfase (PLI, *Phase Lag Index*) que refleja con mayor precisión las verdaderas interacciones entre las áreas cerebrales distribuidas y diferentes frecuencias (Siems & Siegel, 2020; Stam, 2010). La idea central es evaluar la simetría de las diferencias de fase instantánea obtenidas a partir de las series temporales. La presencia de retardo de fase constante o distinto de cero puede estar afectado por las interacciones de sistemas subyacentes (Stam et al., 2007). Si no existe un acoplamiento de fase entre dos series temporales, se observa la distribución plana. En caso contrario se puede afirmar que existe sincronización de fase (Stam et al., 2007). PLI se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$PLI = |\langle \text{sign}[\sin(\Delta\Phi(tk))] \rangle| \quad (4.2)$$

donde $\Delta\Phi(tk)$ representa una serie temporal de diferencias de fase entre dos regiones, $\text{sign}(\cdot)$ significa el operador signo y $\langle \cdot \rangle$ indica el promedio a lo largo del tiempo. Valores obtenidos con PLI varían entre 0 y 1. Un valor de cero indica que no hay acoplamiento, cuando un valor de 1 indica un acoplamiento de fase perfecto (Stam et al., 2007). Hay que tener en cuenta que PLI no define cuál de las dos señales está adelantada en fase. Sin embargo, para obtener esta información se puede omitir el operador de valor absoluto en la fórmula (Stam et al., 2007).

4.5. Redes complejas: múltiplex y multicapa

Las redes son modelos que se aplican en distintas disciplinas tanto del mundo natural, social como tecnológico. La teoría de grafos es una rama de las matemáticas que examina las propiedades de los grafos o redes, definidas como conjuntos de nodos, que representan los elementos del sistema, y aristas, que describe las relaciones entre nodos (Bassett & Sporns, 2017). Los nodos presentados se pueden agrupar en unidades estructurales que se denominan capas y que se caracterizan por un determinado patrón común entre capas (Tewarie et al., 2021). Las redes neuronales pretenden imitar el comportamiento de las neuronas dentro de los organismos vivos, asociando nodos a las regiones de neuronas y los enlaces (aristas) a las conexiones entre regiones. Como se ha explicado en el capítulo de la actividad neuronal, las señales se pueden caracterizar por sus ritmos, que a su vez se encargan de diferentes procesos cerebrales. Por esto, en el modelo utilizado las capas van a representar diferentes bandas de frecuencia en las que opera el cerebro: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta-1 (13-19 Hz), beta-2 (19-30 Hz) y gamma (30-70 Hz). En este trabajo, investigamos las interacciones dinámicas entre las regiones del cerebro mediante el uso de redes multicapa funcionales, que pueden ser de dos tipos (Buldú & Porter, 2018):

- Red múltiplex, en la que las interacciones entre diferentes capas solo se permiten dentro de cada región del cerebro y no entre ellas.
- Red multicapa, en la que todas las regiones del cerebro pueden interactuar entre sí en diferentes bandas de frecuencia.

En la figura 4.2 se puede observar un ejemplo de una red múltiplex y una red multicapa. En ambos modelos cada capa contiene un número idéntico de nodos (Yu et al., 2017). La práctica común en las redes múltiplex es reconstruir estas redes por separado para diferentes bandas de frecuencia y tratarlas de forma independiente. La evidencia reciente sugiere que esta separación puede ser inadecuada, ya que puede haber un acoplamiento significativo entre las bandas de frecuencia (conectividad entre capas). Un enfoque de red multicapa ofrece una solución para analizar redes específicas de frecuencia en un solo marco (Tewarie et al., 2021).

4.6. Implementación de la red

En este apartado se describe el proceso que se ha llevado a cabo para la construcción de las redes multicapa en el marco de este TFG. La figura 4.2 presenta una esquema de pasos a realizar. Para el trabajo realizado se ha utilizado una red multicapa que puede servir para estudio de las interacciones entre diferentes bandas en el cerebro, aplicando el proceso de acoplamiento cruzado entre frecuencias. Cada capa de la red representa una de las seis bandas de frecuencia elegidas: delta, zeta, alfa, beta-1, beta-2 y gamma. Los nodos simbolizan ROIs y los enlaces representan la conexión entre nodos.

Como primer paso, se realiza el pre-procesado de las señales acorde con la técnica de registro, EEG o MEG. Posteriormente, se aplica el algoritmo de la reconstrucción de señales a nivel de fuente para transformar las señales registradas a nivel de sensores a 68 ROIs. Estas ROIs van a representar los nodos de la red funcional. El siguiente paso es el filtrado de las señales en las seis bandas de frecuencia marcadas. El cálculo de acoplamiento cruzado entre nodos en base a la amplitud y a la fase crea las matrices de la conectividad. Debido a que las técnicas AEC y PLI han sido creadas para el cálculo de la sincronización en el mismo rango de frecuencias, para las redes multicapa construidas se utiliza AAC y PPC, para el acoplamiento cruzado en amplitud y fase, respectivamente. La matriz de adyacencia dentro del mismo rango de frecuencias representa una capa, mientras que sus interacciones con otros rangos representan las conexiones entre capas. Este

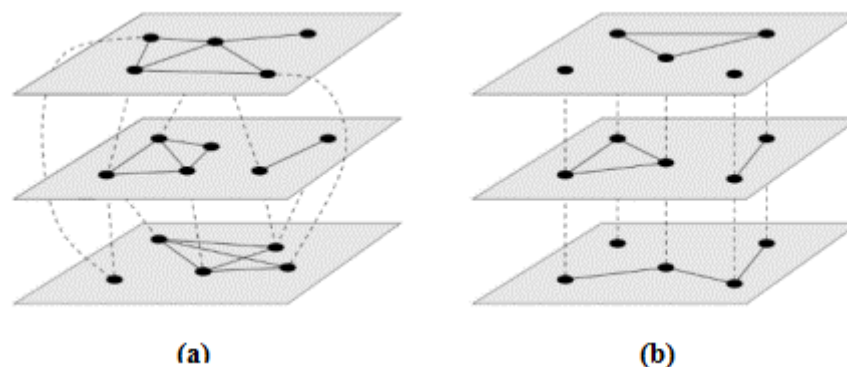


Figura 4.1. Tipos de redes funcionales. (a) Red multicapa; (b) red múltiplex (Newman, 2010).

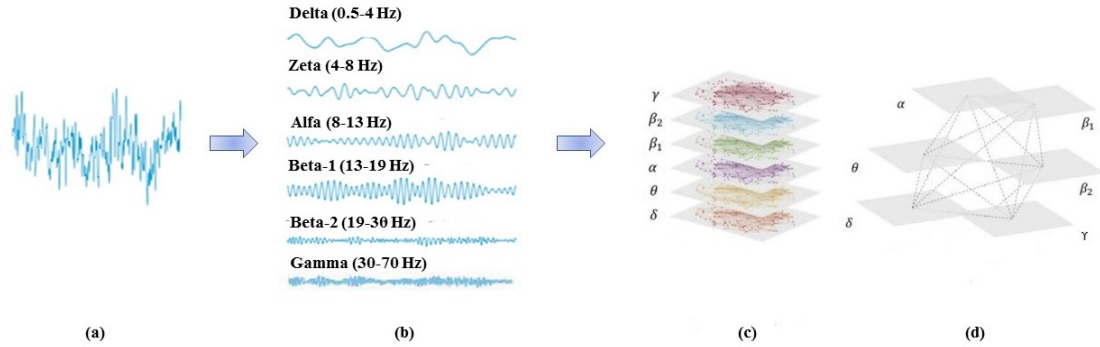


Figura 4.2. Pasos seguidos para la construcción de una red multicapa. La imagen (a) muestra la señal de un nodo que tras el filtrado (b) se divide en seis bandas de frecuencia. Posteriormente, se realiza el cálculo de las matrices de conectividad que representan (c) las capas de la red. En (d) se muestran las interacciones del mismo ROI entre diferentes capas de la red. Figura adaptada de las imágenes de Yu et al. (2017) y Guillon et al. (2017).

proceso se repite para cada sujeto de las tres bases de datos y para cada técnica de acoplamiento en amplitud y fase. Estas redes serán analizadas para su caracterización.

4.7. Parámetros de red

En este trabajo para la caracterización de la conectividad funcional en la red neuronal se han seleccionado tres parámetros que se explican a continuación.

4.7.1. *Connectivity Strength*

En las redes estudiadas en este TFG los enlaces representan al valor de acoplamiento, de amplitud o de fase, por lo que este valor se asocia con el grado de conectividad entre dos regiones. Como se ha mencionado anteriormente, los nodos se pueden comunicar con otros a través de saltos. El parámetro que cuenta el número promedio de pasos necesarios para ir de un nodo a otro se denomina la longitud de camino. Las longitudes de camino cortas implican, al menos en teoría, que la información se puede compartir más rápido a través de la red (Bassett & Sporns, 2017). En el estudio realizado se utilizó el parámetro *connectivity Strength* (CS), que calcula el valor de enlaces promedio de todos los nodos de la red y está estrictamente relacionado con la longitud de camino. CS representa un índice cuantitativo de sincronización (Cea-Cañas et al., 2020). En caso de que CS posea valores altos, esto indica que las longitudes de camino son cortas ya que al tener un enlace de mayor peso se elige este camino para la conexión; por otro lado, valores bajos de CS implican que las longitudes de camino son largas. El cálculo de este parámetro se realiza a través de la siguiente fórmula (Cea-Cañas et al., 2020):

$$CS = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i} w_{ij}}{N(N-1)/2} \quad (4.3)$$

donde w_{ij} corresponde al valor de acoplamiento calculado gracias a AAC o PPC entre el nodo i y j , N es el número total de nodos en la red e i y j representan cada uno de estos nodos. Desde la perspectiva teórica, se podría proponer que disminuciones de CS respecto a los valores obtenidos para sujetos de control indican un deterioro del funcionamiento de la red.

4.7.2. Eficiencia

La eficiencia global es el inverso de la longitud de camino característica (LCC) que representa la longitud de camino más corto promedio (Gomez-Pilar et al., 2015). En contraposición de la longitud de camino característica, la eficiencia global se puede calcular también en redes desconectadas. Esto se debe a que LCC está influenciada principalmente por caminos largos, mientras que la eficiencia global está afectada principalmente por caminos cortos. Para obtener el valor de la eficiencia global se emplea la siguiente ecuación (Rubinov & Sporns, 2010):

$$E_g = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{n-1} \quad (4.4)$$

donde d_{ij} es el camino más corto entre i y j . Un par de nodos que no estén conectadas entre sí da valor infinito de la longitud de camino por lo que la eficiencia tendrá valor nulo.

4.7.3. Modularidad

Las medidas de segregación se encargan de describir la presencia de grupos de regiones densamente interconectadas y encontrar la composición de estos grupos en la red. La estructura de red se subdivide en grupos de nodos, con un número máximo posible de enlaces dentro del grupo y un número mínimo posible de enlaces entre grupos. Esta subdivisión se cuantifica mediante un parámetro estadístico: la modularidad, Q (Rubinov & Sporns, 2010). La modularidad compara el patrón observado de conexiones en una red dada con el patrón que se esperaría bajo un modelo nulo específico de conectividad de red. La maximización de la modularidad trata de colocar tantas conexiones más fuertes de lo esperado dentro de las comunidades como sea posible (Bassett & Sporns, 2017).

$$Q = \frac{1}{l} \sum_{i,j \in N} \left[w_{ij} - \frac{k_i k_j}{l} \right] \delta_{m_i, m_j} \quad (4.5)$$

donde l es la longitud de camino, k es grado del nodo y δ_{m_i, m_j} es la delta de Kronecker que vale uno si los nodos i y j están en el mismo módulo y cero en caso contrario (Kaiser, 2011). Q mide la diferencia entre la conectividad observada dentro de los módulos y su valor esperado para un gráfico aleatorio. Por lo tanto, una partición ideal, con Q igual a 1, tendríamos comunidades con más conexiones internas de las esperadas al azar; en contraste, cuando Q tiende a cero, identifica grupos con menos conexiones internas de las que se esperan (Good et al., 2010).

4.8. Métodos de análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico para la detección de la existencia de diferencias significativas entre los grupos. Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado. Esta prueba muestra si existe las diferencias entre las categorías que agrupan los datos (de la Rosa et al., 2017). Después se ha analizado la normalidad de las distribuciones a través de la prueba Kolmogorv-Smirnos y la prueba de Barlett para verificar la homocedasticidad de los datos. Después de obtener resultados de las pruebas, se ha decidido utilizar test no paramétricos, que no asume una distribución específica, con el fin de evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de sujetos analizados: controles, pacientes con DCL y pacientes con EA. Para ello, se ha aplicado el test U de Mann-Whitney, también conocido como test de suma de rangos de Wilcoxon (Weiner & Craighead, 2010). La detección de la diferencia de dispersión de datos de un grupo respecto a otro es la esencia de la

prueba de Mann-Whitney. El método se basa en el ordenamiento de los datos por su magnitud y sustitución de estos por la cuantía de los rangos (Alberto & Turcios, 2015). Este estudio estadístico entre los grupos analizados permite obtener el valor de probabilidad, p -valor. Si alguno de los p -valores resultantes es menor que el grado de significación, fijado en 0.05, entonces se puede afirmar que existen diferencias significativas entre dichos grupos (Alberto & Turcios, 2015).

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción	29
5.2. Redes multicapa basadas en AAC	29
5.2.1. Análisis AAC	29
5.2.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia	31
5.2.3. Análisis global	31
5.2.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE	35
5.3. Redes multicapa basadas en PPC	38
5.3.1. Análisis PPC	38
5.3.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia	39
5.3.3. Análisis global	42
5.3.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE	44

5.1. Introducción

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos tras el análisis de las redes multicapa para el estudio del funcionamiento de la actividad neuronal. Una vez construida la red se calcula el peso de los enlaces que representan las conexiones neuronales. Estos valores se estiman gracias a las técnicas de acoplamiento cruzado entre frecuencias, por lo que este capítulo se divide en dos partes. En el primer apartado se representan los resultados obtenidos con el método de acoplamiento de amplitud y en el segundo apartado el método de acoplamiento de fase. Para la caracterización de estas técnicas se utilizaron tres bases de datos: dos con registros EEG y una con registros MEG. Para cada técnica de acoplamiento y para cada base de datos se muestran las matrices de conectividad generadas y los valores de los parámetros de la red funcional: CS, eficiencia y modularidad. Estos parámetros han sido calculados tanto para cada interacción entre capas y nodos como un valor promedio para toda la red funcional. Posteriormente, se estudian las diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en cada grupo. Como el último punto se representa una gráfica de la correlación entre MMSE y CS.

