



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR  
DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS DE  
TELECOMUNICACIÓN, MENCIÓN EN SISTEMAS DE  
TELECOMUNICACIÓN

## **Localización de Fuentes Cerebrales en la Enfermedad de Alzheimer**

Autor:

**D. Víctor Gutiérrez de Pablo**

Tutor:

**Dr. D. Jesús Poza Crespo**

Valladolid, Julio 2019

---

**TÍTULO:** Localización de Fuentes Cerebrales en la Enfermedad de Alzheimer

**AUTOR:** D. Víctor Gutiérrez de Pablo

**TUTOR:** Dr. D. Jesús Poza Crespo

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

---

**Tribunal**

---

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

**VOCAL:** Dr. D. Jesús Poza Crespo

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

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

**SUPLENTE:** Dr. D. Miguel López-Coronado Sánchez-Fortún

---

---

**FECHA:** Julio 2019

**CALIFICACIÓN:**

---

*A todos los que creyeron en mí.*

# Agradecimientos

Para comenzar, quisiera agradecer a Jesús Poza Crespo y a Víctor Rodríguez González, mis tutores de TFG, por la gran oportunidad que me dieron de realizar este trabajo, por el apoyo recibido y por la paciencia que mostraron por todas mis preguntas a lo largo de la realización del mismo.

Agradecer también al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) por toda la ayuda y apoyo que me dieron, y por hacerme sentir como uno más dentro de esta disciplina.

A todos mis amigos, tanto de Valladolid como de Cáceres, en especial a Isi, José y Miguel Ángel, por todo el apoyo y cariño que han mostrado a lo largo de todos estos años de carrera y durante la elaboración este trabajo.

Por último, pero no por ello menos importante, quiero agradecer a mis padres, José Luis y Nuria, a mi hermana Laura, a mis abuelos, Luis y Espe, y a mis tíos y primos todo el esfuerzo realizado, el apoyo que han mostrado, y el haber estado siempre a mi lado en los buenos y malos momentos, sin los cuales jamás habría llegado a este punto.

Todos ellos, uno por uno, tienen mi eterna gratitud.

# Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que provoca gradualmente alteraciones a nivel cognitivo, funcional y conductual. Su principal factor de riesgo es la edad, por lo que su impacto es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Se caracteriza por la aparición de lesiones estructurales de la corteza cerebral, principalmente la acumulación anormal de proteína  $\beta$ -amiloide y tau fosforilada, que, a su vez, provocan alteraciones en la actividad eléctrica cortical. Debido a ello, es importante el estudio de dicha actividad para caracterizar la progresión de la enfermedad para así obtener una mayor comprensión de la misma. Sin embargo, debido a los efectos de conducción de volumen, las señales de la actividad superficial a nivel de sensor, recogidas con el electroencefalograma (EEG), están distorsionadas. Por ello, se realizó un estudio proyectando estas señales a nivel de fuente utilizando el método *Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA). El objetivo consistió en comparar los cambios de las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente a medida que la enfermedad avanza.

En el estudio, se analizaron las señales de 60 sujetos, de los cuales 18 eran controles, 10 eran pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y 32 eran enfermos de Alzheimer (EA). Para la obtención de las señales a nivel de fuente se utilizó el software LORETA Key, que implementa el método de localización de fuentes sLORETA. Se obtuvieron las potencias relativas (RP) en las bandas de frecuencia convencionales para, posteriormente, analizar la relación de dichas medidas a nivel de sensor y a nivel de fuente. Este análisis se repitió obteniendo las regiones de interés (ROI). Por último, se calcularon varios parámetros espectrales que previamente han sido utilizados para caracterizar la evolución de la demencia por EA: frecuencia alfa individual (IAF), frecuencia de transición (TF), frecuencia mediana (MF) y entropía espectral (SE).

Los valores de RP obtenidos en las bandas de frecuencia convencionales mostraron que, para ambos niveles, los sujetos con EA poseen una mayor actividad cerebral a frecuencias bajas. Sin embargo, a partir de los 8 Hz, son los sujetos de control los que poseen una mayor actividad. Los sujetos con DCL poseen una actividad intermedia a los otros dos grupos, evidenciando que este enlentecimiento de la señal se agrava con la evolución de la enfermedad. Por su parte, los parámetros espectrales mostraron un decremento de su valor con la aparición de la EA, apoyando la idea de la lentificación y pérdida de irregularidad del espectro. Por último, se obtuvieron valores de correlación superiores a  $\rho=0.80$  ( $p<0.05$ , correlación de Spearman) al comparar la potencia relativa a nivel de sensor y a nivel de fuentes, lo que sugiere que este parámetro es relativamente insensible al efecto de conducción de volumen cuando se emplea sLORETA como algoritmo de localización de fuentes cerebrales.

## Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, electroencefalograma, sLORETA, nivel de sensor, nivel de fuente, parámetros espectrales

# Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative pathology which induces gradual cognitive, functional and behavioral alterations. Age is the main risk factor; therefore, its impact is increasing due to population aging. AD is characterized by the emergence of structural injuries on the brain cortex, mainly by abnormal cumulation of  $\beta$ -amyloid protein and phosphorylated tau that induce alterations on the cortical electrical activity. Due to these alterations, the research of electrical brain activity is important in order to characterize the progression of the disease. However, due to volume conduction effects, the scalp signals at source level, recorded with the electroencephalogram (EEG), are distorted. Owing to this issue, this study estimated the corresponding temporal activations at the source level using the well-known *Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA) method. The goal of the study was to compare the changes of sensor and source level analyses associated with AD progression.

For this study, 60 subjects were analyzed: 18 cognitively healthy subjects, 10 patients with mild cognitive impairment (MCI) and 32 patients with Alzheimer's disease (AD). LORETA Key software was used to estimate temporal brain activation at the source level using the sLORETA method. Relative power (RP) was computed for all frequency bands to analyze the relationship between scalp and source level measures afterwards. This analysis was repeated considering several regions of interest (ROIs). Finally, four spectral parameters previously used to characterize AD progression were calculated: individual alpha frequency (IAF), transition frequency (TF), mean frequency (MF) and spectral entropy (SE).

The results with RP at the conventional frequency bands showed that, for both sensor and source levels, AD patients exhibited an increased brain activity at low frequencies. However, from 8 Hz, healthy patients obtained higher RP values than the other groups, while MCI patients showed intermediate RP values, proving that the progressive slowing of the oscillatory brain activity is associated with AD progression. Spectral parameters showed a progressive reduction of their values along with disease progression, supporting the idea of the slowing and the irregularity loss of the spectrum. Finally, correlation values higher than  $\rho=0.80$  ( $p<0.05$ , Spearman correlation) were obtained when comparing the RP at sensor level and at source level, which suggests that this parameter is relatively unaffected by volume conduction effects using sLORETA as source localization method.

## Keywords

Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, electroencephalogram, sLORETA, sensor level, source level, spectral parameters

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Procesado de señales biomédicas . . . . .	2
1.2. Demencia debida a la enfermedad de Alzheimer . . . . .	3
1.3. Localización de fuentes cerebrales . . . . .	4
1.4. Hipótesis . . . . .	4
1.5. Objetivos . . . . .	4
1.6. Descripción del documento . . . . .	5
<b>2. La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer</b>	<b>7</b>
2.1. Introducción . . . . .	8
2.2. El sistema nervioso . . . . .	8
2.2.1. El encéfalo . . . . .	9
2.2.2. La médula espinal . . . . .	10
2.2.3. La neurona . . . . .	10
2.3. Efectos patológicos y factores de riesgo de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer . . . . .	12
2.4. Diagnóstico y posibles biomarcadores . . . . .	13
<b>3. Electroencefalografía</b>	<b>15</b>
3.1. Introducción a la electroencefalografía . . . . .	16
3.2. Historia de la electroencefalografía . . . . .	16
3.3. Neurofisiología . . . . .	17
3.3.1. Ritmos cerebrales en el EEG . . . . .	18
3.3.2. <i>Default Mode Network</i> . . . . .	18
3.4. Registro del EEG . . . . .	20
3.5. Alteraciones en las señales de electroencefalograma debidas a la evolución de la demencia por la enfermedad de Alzheimer . . . . .	21
<b>4. Introducción a la localización de fuentes</b>	<b>28</b>
4.1. Introducción . . . . .	29
4.2. <i>Forward solution</i> . . . . .	29
4.2.1. El modelo de fuentes . . . . .	30
4.2.2. El modelo de conducción volumétrica . . . . .	30
4.3. <i>Inverse problem</i> . . . . .	31
4.4. Ejemplos de métodos de localización de fuentes . . . . .	32
4.4.1. <i>Linearly constrained minimum variance (LCMV)</i> . . . . .	32
4.4.2. <i>Dynamic imaging of coherent sources (DICS)</i> . . . . .	32
4.4.3. <i>Multiple signal classification (MUSIC)</i> . . . . .	32