5.2. Redes multicapa basadas en AAC

5.2.1. Análisis AAC

Para el análisis de interacciones entre nodos en capas se han obtenido las matrices de conectividad utilizando la técnica AAC. Para ello, primero, se ha calculado el promedio de cada conexión de todas épocas de un sujeto. Posteriormente, se ha realizado el cálculo del promedio para cada interacción entre todos sujetos del mismo grupo.

En la figura 5.1 se muestran las matrices de conectividad para la HURH-BBDD. Los valores que representa el color de cada punto representan el valor logarítmico del valor absoluto de la AAC. Cuando AAC toma el valor 1 se representa con color rojo oscuro y a medida que el valor

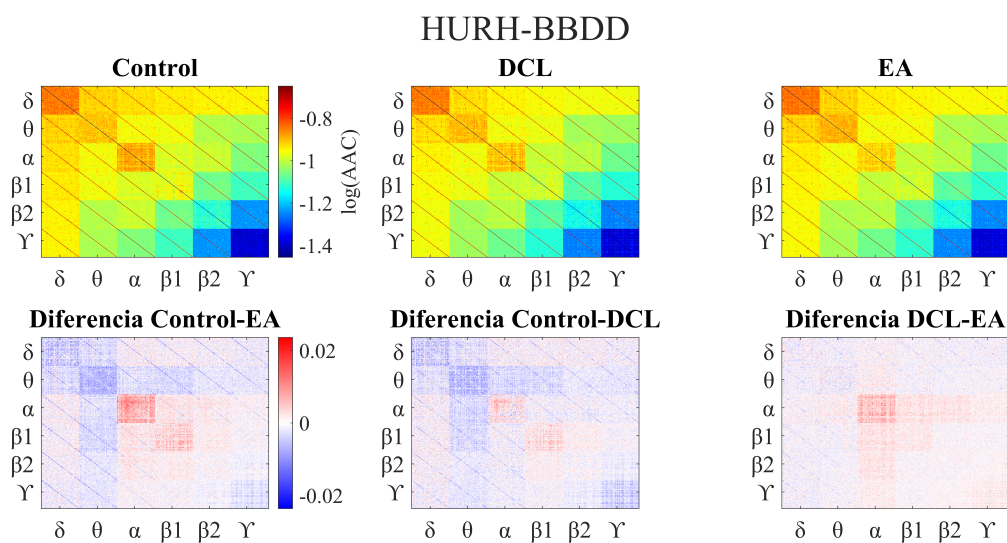


Figura 5.1. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en HURH-BBDD.

tiende a 0 el punto representado tiende a color azul. En las matrices de diferencias, representadas en la segunda fila de la figura, se muestran las diferencias entre los valores de conectividad entre distintos grupos. Cuando el valor que toma un punto de la matriz de controles es mayor que el punto equivalente en la matriz de un grupo patológico, la matriz de diferencia entre estos dos grupos mostrará con tonos rojo, mientras que si el valor de la diferencia es negativo el punto tomará un tono azul. Las diferencias más importantes entre sujetos de control y pacientes con EA se observan en bandas $\delta - \delta$, $\delta - \theta$, $\theta - \theta$, en las que los valores de conectividad del grupo de pacientes con EA son más altos que los de los controles. Por otro lado, en el caso de acoplamientos $\alpha - \alpha$ y $\beta 1 - \beta 1$ se observa que la AAC de los pacientes con EA es menor en comparación con los valores de los controles. En la matriz de diferencias entre controles y pacientes con DCL observamos que los resultados van en la misma dirección que en la matriz de diferencias entre controles y pacientes con EA, aunque las diferencias son más débiles. Por último, la diferencia más marcada entre los pacientes con DCL y con EA se observa en la banda $\alpha - \alpha$. En este caso, la conectividad de los pacientes con EA de nuevo presenta valores más altos respecto a la de los de pacientes con DCL.

En la figura 5.2 se estima el valor promedio de conectividad para cada enlace para POCTEP-BBDD de la misma forma que para HURH-BBDD. Se observan los valores promedios de conectividad más altos en las interacciones en $\delta - \delta$ y $\alpha - \alpha$, mientras que los valores más bajos pertenecen a las interacciones en $\gamma - \gamma$. Analizando la matriz de diferencias entre controles y pacientes con EA, observamos las diferencias más pronunciadas en tres relaciones intra-capa: $\delta - \delta$, $\theta - \theta$ y $\alpha - \alpha$. Comparando con HURH-BBDD se observa que, aparte de cambios remarcables en $\alpha - \alpha$, las interacciones $\delta - \delta$ y $\gamma - \gamma$ en pacientes con EA es más elevada que en los pacientes con DCL.

En caso de MEG-BBDD (ver Figura 5.3), observamos que las matrices de conectividad construidas para cada grupo coinciden de manera general con las matrices obtenidas para las dos bases de datos anteriores. Aunque en la matriz de diferencias entre controles y pacientes con EA se muestran las diferencias más apreciables en cuatro interacciones de capas: $\beta 2 - \beta 2$, $\beta 2 - \gamma$ y $\gamma - \gamma$. En todos casos la conectividad de pacientes con EA es más elevada que la de controles. Se

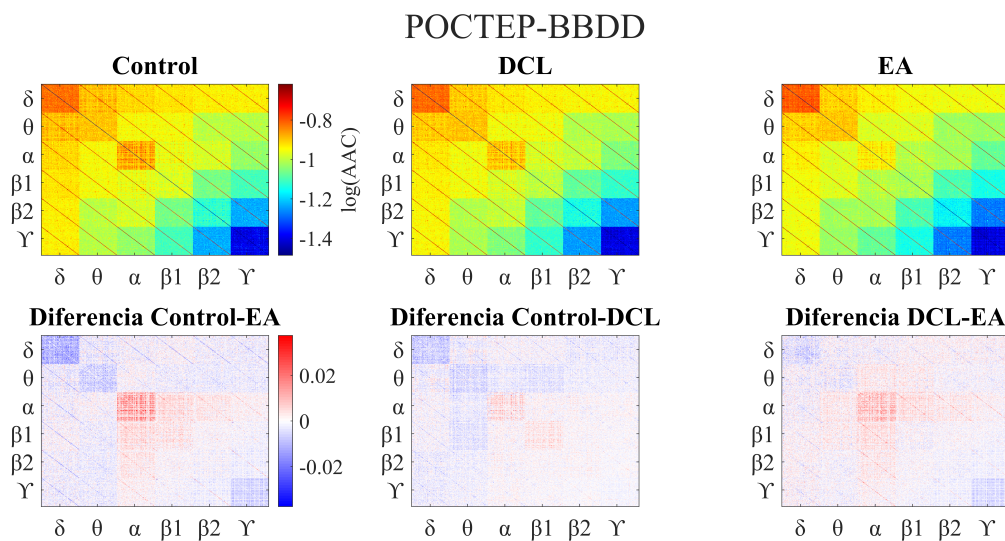


Figura 5.2. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en POCTEP-BBDD.

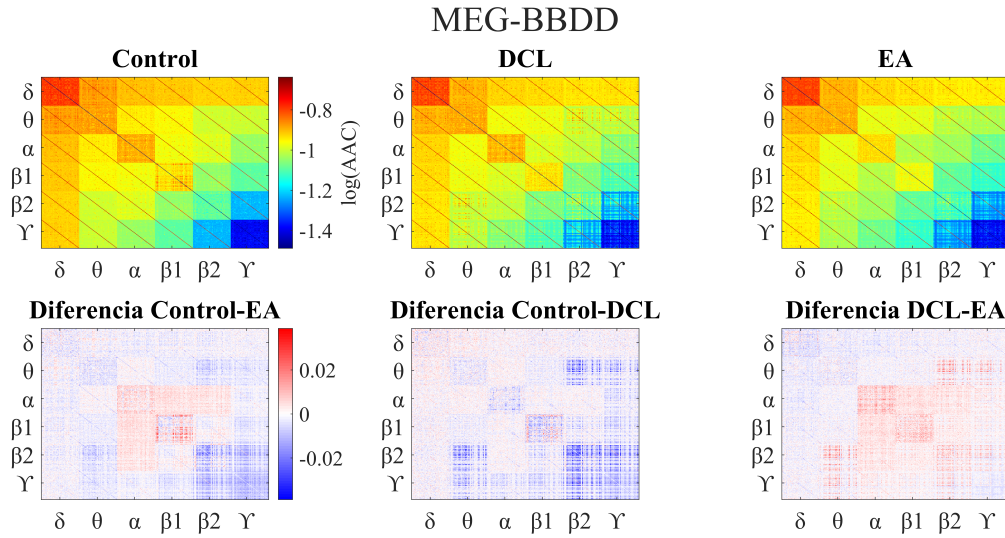


Figura 5.3. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multicapa AAC en MEG-BBDD.

puede observar el mismo efecto en las diferencias entre controles y pacientes con DCL, aunque también se muestran cambios notables en $\theta - \beta_2$ y $\theta - \gamma$. En comparación con estas dos matrices, la matriz de diferencias entre pacientes con DCL y pacientes con EA presenta diferencias positivas fundamentalmente. Esto sugiere que la conectividad en pacientes con DCL es más elevada, si bien la diferencia no es muy apreciable.

5.2.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia

A continuación, se presentan los resultados de las interacciones entre bandas de frecuencia. Para ello, se estudian los valores de CS, cuyas distribuciones pueden observarse en la figura 5.4. Gracias a la prueba U de Mann-Whitney se han observado las diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cada interacción; los valores se resumen en las tablas 5.1 para HURH-BBDD, 5.2 para POCTEP-BBDD y 5.3 para MEG-BBDD.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de controles y el de pacientes con EA en las tres bases de datos en las interacciones $\alpha - \alpha$, $\beta_1 - \beta_1$ y en todas las interacciones en las que participa la banda θ . Se puede apreciar que en los casos $\alpha - \alpha$ y $\beta_1 - \beta_1$ el valor mediano de la CS para pacientes con EA se encuentra por debajo del valor mediano de la CS de controles. El test estadístico detecta que existen diferencias estadísticamente significativas en $\alpha - \alpha$ y $\alpha - \beta_1$ entre pacientes con DCL y pacientes con EA; el grupo de pacientes con EA toma valores medianos menores para ambas interacciones.

5.2.3. Análisis global

En este subapartado estudiaremos los resultados para las tres bases de datos de tal forma, caracterizando la red funcional para cada grupo con un único valor promedio para cada parámetro.

En la figura 5.5 se representa la distribución del CS en cada una de las bases de datos y para cada uno de los grupos de estudio. Se puede observar que el grupo de pacientes con DCL poseen



Figura 5.4. CS obtenida para todas las interacciones entre capas a partir de las matrices de conectividad AAC para cada base de datos.

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	0,0019	0,0688	0,5270
$\delta - \theta$	0,0323	0,1462	0,5167
$\delta - \alpha$	0,8834	0,8174	0,8568
$\delta - \beta_1$	0,9976	0,7807	0,7316
$\delta - \beta_2$	0,2642	0,9027	0,2526
$\delta - \gamma$	0,0217	0,9459	0,0610
$\theta - \theta$	$4,9871 \times 10^{-5}$	0,0089	0,5193
$\theta - \alpha$	0,0116	0,0056	0,3712
$\theta - \beta_1$	$3,7184 \times 10^{-4}$	0,0012	0,6356
$\theta - \beta_2$	$1,3522 \times 10^{-4}$	0,0029	0,2906
$\theta - \gamma$	$1,6056 \times 10^{-5}$	$4,3611 \times 10^{-5}$	0,8135
$\alpha - \alpha$	0,0100	0,5015	0,0318
$\alpha - \beta_1$	0,1261	0,7548	0,0442
$\alpha - \beta_2$	0,4488	0,4113	0,0517
$\alpha - \gamma$	0,9308	0,1406	0,0372
$\beta_1 - \beta_1$	0,0014	0,0109	0,5801
$\beta_1 - \beta_2$	0,0014	0,0044	0,3322
$\beta_1 - \gamma$	0,1219	0,7600	0,1517
$\beta_2 - \beta_2$	0,6298	0,7859	0,8042
$\beta_2 - \gamma$	0,3188	0,4886	0,8755
$\gamma - \gamma$	0,0145	0,0538	0,6498

Tabla 5.1. *P*-valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para HURH-BBDD. Con color rojo se identifican los *p*-valores < 0,05 y con azul los *p*-valores < 0,01.

el valor mediano más alto en las tres bases de datos, seguido del grupo de pacientes con EA y, finalmente, los controles. El análisis estadístico reveló diferencias estadísticamente significativas en las tres bases de datos entre los grupos de control y de pacientes con DCL (*p*-valor= 0,0242, HURH-BBDD; *p*-valor= 0,0182, POCTEP-BBDD; *p*-valor= 0,0121, MEG-BBDD; test U de Mann-Whitney). Aparte podemos ver que en MEG-BBDD hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con DCL y con EA (*p*-valor= $3,552 \times 10^{-4}$, test de U de Mann-Whitney).

En la figura 5.6 se puede observar la distribución de valores de eficiencia correspondientes a cada grupo y base de datos. En este caso, las distribuciones de los tres grupos no siguen el mismo patrón en todas las bases de datos. HURH-BBDD y POCTEP-BBDD siguen el mismo comportamiento que en los resultados de CS: el valor mediano más bajo pertenece al grupo de control y el más alto a los pacientes con DCL. La base de datos MEG-BBDD, aparte de tener los valores de eficiencia más elevados que en las dos bases de EEG, reveló que los pacientes con EA tienen el valor mediano de eficiencia más bajo que el resto de los grupos. El grupo de pacientes con DCL, como en las bases de datos de EEG obtiene un valor promedio más alto. El análisis estadístico mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de control y de pacientes con DCL (*p*-valor= 0,0319, HURH-BBDD; *p*-valor= 0,0037, MEG-BBDD). Por otro lado, POCTEP-BBDD rechaza la hipótesis nula entre pacientes con DCL y pacientes con EA con un *p*-valor= 0,0466. En MEG-BBDD también se observaron diferencia estadísticamente signifi-

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	$5,8183 \times 10^{-12}$	0,4902	$1,2155 \times 10^{-6}$
$\delta - \theta$	$7,5405 \times 10^{-4}$	0,8492	0,0020
$\delta - \alpha$	0,1973	0,1020	0,0017
$\delta - \beta_1$	0,8908	0,5429	0,2596
$\delta - \beta_2$	0,0141	0,5870	0,1465
$\delta - \gamma$	$2,8985 \times 10^{-4}$	0,8365	0,0085
$\theta - \theta$	$4,5876 \times 10^{-5}$	0,0036	0,1400
$\theta - \alpha$	0,6119	0,0390	0,0247
$\theta - \beta_1$	0,0015	$6,2063 \times 10^{-4}$	0,2393
$\theta - \beta_2$	$1,5922 \times 10^{-9}$	0,0099	0,0033
$\theta - \gamma$	$2,1400 \times 10^{-8}$	0,0267	$2,1977 \times 10^{-4}$
$\alpha - \alpha$	$1,6028 \times 10^{-11}$	$7,5686 \times 10^{-4}$	0,0029
$\alpha - \beta_1$	$3,1312 \times 10^{-7}$	0,0775	0,0048
$\alpha - \beta_2$	$4,6863 \times 10^{-7}$	0,0609	0,2928
$\alpha - \gamma$	$8,4291 \times 10^{-4}$	0,0256	0,6046
$\beta_1 - \beta_1$	0,0135	0,0161	0,6513
$\beta_1 - \beta_2$	0,3623	0,1832	0,4994
$\beta_1 - \gamma$	0,0028	0,8153	0,0030
$\beta_2 - \beta_2$	0,1095	0,8365	0,0990
$\beta_2 - \gamma$	0,0016	0,3730	$8,5607 \times 10^{-5}$
$\gamma - \gamma$	$6,3137 \times 10^{-8}$	0,1381	$1,5763 \times 10^{-6}$

Tabla 5.2. *P*-valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para POCTEP-BBDD. Con color rojo se identifican los *p*-valores < 0,05 y con azul los *p*-valores < 0,01.

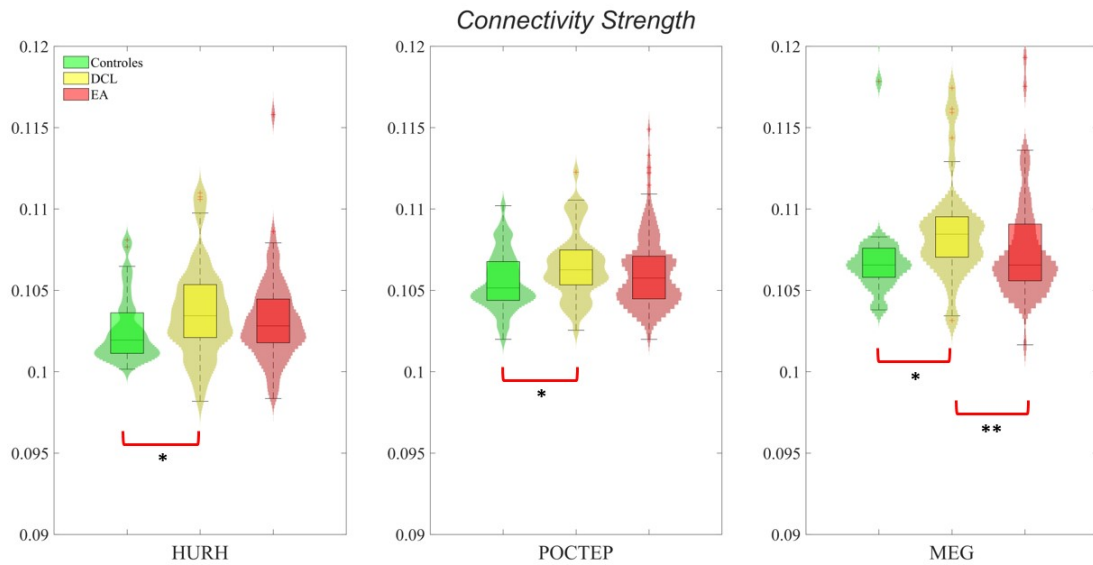


Figura 5.5. CS obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: *p*-valor < 0,05; **: *p*-valor < 0,01.

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	0,1478	0,9011	0,2299
$\delta - \theta$	0,1009	0,7176	0,3244
$\delta - \alpha$	0,4755	0,9730	0,4699
$\delta - \beta_1$	0,4921	0,8388	0,8065
$\delta - \beta_2$	0,1460	0,2730	0,9381
$\delta - \gamma$	0,1095	0,4289	0,4030
$\theta - \theta$	0,0246	0,5567	0,2540
$\theta - \alpha$	0,6311	0,5953	0,8298
$\theta - \beta_1$	0,0075	0,1611	0,4064
$\theta - \beta_2$	$2,3798 \times 10^{-4}$	$1,7534 \times 10^{-4}$	0,3930
$\theta - \gamma$	$7,0382 \times 10^{-5}$	$9,2841 \times 10^{-4}$	0,8719
$\alpha - \alpha$	0,0020	0,4977	$2,5682 \times 10^{-4}$
$\alpha - \beta_1$	$4,7444 \times 10^{-4}$	0,8476	0,0016
$\alpha - \beta_2$	$2,8543 \times 10^{-4}$	0,8124	$6,7749 \times 10^{-4}$
$\alpha - \gamma$	0,6550	0,1387	0,0480
$\beta_1 - \beta_1$	$7,2115 \times 10^{-4}$	0,9910	0,0014
$\beta_1 - \beta_2$	0,0084	0,3600	0,0027
$\beta_1 - \gamma$	0,5936	0,0030	0,0222
$\beta_2 - \beta_2$	0,8728	0,0151	0,0552
$\beta_2 - \gamma$	0,0024	$2,1935 \times 10^{-4}$	0,2692
$\gamma - \gamma$	$1,9580 \times 10^{-8}$	$1,9555 \times 10^{-6}$	0,5950

Tabla 5.3. *P*-valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para AAC para la MEG-BBDD. Con color rojo se identifican los *p*-valores < 0,05 y con azul los *p*-valores < 0,01.

cativas entre estos dos grupos (control y pacientes con DCL: *p*-valor= 0,0037; pacientes con DCL y con EA: *p*-valor= 0,0151).

El último parámetro calculado para la caracterización de la red neuronal a nivel global es la modularidad. Las dos bases de datos de EEG no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Por otro lado, MEG-BBDD presenta diferencias estadísticamente significativas entre todos grupos (*p*-valor= 0,0268 entre grupo de control y de pacientes con EA, *p*-valor= $1,75 \times 10^{-5}$ entre controles y pacientes con DCL, *p*-valor= 0,0038 entre grupo de pacientes con DCL y de pacientes con EA).

5.2.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE

Una vez estudiado la CS de forma individual procedemos a un análisis de correlación entre esta medida y el MMSE. En caso de MMSE, las puntuaciones de 26 o más se consideran normales, pertenecientes a controles, inferiores a 9 generalmente indican un deterioro grave y las puntuaciones entre 10 y 20 está asociada con demencia moderada (Arevalo-Rodriguez et al., 2021). La correlación entre los parámetros MMSE y CS se estudió a través del coeficiente de correlación de Spearman, cuyos valores oscilan entre -1 y 1. Un valor positivo implica que conforme aumenta una variable la otra hace lo mismo; en caso de que la otra disminuya, la correlación toma valor negativo. El valor cero indica que no hay correlación entre las dos variables. La figura 5.8 presenta

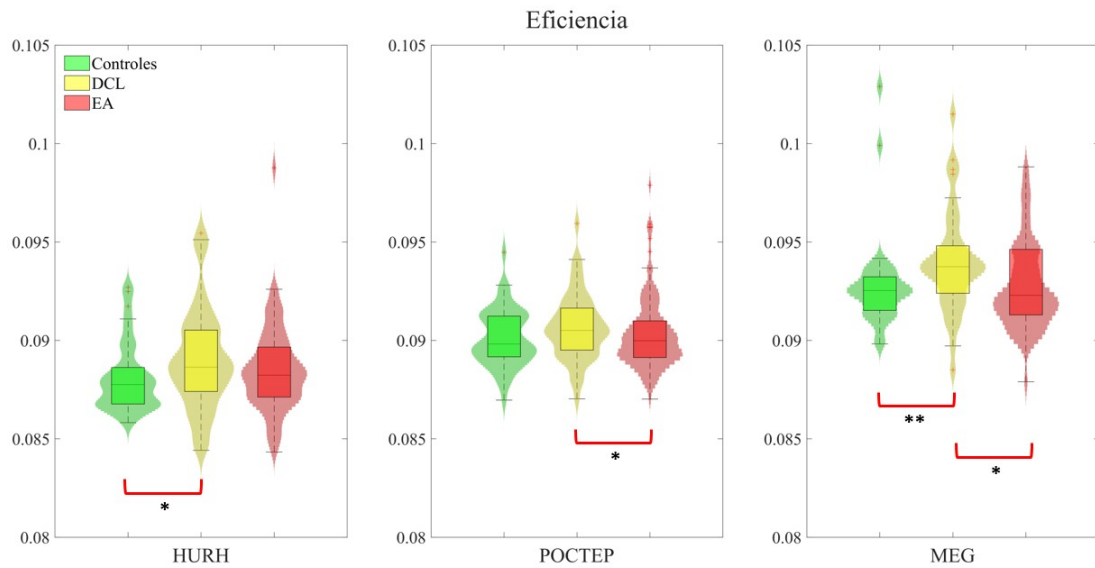


Figura 5.6. Eficiencia obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.

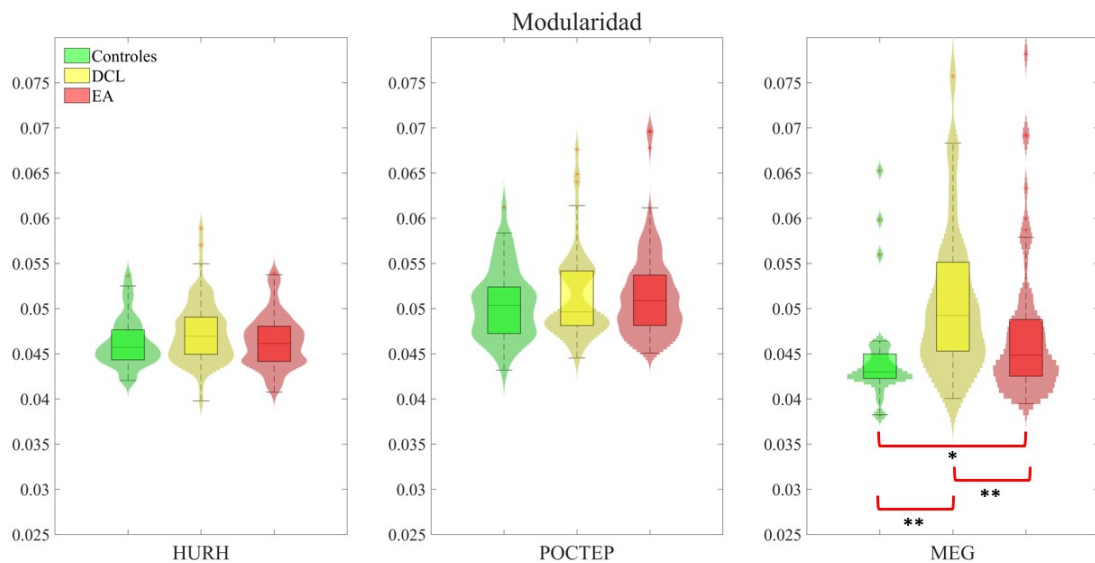


Figura 5.7. Modularidad obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.

el diagrama de dispersión para cada uno de los grupos junto con las curvas de regresión, tanto para regresión lineal como para cuadrática. Cada punto representa un sujeto que corresponde a su valor de MMSE y el CS obtenido. Se puede observar que la curva de regresión es prácticamente lineal. El p -valor obtenido para toda la distribución considerando la regresión lineal es 0,8033, con un coeficiente de correlación $\rho = 0,0186$.

Al igual que en la anterior base de datos, se calculó la correlación de Spearman entre la CS y

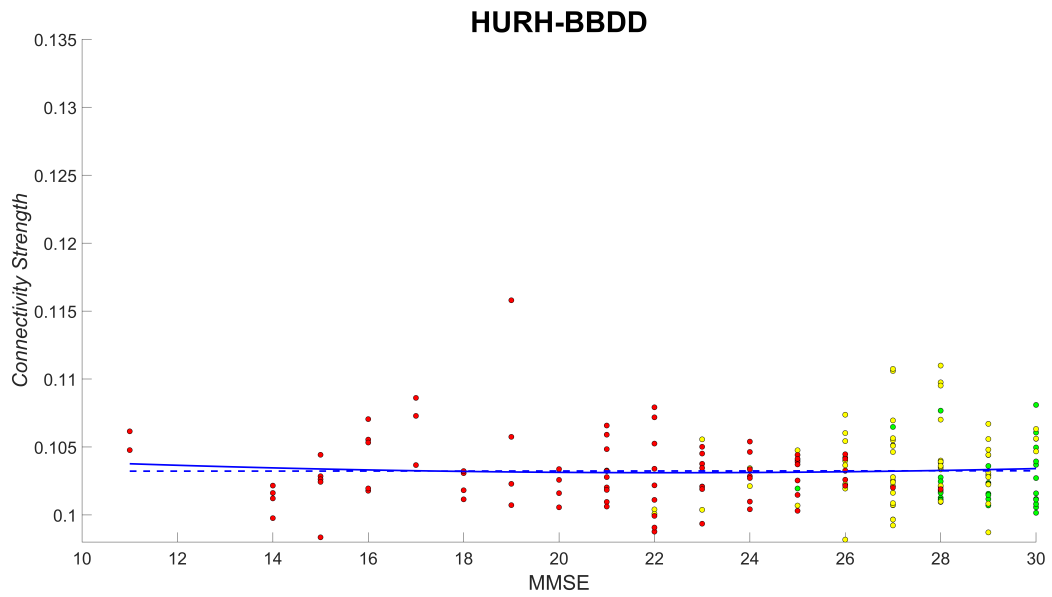


Figura 5.8. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en HURH-BBDD.

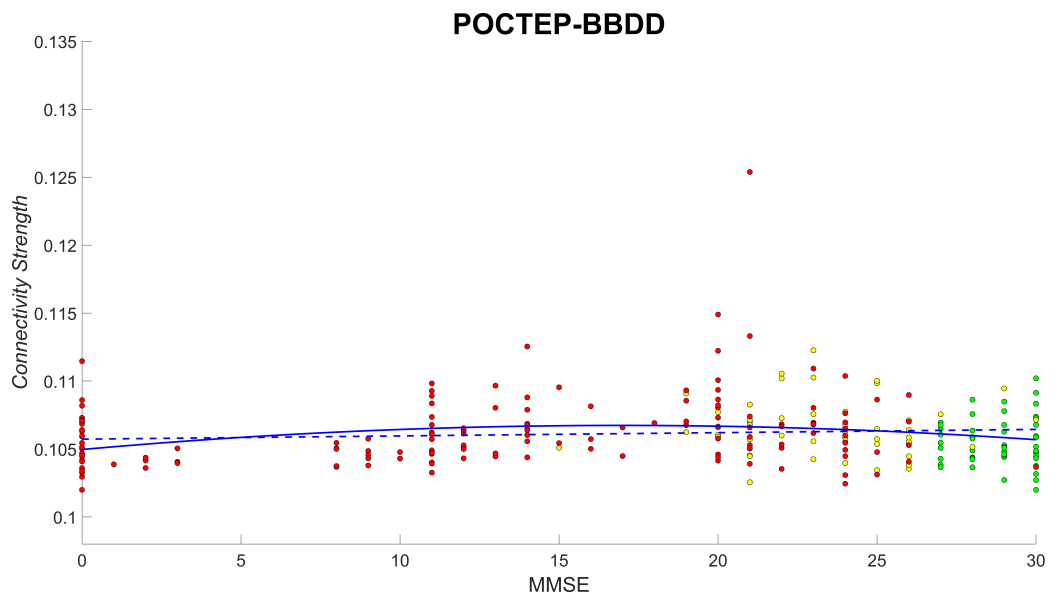


Figura 5.9. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en POCTEP-BBDD.

el MMSE para POCTEP-BBDD. En la figura 5.9, correspondiente al diagrama de dispersión, se puede observar los puntos que representan a cada sujeto, en diferentes colores en función del grupo al que pertenezcan. En este caso se aprecia que la curva de regresión de segundo orden se desvía más de su equivalencia lineal en comparación con la curva de HURH-BBDD. Aunque se aprecia la subida y bajada de la línea de regresión tampoco existe una correlación significativa entre la CS y el MMSE (p -valor= 0,4622, $\rho = 0,0466$).

El diagrama de dispersión presentado en la figura 5.10, presenta la correlación entre los parámetros CS y MMSE para MEG-BBDD. Se observa que la curva de regresión de segundo orden se

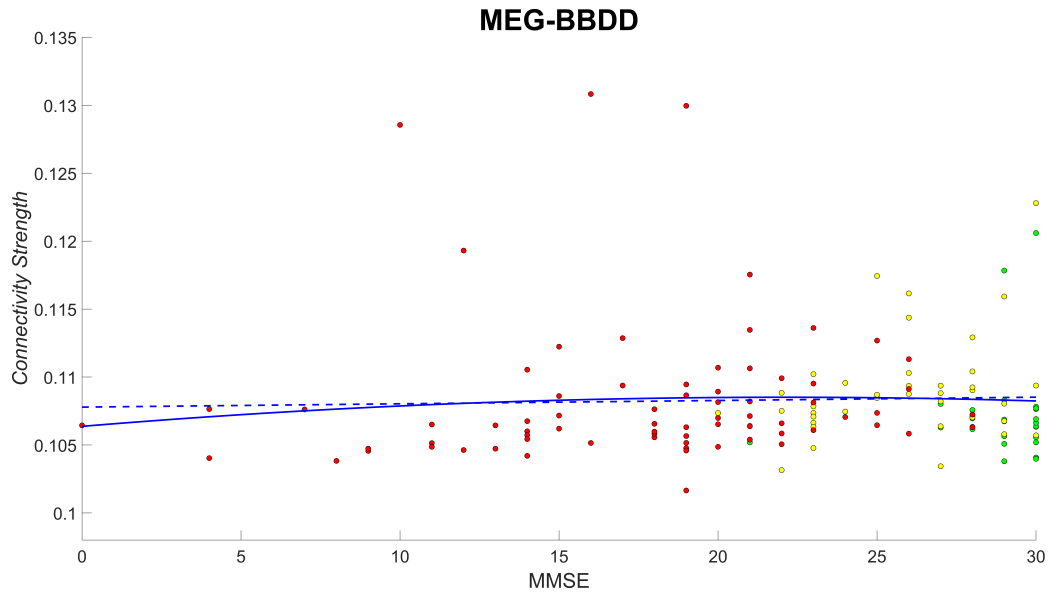


Figura 5.10. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa AAC en MEG-BBDD.

desvía un poco de su equivalencia lineal. En esta base de datos tampoco se observa una correlación significativa entre la CS y el MMSE (p -valor= 0,0781, $\rho = 0,1484$).

5.3. Redes multicapa basadas en PPC

Hasta ahora hemos visto los resultados obtenidos en base al acoplamiento en amplitud. En esta sección se incluyen los resultados calculados a través del método de acoplamiento en fase, PPC.

5.3.1. Análisis PPC

Para el segundo estudio de sincronización entre capas y regiones se utiliza la técnica PPC explicada en la sección 4. Las matrices de conectividad PPC se obtuvieron de forma análoga a las matrices AAC: primero, se ha calculado el valor promedio de PPC para cada interacción de capas entre todas épocas de un sujeto y, posteriormente, se ha calculado el promedio entre todos sujetos para cada uno de tres grupos.

En la figura 5.11 se muestra la matriz de conectividad calculada para la red multicapa PPC para HURH-BBDD. En este caso podemos observar más dispersión entre las relaciones de bandas. Como podemos apreciar, la conectividad más alta corresponde al acoplamiento en $\delta - \delta$. Además, el acoplamiento en fase más elevado se presenta en las interacciones dentro de la misma capa y con las capas-vecinas. En las matrices de las diferencias entre valores promedios entre el grupo de controles y de pacientes con EA, así como entre el grupo de controles y de pacientes con DCL, las diferencias más notables aparecen en las interacciones $\delta - \delta$, $\theta - \theta$ y $\alpha - \alpha$. En ambos casos, los valores promedios de PPC de los grupos de pacientes con EA y con DCL son más elevados que los del grupo de controles. A la hora de comparar el grupo de pacientes con DCL y el de pacientes con EA, se observó que el último tiene valores promedios de PPC más bajos en $\delta - \delta$, $\theta - \theta$ y $\alpha - \alpha$.

La matriz de conectividad para la POCTEP-BBDD (figura 5.12) presenta la conectividad más elevada para las conexiones dentro de la misma banda en las frecuencias más bajas: δ , θ y α . En esta base de datos se observan las diferencias notables entre valores promedios de conectividad del grupo de controles y del grupo de pacientes con EA en las interacciones dentro de la misma capa. Los valores de diferencia elevados y positivos se encuentran en las conexiones $\delta - \delta$ y $\alpha - \alpha$, mientras los valores de diferencia elevados y negativos pertenecen a la interacción $\theta - \theta$. Lo mismo se aprecia en la matriz de diferencias entre el grupo de pacientes con DCL y el grupo de pacientes con EA. La diferencia entre controles y pacientes con DCL presenta diferentes resultados en la interacción $\alpha - \alpha$ en bases de datos distintos.

Por último, se incluyen los resultados obtenidos con los datos de MEG-BBDD en la figura 5.13. A la simple vista, las matrices de conectividad siguen el mismo patrón que las dos bases de datos EEG. El punto para destacar en este caso son las matrices de diferencias entre los valores de conectividad PPC de grupos. Las diferencias entre el grupo de controles con el grupo de pacientes con EA, igual que con el grupo de pacientes con DCL, revelan que la conectividad PPC de los pacientes con EA es la más baja para las interacciones dentro de las mismas capas: δ , θ , α y $\beta 1$. En caso de pacientes con DCL, poseen valores de conectividad más altos tanto en comparación con valores de controles como con el grupo de pacientes con EA.

5.3.2. Análisis de las interacciones entre bandas de frecuencia

En la figura 5.14 se puede ver que los valores de CS de la sincronización entre regiones dentro de la misma banda son más altos y más heterogéneos que los valores para las interacciones entre diferentes capas.

En las tablas 5.4, 5.5 y 5.6 se muestran los p -valores para HURH-BBD, POCTEP-BBDD y MEG-BBDD, respectivamente. En las tres bases de datos se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de controles y de pacientes con EA en las siguientes interacciones: $\delta - \theta$, $\delta - \alpha$, $\theta - \theta$ y $\theta - \alpha$. En la comparación de p -valores entre controles y pacientes con DCL

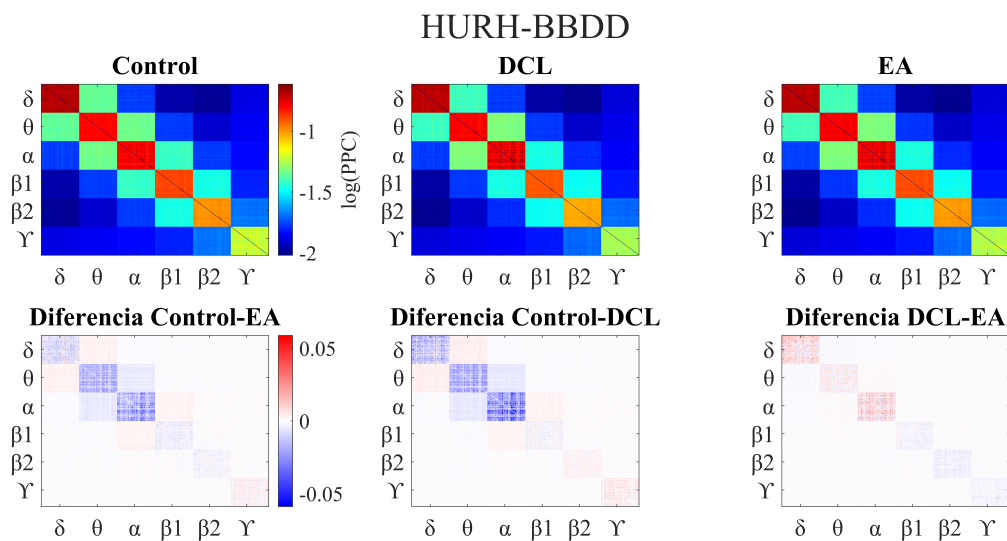


Figura 5.11. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multi-capas PPC en HURH-BBDD.

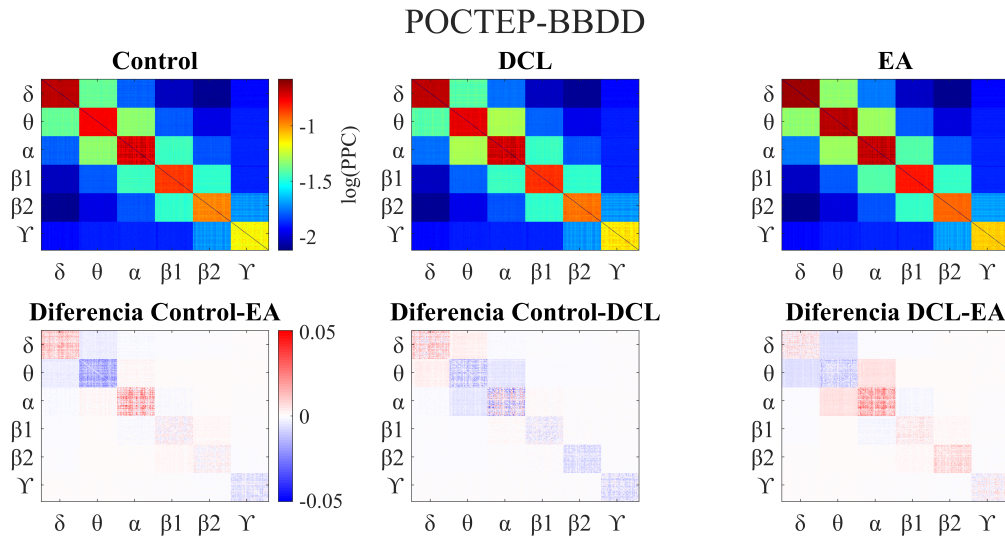


Figura 5.12. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multi-capas PPC en POCTEP-BBDD.

se aprecian diferencias estadísticamente significativas en: $\delta - \delta$, $\delta - \theta$, $\theta - \theta$, $\theta - \beta_1$ y $\theta - \beta_2$. El análisis estadístico entre el grupo de pacientes con DCL y el grupo de pacientes con EA muestra que no hay diferencias significativas para las tres bases de datos, aunque las diferencias estadísticas para la POCTEP-BBDD y la MEG-BBDD van el mismo sentido.

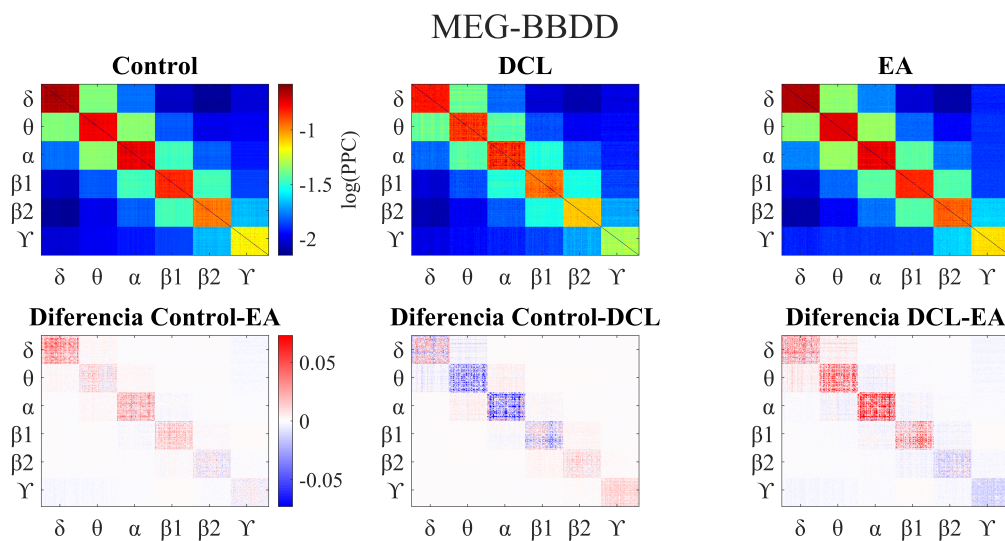


Figura 5.13. Matrices de conectividad y matrices de diferencias entre grupos calculadas para la red multi-capas PPC en MEG-BBDD.

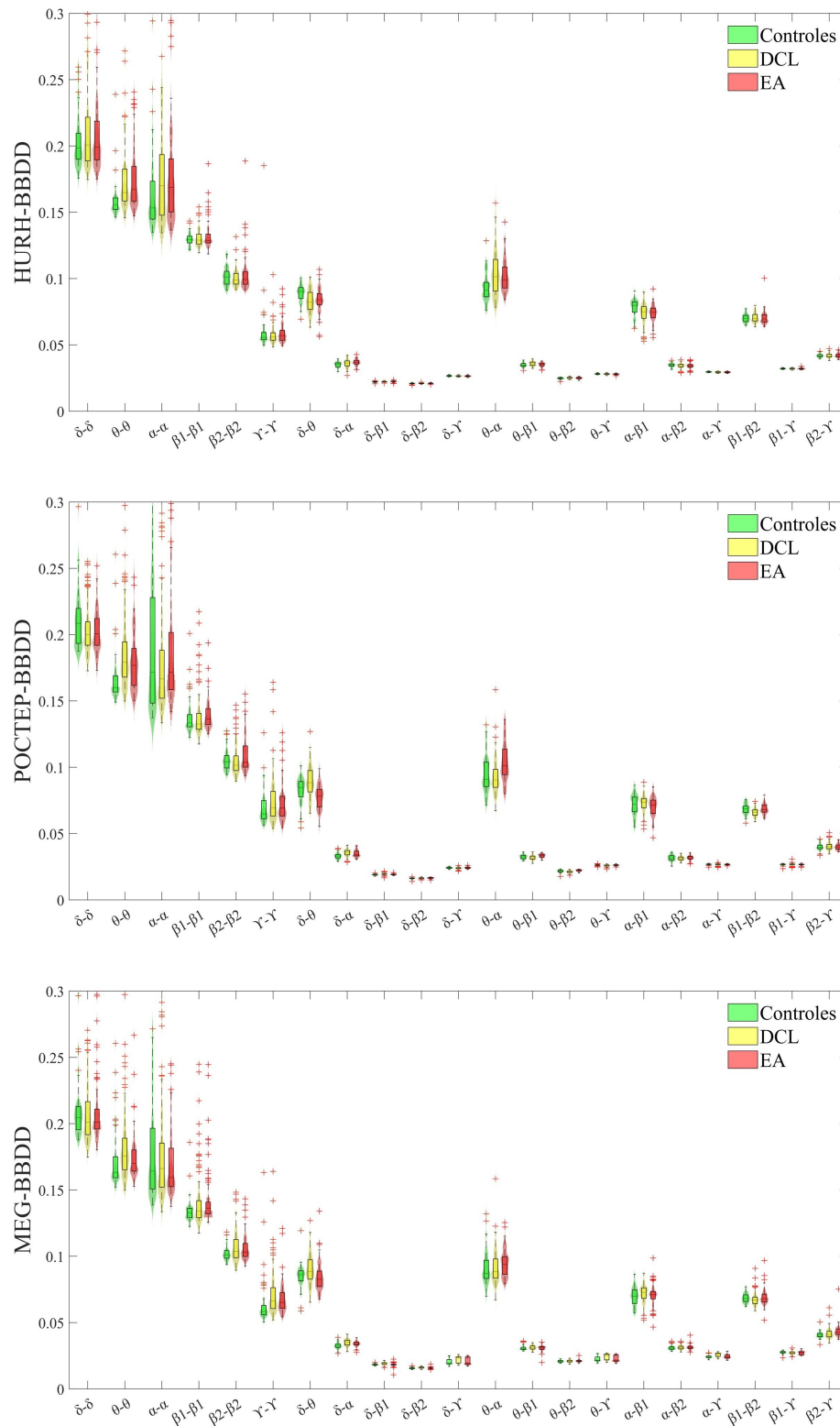


Figura 5.14. CS obtenida para todas las interacciones entre capas a partir de las matrices de conectividad PPC para cada base de datos.

5.3.3. Análisis global

En la figura 5.15 se muestran las distribuciones de CS promedio para cada grupo y base de datos. En HURH-BBDD observamos que el valor medio de controles se encuentra por debajo del resto de grupos y presenta diferencias significativas tanto con la distribución de pacientes con DCL (p -valor= $3,3271 \times 10^{-4}$, test U de Mann-Whitney) como con la distribución de sujetos con EA (p -valor= $8,8925 \times 10^{-5}$). En el caso de MEG-BBDD, sigue el mismo patrón y también presenta diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre controles y los grupos patológicos. En POCTEP-BBDD observamos que la diferencia entre valores medios de grupos no son muy marcadas.

En caso de la eficiencia (figura 5.16), observamos que el valor medio de la distribución de eficiencia de los pacientes con DCL se encuentra por encima de otros dos grupos. El análisis estadístico entre grupos a través de la prueba U de Mann-Whitney presenta resultados parecidos para HURH-BBDD y MEG-BBDD. La distribución de los sujetos EA en HURH-BBDD muestra diferencia estadísticamente significativa respecto a la de controles (p -valor= $1,1889 \times 10^{-4}$). En MEG-BBDD el valor promedio de eficiencia de los pacientes con EA también se encuentra por encima de la de los controles (p -valor= 0,031, test U de Mann-Whitney). Por último, POCTEP-BBDD es la única base de datos que no está alineada con este resultado, mostrando un valor mediano para el grupo de pacientes con EA por debajo del grupo de control, pero sin diferencias significativas.

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	0,6592	0,0299	0,5984
$\delta - \theta$	$2,4546 \times 10^{-4}$	$4,1575 \times 10^{-5}$	0,2149
$\delta - \alpha$	$1,1453 \times 10^{-5}$	0,0820	0,0399
$\delta - \beta_1$	0,0039	0,2707	0,0490
$\delta - \beta_2$	0,3472	0,5700	0,6811
$\delta - \gamma$	0,1009	0,1303	0,8431
$\theta - \theta$	$2,1122 \times 10^{-7}$	$3,0613 \times 10^{-6}$	0,5829
$\theta - \alpha$	$5,1211 \times 10^{-5}$	0,0016	0,9762
$\theta - \beta_1$	0,0669	0,0189	0,2624
$\theta - \beta_2$	0,1649	0,0245	0,3150
$\theta - \gamma$	0,1009	0,2707	0,4328
$\alpha - \alpha$	0,0134	0,0284	0,9970
$\alpha - \beta_1$	$1,6472 \times 10^{-4}$	0,0022	0,6141
$\alpha - \beta_2$	0,0271	0,0770	0,6326
$\alpha - \gamma$	0,0013	0,0104	0,7087
$\beta_1 - \beta_1$	0,6303	0,9261	0,5279
$\beta_1 - \beta_2$	0,7527	0,6934	0,3986
$\beta_1 - \gamma$	0,6231	0,7323	0,7966
$\beta_2 - \beta_2$	0,6812	0,2301	0,5181
$\beta_2 - \gamma$	0,8559	0,9077	0,7822
$\gamma - \gamma$	0,4042	0,5898	0,0957

Tabla 5.4. P -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la HURH-BBDD. Con color rojo se identifican los p -valores $< 0,05$ y con azul los p -valores $< 0,01$.

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	0,1409	0,0228	0,6824
$\delta - \theta$	0,0015	$8,9539 \times 10^{-4}$	$7,6290 \times 10^{-10}$
$\delta - \alpha$	0,0014	$3,3347 \times 10^{-9}$	0,0737
$\delta - \beta_1$	0,1304	$1,5463 \times 10^{-8}$	$3,7833 \times 10^{-5}$
$\delta - \beta_2$	0,0206	0,2598	0,0770
$\delta - \gamma$	0,7992	0,01	0,02
$\theta - \theta$	$8,3881 \times 10^{-4}$	$3,0979 \times 10^{-8}$	0,1294
$\theta - \alpha$	0,0027	0,3449	$5,0166 \times 10^{-7}$
$\theta - \beta_1$	0,0020	0,0363	$6,1251 \times 10^{-9}$
$\theta - \beta_2$	0,0061	0,0017	$2,6525 \times 10^{-10}$
$\theta - \gamma$	0,8304	$1,6327 \times 10^{-4}$	0,0019
$\alpha - \alpha$	0,7531	0,2670	0,0638
$\alpha - \beta_1$	0,4415	0,5191	0,0481
$\alpha - \beta_2$	0,8829	0,1064	0,0442
$\alpha - \gamma$	0,1409	0,0619	0,6538
$\beta_1 - \beta_1$	0,1680	0,3564	0,0125
$\beta_1 - \beta_2$	0,6251	$2,1991 \times 10^{-5}$	$1,7858 \times 10^{-4}$
$\beta_1 - \gamma$	0,3318	0,9911	0,3773
$\beta_2 - \beta_2$	0,2207	0,1513	0,0085
$\beta_2 - \gamma$	0,8988	0,3535	0,4644
$\gamma - \gamma$	0,0483	0,0358	0,8775

Tabla 5.5. *P*-valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la POCTEP-BBDD. Con color rojo se identifican los *p*-valores < 0,05 y con azul los *p*-valores < 0,01.

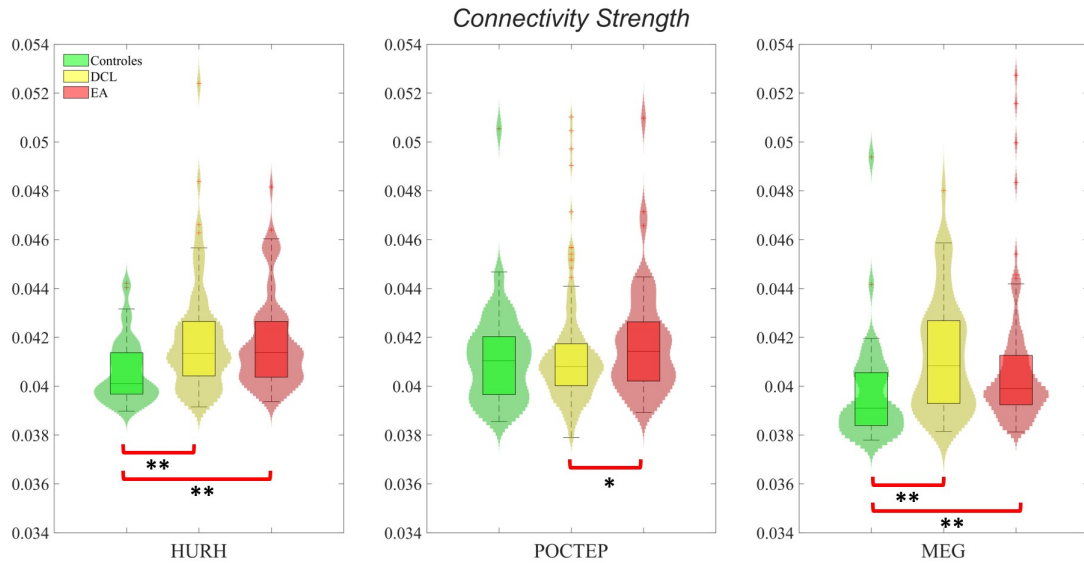


Figura 5.15. CS obtenida a partir de las matrices PPC para las tres bases de datos. *: *p*-valor < 0,05; **: *p*-valor < 0,01.

En la figura 5.17 se muestran las distribuciones de valores de la modularidad para las tres bases de datos. La modularidad para POCTEP-BBDD no aporta información significativa, por lo que no podemos extraer conclusiones. Hay que destacar que la HURH-BBDD rechaza hipótesis nula para comparación entre controles y los grupos patológicos (p -valores= 0,0023, test U de Mann-Whitney entre controles y pacientes con EA; p -valores= 0,005, test U de Mann-Whitney entre controles y pacientes con DCL). En el caso de MEG-BBD, únicamente se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DCL y con EA.

5.3.4. Análisis de correlación entre la CS y el MMSE

Por último, se estudia la correlación entre el parámetro clínico MMSE y el parámetro de red CS. Como podemos observar en la figura 5.18, la curva de regresión de segundo orden se aleja de su equivalente lineal para HURH-BBDD. Gracias al método de correlación de Spearman obtenemos un p -valor= $5,8567 \times 10^{-4}$ ($\rho = -0,2525$) para la regresión lineal.

El análisis de correlación entre la CS y el MMSE para POCTEP-BBDD está representado en la figura 5.19. La curva de regresión del segundo grado es similar a la regresión de primer orden. Para la aproximación lineal, los estadísticos de correlación son: p -valor= 0,4563 y $\rho = -0,0472$.

Acoplamiento entre capas	Controles vs. Pacientes EA	Controles vs. Pacientes DCL	Pacientes DCL vs. Pacientes EA
$\delta - \delta$	0,1338	0,0176	0,6742
$\delta - \theta$	0,0017	$8,4291 \times 10^{-4}$	$6,2778 \times 10^{-10}$
$\delta - \alpha$	0,0014	$3,8858 \times 10^{-9}$	0,0421
$\delta - \beta_1$	0,0904	$9,4437 \times 10^{-9}$	$5,3032 \times 10^{-5}$
$\delta - \beta_2$	0,0399	0,2196	0,1505
$\delta - \gamma$	0,8829	0,0116	0,0105
$\theta - \theta$	$9,0152 \times 10^{-4}$	$1,4724 \times 10^{-8}$	0,1058
$\theta - \alpha$	0,0034	0,3129	$7,6382 \times 10^{-7}$
$\theta - \beta_1$	0,0018	0,0430	$7,1196 \times 10^{-9}$
$\theta - \beta_2$	0,0037	$9,2275 \times 10^{-4}$	$6,6629 \times 10^{-11}$
$\theta - \gamma$	0,7735	0,0013	0,0047
$\alpha - \alpha$	0,8148	0,2551	0,0615
$\alpha - \beta_1$	0,3843	0,5505	0,0566
$\alpha - \beta_2$	0,8671	0,0852	0,0600
$\alpha - \gamma$	0,3557	0,1794	0,6579
$\beta_1 - \beta_1$	0,1851	0,4940	0,0255
$\beta_1 - \beta_2$	0,6539	$2,5535 \times 10^{-5}$	$1,1486 \times 10^{-4}$
$\beta_1 - \gamma$	0,4142	0,6297	0,1821
$\beta_2 - \beta_2$	0,2442	0,1722	0,0096
$\beta_2 - \gamma$	0,7735	0,2894	0,4852
$\gamma - \gamma$	0,0761	0,0300	0,9018

Tabla 5.6. P -valores calculados a través del test de U de Mann-Whitney para PPC para la MEG-BBDD. Con color rojo se identifican los p -valores $< 0,05$ y con azul los p -valores $< 0,01$.

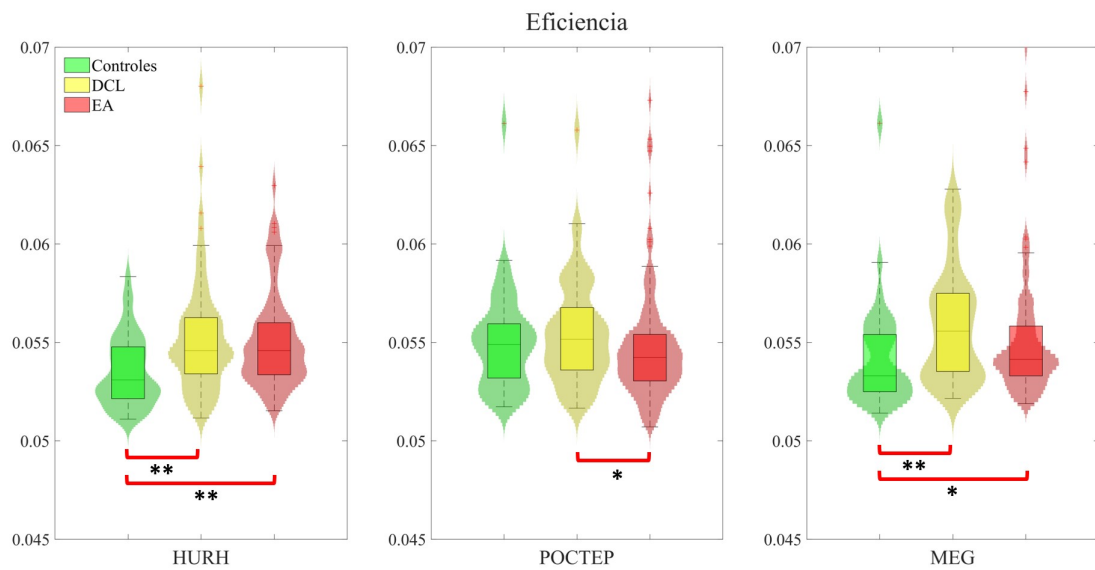


Figura 5.16. Eficiencia obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.

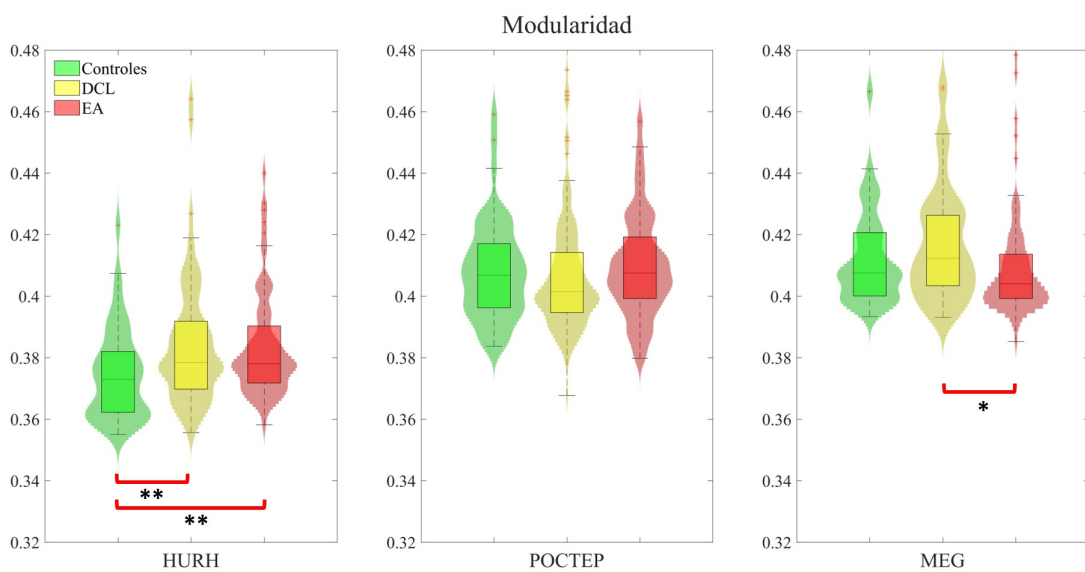


Figura 5.17. Modularidad obtenida a partir de las matrices AAC para las tres bases de datos. *: p -valor < 0,05; **: p -valor < 0,01.

En la figura 5.20 se observa que conforme aumenta la CS se incrementa el valor de MMSE para MEG-BBDD, aunque no observamos una correlación significativa entre los parámetros (p -valor = 0,2368, $\rho = 0,0886$).

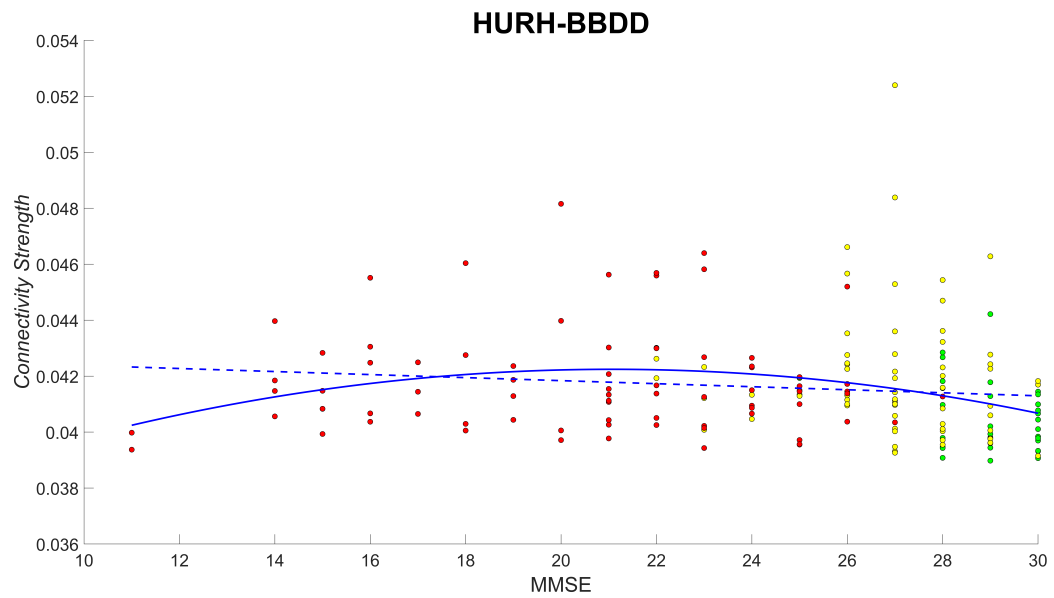


Figura 5.18. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en HURH-BBDD.

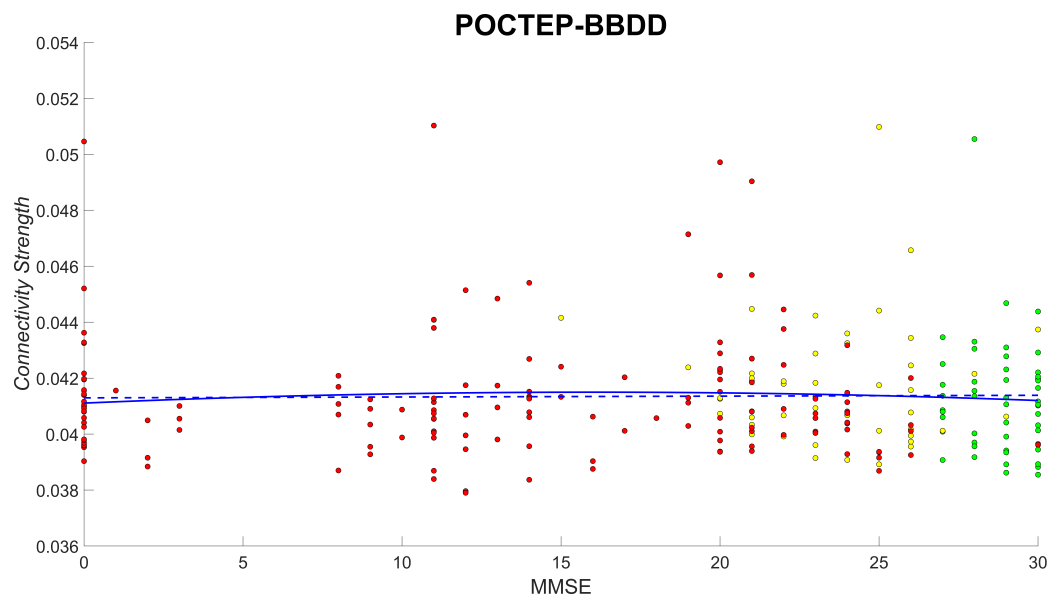


Figura 5.19. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en POCTEP-BBDD.

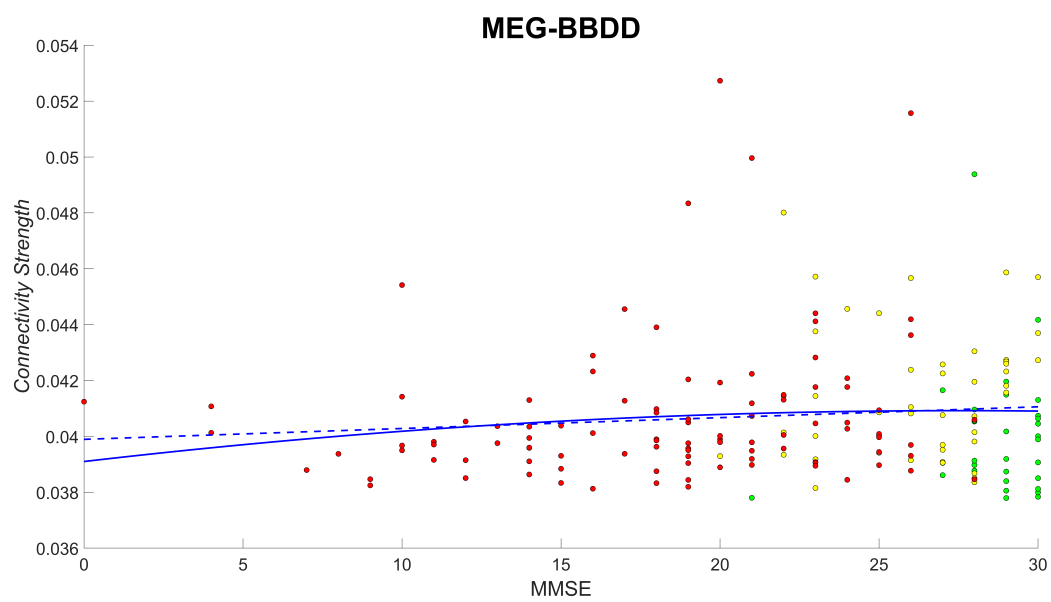


Figura 5.20. Correlación entre el MMSE y la CS para las redes globales multicapa PPC en MEG-BBDD.

Capítulo 6

Discusión

6.1. Introducción	49
6.2. Análisis de las redes multicapa	49
6.3. Limitaciones	51

6.1. Introducción

La EA, igual que otras enfermedades neurológicas, provoca cambios en el comportamiento normal de cerebro. Para su estudio, puede modelarse el funcionamiento del cerebro como una red para caracterizar y destacar los patrones que pueden servir como biomarcadores a la hora del diagnóstico precoz. Este trabajo se ha enfocado en el estudio de la conectividad entre regiones a distintos niveles, tanto el estudio de bandas de frecuencia individuales (capas) como la conectividad multicapa.

En este capítulo, primero se exponen los resultados obtenidos en los estudios anteriores y, por tanto, los resultados que se esperaron de la realización de este TFG. Posteriormente, se analizan los parámetros de la caracterización de la conectividad de la red neuronal funcional, en base a los resultados obtenidos en los apartados anteriores. Por último, se abordan las limitaciones con las que hemos identificado en este TFG.

6.2. Análisis de las redes multicapa

Gracias a las redes neuronales funcionales construidas para este TFG hemos deducido que para ambas técnicas utilizadas, AAC y PPC, la mayor conectividad se da en las interacciones $\delta - \delta$, $\theta - \theta$ y $\alpha - \alpha$ para los tres grupos. Además, tanto en el estudio realizado para este TFG como en el trabajo de Cai et al. (2018) se ha observado que el acoplamiento entre regiones es mayor en la misma banda de frecuencia que entre diferentes bandas, con los índices de conectividad AAC y PPC más elevados para las frecuencias bajas. En relación al acoplamiento dentro de la misma banda en AAC, a medida que avanza la enfermedad, la conectividad en bandas bajas aumenta, mientras que en las bandas altas disminuye. El incremento de la conectividad en la banda δ se puede asociar con que sus ondas caracterizan el estado de reposo y los trastornos cerebrales, mientras que el incremento en la banda θ se puede relacionar con estrés que sufren pacientes (Jafari et al., 2020; Siuly et al., 2016). En el caso de acoplamiento calculado con PPC existen diferencias entre HURH-BBDD y POCTEP-BBDD, MEG-BBDD en bandas bajas. En el primer caso, la conectividad disminuye según progresa la enfermedad, mientras que en el segundo caso los patrones son más variables en función del estadio de la enfermedad. Los pacientes con DCL tienen una conectividad mayor que los controles, mientras que los pacientes con EA obtienen los menores valores de conectividad. Hata et al. (2016), utilizando el método de sincronización en fase LPS (*Lagged phase synchronization*), observaron que la conectividad dentro de las bandas δ y θ disminuye con el progreso de la enfermedad. En neurociencia, estudios previos sugieren que la destrucción o pérdida de conexiones anatómicas se refleja en una disminución de la conectividad funcional (Stam & van Straaten, 2012). En este sentido, Delbeuck (2003) propuso referirse a la EA como un síndrome de desconexión. Asimismo, estudios realizados por Suckling et al. (2015) indicaron que las rutas neuronales se ven afectadas debido a la eliminación de nodos con pocas conexiones, lo que provoca la reorganización de la funcionalidad del cerebro.

A diferencia de la conectividad dentro de un rango de frecuencias dentro de la misma capa, que es responsable de actividades cerebrales específicas, el acoplamiento entre diferentes bandas se considera clave para la integración de la información distribuida en distintos ritmos neuronales y también puede marcar la diferencia en las funciones cerebrales (Cai et al., 2018). En la figura 5.4 vemos que en las tres bases de datos los valores de CS son más bajos en las conexiones dentro de la misma banda que en conexiones entre distintas bandas. Cai et al. (2018) plantearon la hipótesis de que la reducción en el acoplamiento cruzado de frecuencias observado en la EA podría estar rela-

cionado con ciertos síntomas psicológicos o de comportamiento. Además, considerando todas las conexiones entre capas por separado, observamos un aumento de acoplamiento en ciertas bandas de frecuencia en el mismo grupo que también muestra una disminución de conectividad en otras bandas. Esto se puede explicar en base a fallos de algunos procesos específicos, como memoria o atención, para cada banda y sus asociaciones con otras bandas (Jafari et al., 2020). Las conexiones calculadas entre la banda α y las bandas de frecuencias más altas muestran la disminución de la conectividad para los pacientes con EA. En la interacción cruzada de las bandas δ y θ con otras bandas se aprecia un patrón de incremento en la EA respecto a la conectividad de los controles. Ambas bandas están relacionadas con trastornos cerebrales y estrés, por lo que las interacciones con ellas también provocan un aumento de conectividad (Jafari et al., 2020).

Hay que tener en cuenta que los ritmos α y β se asocian con la actividad cerebral durante el estado de reposo, ya que estas bandas acumulan una gran parte de la potencia del espectro en dicho estado, por lo que el efecto de desconexión con los registros utilizados en este estudio se observa precisamente en estas capas (Buldú & Porter, 2018). Estos resultados concuerdan con los trabajos realizados por de Haan et al. (2009) y Stam et al. (2007). Además, Koenig et al. (2005) mostraron que la sincronización en las redes funcionales de enfermos con EA decrece en las bandas de frecuencia α , β y γ , y aumenta en la banda δ . Miraglia et al. (2016) planteó que la disminución de valores de conectividad en la banda α está relacionada con la incapacidad del cerebro para registrar información visual no específica (delEtoile & Adeli, 2017). Hay que destacar que los valores de CS en los pacientes con DCL son los más elevados. Estudios previos han mostrado que el DCL está caracterizado por un incremento de la sincronización y de la longitud de camino (Stam & van Straaten, 2012). Tal hallazgo se puede explicar en términos de mecanismo de compensación o de plasticidad cerebral, que supone la reorganización del funcionamiento cerebral (Stam & van Straaten, 2012).

Los resultados obtenidos gracias al método PPC difieren de los resultados obtenidos con la AAC. En el caso de la conectividad dentro de la misma banda de frecuencia, las bases de datos no siempre están alineadas. Los resultados en la banda θ se alinean entre bases de datos para la AAC (el valor de CS de los pacientes con EA es significativamente mayor que el de controles), igual que los valores de la CS en la banda δ . Por el contrario, las conexiones dentro de las bandas α y β 1 presentan valores de la CS más altos para los pacientes con EA que para los controles. Esto también se ve reflejado en las interacciones cruzadas, ya que las conexiones más fuertes son las que interactúan con las bandas α o β 1.

Con el objetivo de resumir la información, se calculó la CS global, tanto para AAC como para PPC. Los resultados obtenidos mostraron valores más elevados para el grupo de pacientes con EA que para los controles. Estos resultados no coinciden con los esperados desde un punto de vista teórico. Así, delEtoile & Adeli (2017) observaron que la conectividad, tanto local como global, de pacientes con EA es más baja respecto a la de controles. Los resultados obtenidos en este trabajo se pueden asociar con el incremento considerado de la conectividad dentro de las bandas bajas, es decir, que el deterioro de actividad con el trastorno cerebral y el estrés es más notable que el deterioro de la actividad mental y que la atención, que se asocia con bandas altas (Jafari et al., 2020). Se puede explicar esto en base a que los pacientes con deterioro suelen frustrarse debido a que no pueden realizar diversas actividades básicas y cotidianas. En caso de DCL observamos los resultados esperados, valores de CS más elevados debido probablemente al efecto compensatorio del cerebro.

En segundo lugar, se realizó el cálculo de eficiencia. Estudios realizados por Cai et al. (2018) revelaron que tanto la eficiencia global como la local toman valores más altos en las redes fun-

cionales de enfermos con EA que las de controles. Los resultados obtenidos en este TFG para la eficiencia están alineados con los de la CS, debido a que los dos parámetros dependen de los valores de conectividad, por lo que confirman los resultados obtenidos por Cai et al. (2018). Por último, se observó un incremento de la modularidad en pacientes con EA respecto a la de controles, lo que implica que las conexiones dentro de una banda son más elevadas que entre diferentes bandas. Estos resultados van en el mismo sentido que el resto de parámetros calculados. En el caso de la modularidad de pacientes con DCL no se observa un patrón común por lo que no se puede extraer conclusiones claras.

En la práctica clínica, la prueba MMSE permite evaluar la gravedad de la demencia con valores más bajos indicando mayor severidad. Por ello, se podría esperar que valores bajos de MMSE estuvieran asociados a valores inferiores de CS; sin embargo, en este TFG se observa que no ocurre esto para ninguna técnica de acoplamiento. Los valores de CS para cada grupo toman valores similares, por lo que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la correlación de los parámetros.

6.3. Limitaciones

El trabajo realizado está sujeto a unas limitaciones explicadas a continuación. En primer lugar, teniendo en cuenta que hoy en día no se ha realizado la cantidad suficiente de estudios sobre una red multicapa como una red global surge la dificultad tanto en el planteamiento del análisis de las conexiones entre capas como en su interpretación. Por otro lado, hay que tener en cuenta la baja resolución espacial de las bases de datos de EEG. Esto se debe a que la técnica de localización de fuentes genera 68 regiones a partir de 19 electrodos para el registro, por lo que nos podemos encontrar con sesgos en el análisis. Esto impide, además, que se pueda estudiar el comportamiento en regiones cerebrales individuales debido a la baja resolución. Además, el tamaño muestral de las bases de datos es limitado y difiere entre ellas. Esto podría sesgar los patrones de acoplamiento observados entre las mismas. Además, las diferencias en edad entre los grupos podrían influir en los resultados observados. Finalmente, en relación a los pacientes con DCL, este grupo podría subdividirse en dos, en función de si han evolucionado o no al estado de demencia por EA; sin embargo, no se disponía de esta información. Este hecho podría explicar en parte la heterogeneidad de los resultados obtenidos con este grupo.

Capítulo 7

Conclusiones y líneas futuras

7.1. Grado de consecución de los objetivos del TFG	53
7.2. Conclusiones y aportaciones	53
7.3. Líneas futuras de trabajo	54

7.1. Grado de consecución de los objetivos del TFG

Este TFG ha supuesto la primera toma de contacto con el mundo de la biomedicina, la adquisición de conocimientos sobre el funcionamiento del cerebro, la construcción de una red con información biológica y su relación con los diversos conocimientos adquiridos durante mis estudios de Grado. El objetivo principal de este trabajo consistía en aplicar nuevos métodos de caracterización de conectividad multicapa. A continuación, se evalúa el grado de cumplimiento de los objetivos:

- Se han obtenido los conocimientos sobre el funcionamiento del cerebro y sobre el procesado de registros de la actividad cerebral, EEG y MEG.
- Se ha realizado una familiarización con los aspectos generales de la EA.
- Se ha consultado información sobre técnicas para generar una red neuronal y evaluarla.
- Se han adquirido conocimientos de programación en MATLAB para el análisis de señales y la construcción de redes neuronales funcionales.
- Se han estudiado tres bases de datos para la obtención de los resultados, dos de las cuales han sido registradas con EEG y una con MEG.
- Se han implementado redes neuronales funcionales multicapa mediante AAC y PPC, utilizando MATLAB.
- Se han analizado los resultados obtenidos, se han comparado con otros estudios relacionados y se han extraído conclusiones.

7.2. Conclusiones y aportaciones

El trabajo realizado para la obtención de los resultados mostrados en el capítulo 5 y su interpretación en capítulo 6 puede llevar a una serie de conclusiones:

- Las redes multicapa funcionales constituyen una nueva técnica que permite estudiar las redes cerebrales mediante un marco de trabajo unificado, que elimina la fragmentación asociada a la consideración de bandas de frecuencia individuales. En este sentido, permiten obtener una descripción más simple e intuitiva del funcionamiento del cerebro.
- Las metodologías utilizadas para caracterizar en acoplamiento cruzado entre regiones y bandas de frecuencia permiten llegar a algunas conclusiones comunes. Por ejemplo, las bandas que muestran una conectividad más alta son δ , θ y α para los tres grupos, mientras las bandas altas presentan valores de conectividad más bajos. Por otro lado, se obtiene información contradictoria entre las dos técnicas de acoplamiento. A medida que progresa la enfermedad, con la AAC se observa un incremento de la conectividad cerebral en bandas bajas y un decremento en bandas altas. En caso de PPC, las bandas δ y α presentan un decremento de la conectividad a medida que avanza la enfermedad.
- Las interacciones dentro de la misma banda de frecuencia tienen mayor conectividad que entre distintas bandas.
- El incremento de la conectividad en la banda δ puede asociarse con un estado de reposo y con trastornos cerebrales, mientras que el incremento en la banda θ se puede relacionar con el estrés que sufren los pacientes con EA. Las interacciones cruzadas entre δ y el resto de

bandas, como θ , presentan unos valores de conectividad más elevados en pacientes con EA que en controles. Estas bandas se caracterizan por estrés y trastornos cerebrales que puede afectar a sus conexiones con otras bandas.

- Las interacciones cruzadas entre la banda α y β_1 , β_2 y γ disminuyen, conforme progresa la enfermedad, probablemente debido a que estas bandas se encargan de las tareas cognitivas que sufren alteraciones por la EA.
- Tanto la CS global como la modularidad y la eficiencia presentan valores más elevados para pacientes con EA que para controles.
- Los pacientes con DCL presentan valores tanto de conectividad como de parámetros de la red funcional más altos que los otros dos grupos debido probablemente a un efecto compensatorio del cerebro.
- Aunque se observan diferencias entre las bases de datos, los resultados muestran que las redes multicapa construidas mediante registros EEG permiten obtener resultados similares a las redes basadas en actividad MEG, a pesar de la menor resolución espacial del EEG.

7.3. Líneas futuras de trabajo

Como líneas futuras, se propone el estudio de otros parámetros de la red multicapa que puedan caracterizar y complementar los resultados obtenidos en este trabajo. Una de las medidas que puede ser de interés para ello es la entropía, ya que puede cuantificar la complejidad de la red multicapa. Asimismo, al obtener valores para nuevos parámetros sería interesante estudiar su correlación con el MMSE.

En segundo lugar, sería interesante aplicar nuevos métodos, como el propuesto por Idaji et al. (2022) para el procesado de las señales analizadas que pueden contener información duplicada en diferentes regiones o capas. Una de estas técnicas sería la eliminación de los armónicos secundarios, que suelen caer en un múltiplo de la frecuencia principal.

En tercer lugar, se podrían estudiar las características de la red divididas por regiones o módulos, de tal forma que se pueda detectar cuál de ellas sufre más alteraciones debidas a la demencia o si existe un patrón espacial a lo largo de la evolución de la EA.

En cuarto lugar, se podría dividir el grupo de pacientes con DCL en los que evolucionan a pacientes con EA y los que se mantienen estables durante varios años. De esta forma, se podrían explorar los patrones neurales específicos para el grupo DCL que se transforma en EA, lo que ayudaría a comprender los mecanismos que desencadenan la EA.

Por último, se propone estudio de red multicapa para otras enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas para estudiar las alteraciones en la estructura multicapa para estas enfermedades.

Bibliografía

- Abhang, P. A., Gawali, B. W., & Mehrotra, S. C. (2016). *Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition*. Elsevier (Chapter 2, 19–50). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804490-2.00002-6>
- Alberto, R. & Turcios, S. (2015). Prueba de wilcoxon-mann-whitney: mitos y realidades. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*, 2, 18–21. www.endocrinologia.org.mx
- Ansari, N. N., Naghdi, S., Hasson, S., Valizadeh, L., & Jalaie, S. (2010). Validation of a minimal state examination (mmse) for the persian population: A pilot study. *Applied Neuropsychology*, 17, 190–195. <https://doi.org/10.1080/09084282.2010.499773>
- Antonakakis, M., Schrader, S., Wollbrink, A., Oostenveld, R., Rampp, S., Haueisen, J., & Wolters, C. H. (2019). The effect of stimulation type, head modeling, and combined eeg and meg on the source reconstruction of the somatosensory p20/n20 component. *Human Brain Mapping*, 40(17), 5011–5028. <https://doi.org/10.1002/hbm.24754>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué-Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Gianakou, A., Pedraza, O., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2021). Mini-mental state examination (mmse) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (mci). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>
- Asociación de Alzheimer, . (2022). *El alzheimer y el cerebro*. https://www.alz.org/espanol/about/el_alzheimer_y_el_cerebro.asp. Fecha de acceso: 30 de Agosto, 2022
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature Neuroscience*, 20, 327–339. <https://doi.org/10.1038/nn.4504>
- Bassett, D. S. & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, 20, 353–364. <https://doi.org/10.1038/nn.4502>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*, 11(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Berrú, V. & Pillajo-Sánchez, B. (2018). Demencia rápidamente progresiva, un reto diagnóstico. a propósito de dos casos clínicos de demencia secundaria a enfermedad de creutzfeldt-jakob en una misma familia en ecuador. *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna*, 3, 136–139. <https://doi.org/10.32818/reccmi.a3n3a12>

- Blaus, B. (2013). *Multipolar neuron*. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Blausen_0657_MultipolarNeuron.png. Fecha de acceso: 18 de Julio, 2022
- Blázquez, J., García-Berrocal, A., Balbás, M., & Montalvo, C. (2010). Aplicación de las transformadas de hilbert a la dinámica de una pala de aerogenerador. *XVIII Congreso nacional de ingeniería mecánica*, 1416–1422.
- Botelho, T. R., Soprani, D., Rodrigues, C., Ferreira, A., & Frizera, A. (2017). Nuevo enfoque para la clasificación de señales eeg usando la varianza de la diferencia entre las clases de un clasificador bayesiano. *RIAI - Revista Iberoamericana de Automatica e Informatica Industrial*, 14, 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.riai.2017.07.002>
- Buldú, J. M. & Porter, M. A. (2018). Frequency-based brain networks: From a multiplex framework to a full multilayer description. *Network Neuroscience*, 2, 418–441. https://doi.org/10.1162/netn_a_00033
- Cai, L., Wei, X., Wang, J., Yu, H., Deng, B., & Wang, R. (2018). Reconstruction of functional brain network in alzheimer's disease via cross-frequency phase synchronization. *Neurocomputing*, 314, 490–500. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2018.07.019>
- Cea-Cañas, B., Gomez-Pilar, J., Núñez, P., Rodríguez-Vázquez, E., de Uribe, N., Álvaro Díez, Pérez-Escudero, A., & Molina, V. (2020). Connectivity strength of the eeg functional network in schizophrenia and bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 98:109801. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109801>
- Cohen, M. X. (2017). Where does eeg come from and what does it mean? *Trends in Neurosciences*, 40, 208–218. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. O. (2019). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 81, 235. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3438>
- da Silva, F. L. (2013). Eeg and meg: Relevance to neuroscience. *Neuron*, 80, 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
- Dauwels, J., Vialatte, F.-B., & Cichocki, A. (2010). On the early diagnosis of alzheimer's disease from eeg signals: A mini-review. *Advances in Cognitive Neurodynamics*, 709–716. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9695-1_106
- de Haan, W., Pijnenburg, Y. A., Strijers, R. L., van der Made, Y., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and alzheimer's disease using eeg and graph theory. *BMC Neuroscience*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-101>
- de la Rosa, Y. H., Moreno, V. J. H., Hernández, N. E. B., & Castañeda, E. T. (2017). ¿chi cuadrado o ji cuadrado? *Medicentro Electrónica*, 21(4), 294–295. <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2500/2072#:~:text=Ahora%2C%20seg%C3%BAn%20lo%20explicado%20por>
- Delbeuck, X. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, 13(2), 79–92. <https://doi.org/10.1023/a:1023832305702>
- delEtoile, J. & Adeli, H. (2017). Graph theory and brain connectivity in alzheimer's disease. *Neuroscientist*, 23, 616–626. <https://doi.org/10.1177/1073858417702621>

- Donoso, A. (2003). La enfermedad de alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41, 13 – 22. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&nrm=iso
- Duan, F., Huang, Z., Sun, Z., Zhang, Y., Zhao, Q., Cichocki, A., Yang, Z., & Sole-Casals, J. (2020). Topological network analysis of early alzheimer’s disease based on resting-state eeg. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, 28(10), 2164–2172. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.3014951>
- Engels, M., van der Flier, W., Stam, C., Hillebrand, A., Scheltens, P., & van Straaten, E. (2017). Alzheimer’s disease: The state of the art in resting-state magnetoencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 128(8), 1426–1437. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.05.012>
- García Meilán, J. J. & Criado Gutiérrez, J. M. (2017). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias neuodegenerativas*. Elsevier España.
- Gomez-Pilar, J., Crespo, J., Bachiller Matarranz, A., Gómez Peña, C., Molina Rodríguez, V., & Hornero Sánchez, R. (2015). Caracterización de la dinámica en la eficiencia de la red neuronal en esquizofrenia en tarea cognitiva auditiva. *XXXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 167–170.
- Good, B. H., Montjoye, Y. A. D., & Clauset, A. (2010). Performance of modularity maximization in practical contexts. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 81, 046106. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.81.046106>
- Gross, J. (2019). *Magnetoencephalography in Cognitive Neuroscience: A Primer*, volume 104. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.001>
- Guerchet, Prince, M., & Prina, M. (2020). Numbers of people with dementia worldwide: An update to the estimates in the world alzheimer report 2015. *Alzheimer’s Disease International*. <https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/>. Fecha de acceso: 21 de Mayo, 2022
- Guillon, J., Attal, Y., Colliot, O., Corte, V. L., Dubois, B., Schwartz, D., Chavez, M., & Fallani, F. D. V. (2017). Loss of brain inter-frequency hubs in alzheimer’s disease. *Scientific Reports*, 7, 10879. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07846-w>
- Haines, D. E. & Mihailoff, G. A. (2018). *Principios de Neurociencia: Aplicaciones Básicas y Clínicas*. Elsevier Health Sciences.
- Hata, M., Kazui, H., Tanaka, T., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., Aoki, Y., Ikeda, S., Kanemoto, H., Yoshiyama, K., Iwase, M., & Takeda, M. (2016). Functional connectivity assessed by resting state eeg correlates with cognitive decline of alzheimer’s disease – an eloretta study. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1269–1278. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.030>
- Idaji, M. J., Zhang, J., Stephani, T., Nolte, G., Müller, K.-R., Villringer, A., & Nikulin, V. V. (2022). Harmoni: A method for eliminating spurious interactions due to the harmonic components in neuronal data. *NeuroImage*, 252, 119053. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119053>

- 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 and Dementia*, 14, 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 194. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1490–1505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
- Kaiser, M. (2011). A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *NeuroImage*, 57(3), 892–907. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.025>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Koenig, T., Studer, D., Hubl, D., Melie, L., & Strik, W. K. (2005). Brain connectivity at different time-scales measured with EEG. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360, 1015–1023. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1649>
- Kulkarni, N. & Bairagi, V. (2018). Electroencephalogram and its use in clinical neuroscience. *EEG-Based Diagnosis of Alzheimer Disease*, 25–35. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815392-5.00002-2>
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Scientific Reports*, 8, 102–111. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
- Lanfranco G, R., Manríquez-Navarro, P., Avello G, L., & Canales-Johnson, A. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Revista médica de Chile*, 140(9), 1191–1200. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000900014>
- Liu, Z., Fukunaga, M., de Zwart, J. A., & Duyn, J. H. (2010). Large-scale spontaneous fluctuations and correlations in brain electrical activity observed with magnetoencephalography. *NeuroImage*, 51, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.092>
- 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. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Mandal, P. K., Banerjee, A., Tripathi, M., & Sharma, A. (2018). A comprehensive review of magnetoencephalography (MEG) studies for brain functionality in healthy aging and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Computational Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00060>

- Martínez, D. B., Soldevilla, M. A. G., Santiago, A. P., & Martínez, J. T. (2019). Enfermedad de alzheimer. *Medicine*, 12, 4338–4384. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Maturana-Candelas, A., Gómez, C., Poza, J., Pinto, N., & Hornero, R. (2019). Eeg characterization of the alzheimer's disease continuum by means of multiscale entropies. *Entropy*, 21(6), 544. <https://doi.org/10.3390/e21060544>
- Mendez, P. C., Surace, E., Bérnago, Y., Calandri, I., Vazquez, S., Sevlever, G., & Allegri, R. F. (2019). Biomarcadores de enfermedad de alzheimer. dónde estamos y hacia dónde vamos. *Medicina*, 79, 546–551.
- Menéndez González, M., García, C., Suárez-Sanmartín, E., Fernández, S., Álvarez Escudero, R., & Blázquez, M. (2017). Biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de alzheimer. *Biomedicina*. <https://doi.org/10.3823/5005>
- Michel, C. M. & Brunet, D. (2019). Eeg source imaging: A practical review of the analysis steps. *Frontiers in Neurology*, 10, 10:325. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325>
- Miraglia, F., Vecchio, F., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2016). Eeg characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: Small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1261–1268. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.040>
- Miraglia, F., Vecchio, F., Pappalettera, C., Nucci, L., Cotelli, M., Judica, E., Ferreri, F., & Rossini, P. M. (2022). Brain connectivity and graph theory analysis in alzheimer's and parkinson's disease: The contribution of electrophysiological techniques. *Brain Sciences*, 12, 402. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030402>
- Morales, G. & Artieda, J. (2009). La neurofisiología clínica: pasado, presente y futuro. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(1137-6627). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272009000600001
- Newman, M. E. J. (2010). *Networks: An Introduction*. Oxford University Press.
- Niu, H., Álvarez Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of alzheimer's disease in europe: A meta-analysis. *Neurologia*, 32, 523–532. www.elsevier.es/neurologia
- Núñez, N. O., Benítez, A. C., Rodríguez, T. A., García, A. F., & Rodríguez, O. B. (2020). La demencia senil: un problema de salud en los tiempos actuales. *Investigaciones Médicoquirúrgicas*, 12(1). <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/591>
- Núñez, P., Poza, J., Gómez, C., Rodríguez-González, V., Hillebrand, A., Tewarie, P., Tola-Arribas, M., Cano, M., & Hornero, R. (2021). Abnormal meta-state activation of dynamic brain networks across the alzheimer spectrum. *NeuroImage*, 232, 117898. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117898>
- O'Neill, G. C., Barratt, E. L., Hunt, B. A. E., Tewarie, P. K., & Brookes, M. J. (2015). Measuring electrophysiological connectivity by power envelope correlation: a technical review on meg methods. *Physics in Medicine and Biology*, 60(21), R271–R295. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/r271>

- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sloreta): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24 Suppl D(0379-0355), 5–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12575463/>
- Poza Crespo, J. (2008). *Análisis Tiempo-Frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid.
- Rodriguez-Gonzalez, V., Poza, J., Nunez, P., Gomez, C., Garcia, M., Shigihara, Y., Hoshi, H., Santamaria-Vazquez, E., & Hornero, R. (2019). Towards automatic artifact rejection in resting-state meg recordings: Evaluating the performance of the sound algorithm. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4807–4810. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856587>
- Romano, M., Nissen, M., Del, N., Paredes, H., & Carlos, A. (2007). Enfermedad de alzheimer. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*, 175, 9–11. https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf
- Rossini, P. M., Iorio, R. D., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., & Dubois, B. (2020). Early diagnosis of alzheimer’s disease: the role of biomarkers including advanced eeg signal analysis. report from the ifcn-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131, 1287–1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Rubinov, M. & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006189–a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Siems, M. & Siegel, M. (2020). Dissociated neuronal phase- and amplitude-coupling patterns in the human brain. *NeuroImage*, 209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116538>
- Siuly, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2016). *Eeg signal analysis and classification: Techniques and applications*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47653-7_1
- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., & Tucker, D. (2015). Eeg source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.015>
- Song, X., Clarke, M., Bardouille, T., Darvesh, S., Fisk, J., Beyea, S., D’Arcy, R., & Rockwood, K. (2014). Changes in prefrontal activation in early alzheimer’s disease: a magnetoencephalography (meg) study. *Alzheimer’s Dementia*, 10, 403–404. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.501>
- Stam, C. (2005). Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 116(10), 2266–2301. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.011>

- Stam, C. J. (2010). Use of magnetoencephalography (meg) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 289, 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.028>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel eeg and meg with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28, 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Stam, C. J. & van Straaten, E. C. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123, 1067–1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Suckling, J., Simas, T., Chattopadhyay, S., Tait, R., Su, L., Williams, G., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2015). A winding road: Alzheimer's disease increases circuitous functional connectivity pathways. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00140>
- Sun, J., Wang, B., Niu, Y., Tan, Y., Fan, C., Zhang, N., Xue, J., Wei, J., & Xiang, J. (2020). Complexity analysis of eeg, meg, and fmri in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: A review. *Entropy*, 22. <https://doi.org/10.3390/e22020239>
- Sánchez Morillo, D. (2008). *Procesado y transmisión de señales biomédicas para el diagnóstico de trastornos y enfermedades del sueño*. Universidad de Cádiz.
- Tewarie, P., Prasse, B., Meier, J., ine Byrne, Domenico, M. D., Stam, C. J., Brookes, M. J., Hillebrand, A., Daffertshofer, A., Coombes, S., & Miegheem, P. V. (2021). Interlayer connectivity reconstruction for multilayer brain networks using phase oscillator models. *New Journal of Physics*, 23. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/ac066d>
- Trafton, A. (2019). *Cientistas mapeiam como alzheimer afeta o cérebro*. <https://www.revistaplaneta.com.br/cientistas-mapeiam-como-alzheimer-afeta-o-cerebro/>
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). *Diagnóstico precoz de la enfermedad de alzheimer: fase prodrómica y preclínica*. www.neurologia.com
- Vergara, F. & Behrens, M. (2013). Red neural por defecto y enfermedad de alzheimer default mode network and alzheimer's disease. *Revista médica de Chile*, 141(375-380), 375–380.
- von Bernhardi, R. (2005). Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 43(2). <https://doi.org/10.4067/s0717-92272005000200005>
- Weiner, I. B. & Craighead, W. E. (2010). *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley Sons.
- Yu, M., Engels, M. M. A., Hillebrand, A., van Straaten, E. C. W., Gouw, A. A., Teunissen, C., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2017). Selective impairment of hippocampus and posterior hub areas in alzheimer's disease: an meg-based multiplex network study. *Brain*, 140(5), 1466–1485. <https://doi.org/10.1093/brain/awx050>
- Zangrossi, A., Zanzotto, G., Lorenzoni, F., Indelicato, G., Cannas Aghedu, F., Cermelli, P., & Bisacchi, P. S. (2021). Resting-state functional brain connectivity predicts cognitive performance: An exploratory study on a time-based prospective memory task. *Behavioural Brain Research*, 402. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113130>