4.4.4.	<i>Minimum norm estimation</i> (MNE)	33
4.4.5.	<i>Focal undetermined system solution</i> (FOCUSS)	33
4.4.6.	<i>Low resolution brain electromagnetic tomography</i> (LORETA)	33
4.4.7.	Métodos híbridos	34
<b>5.</b>	<b>Materiales y métodos</b>	<b>35</b>
5.1.	Introducción	36
5.2.	Base de datos empleada	36
5.2.1.	Datos clínicos y sociodemográficos	36
5.2.2.	Datos neurofisiológicos	37
5.3.	Metodología empleada a nivel de sensor	39
5.3.1.	Método de Welch	40
5.3.1.1.	Segmentación de la señal	40
5.3.1.2.	Enventanado de los segmentos	40
5.3.1.3.	Cálculo del periodograma	41
5.3.1.4.	Obtención de la PSD	41
5.3.2.	Potencia relativa	41
5.3.3.	<i>Median frequency</i> (MF)	42
5.3.4.	<i>Individual alpha frequency</i> (IAF)	42
5.3.5.	<i>Transition frequency</i> (TF)	43
5.3.6.	<i>Spectral entropy</i> (SE)	43
5.3.7.	Bandas de frecuencia adaptadas	43
5.4.	Metodología empleada a nivel de fuente	43
5.4.1.	Descripción del método sLORETA	44
5.4.1.1.	LORETA	44
5.4.1.2.	sLORETA	45
5.4.2.	Obtención de las señales mediante <i>LORETA Key</i>	45
5.5.	Herramientas de análisis estadístico	47
5.5.1.	Análisis exploratorio de los datos	47
5.5.2.	Tests estadísticos	48
5.5.3.	Análisis de correlación	49
<b>6.</b>	<b>Resultados</b>	<b>50</b>
6.1.	Introducción	51
6.2.	Análisis globales	51
6.3.	Análisis por ROI	57
6.4.	Análisis estadístico	67
6.4.1.	Comparaciones entre grupos	67
6.4.2.	Análisis de correlación	69
6.4.2.1.	Análisis globales	69
6.4.2.2.	Comparación considerando ROI	69
<b>7.</b>	<b>Discusión y limitaciones</b>	<b>87</b>
7.1.	Introducción	88
7.2.	Potencia relativa por bandas y generación de ROI	88
7.3.	Parámetros espectrales	90
7.4.	Correlación entre nivel de sensor y nivel de fuente	93
7.5.	Limitaciones	94



<b>8. Conclusiones y líneas futuras</b>	<b>98</b>
8.1. Cumplimiento de los objetivos del trabajo fin de grado . . . . .	99
8.2. Conclusiones . . . . .	99
8.3. Líneas futuras . . . . .	100
<b>A. Glosario de Siglas y Acrónimos</b>	<b>101</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>103</b>

# Índice de figuras

2.1. Esquema simple del Sistema Nervioso Central. . . . .	9
2.2. Imagen esquemática de los lóbulos cerebrales. . . . .	10
2.3. Imagen esquemática de una neurona (Noback et al., 1993). . . . .	11
2.4. Diferentes tipos de neuronas. (a) Neurona perteneciente al troncoencéfalo. (b) Neurona del asta anterior de la médula espinal. (c) Neurona piramidal de la corteza cerebral (Noback et al., 1993). . . . .	11
2.5. Muestra de un cerebro humano con placas seniles y ovillos neurofibrilares. Figura adaptada de (Blennow et al., 2006). . . . .	12
2.6. Criterios aplicados al diagnóstico de la demencia debida a la EA. A indica la presencia de proteína $A\beta$ o estado patológico asociado. T indica la presencia de proteína tau o estado patológico asociado. N indica daño neurodegenerativo y/o neuronal. La aparición de un + o un - simboliza la presencia o no de los biomarcadores respectivamente. Imagen adaptada de (Jack et al., 2018). . . . .	13
3.1. Distintas activaciones postsinápticas de las neuronas (Poza, 2008). . . . .	17
3.2. Ondas cerebrales presentes en el EEG representadas en el dominio temporal (Bachiller, 2012). . . . .	19
3.3. <i>Default Mode Network</i> en diferentes seres vivos. (a) En ratas. (b) En monos. (c) En seres humanos. Figura adaptada de (Raichle, 2015). . . . .	19
3.4. Dos sistemas de colocación de los electrodos. A la izquierda, el Sistema Internacional 10-10. A la derecha, el Sistema Internacional 10-20. Imagen adaptada de (Song et al., 2015). . . . .	21
4.1. Resumen esquemático de la relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Figura adaptada de (Rodríguez, 2018). . . . .	30
5.1. Respuesta al impulso del filtro FIR paso banda comprendido entre 0.4 y 70 Hz. . . . .	38
5.2. Respuesta al impulso del filtro FIR elimina banda comprendido entre 49.8 y 50.2 Hz. . . . .	38
5.3. Época EEG seleccionando los electrodos O1 y O2 sin aplicar ICA (arriba) y con ICA aplicado (abajo). Imagen adaptada de (Rodríguez, 2018). . . . .	39
6.1. Promediado de los grupos de la base de datos comparando las señales a nivel de sensor y nivel de fuente en 6 imágenes. (a) PSD a nivel de sensor. (b) RP de cada banda a nivel de sensor. (c) PSD a nivel de fuente con un factor de suavizado de 1. (d) RP de cada banda a nivel de fuente con factor de suavizado de 1. (e) PSD a nivel de fuente con un factor de suavizado de 8. (f) RP de cada banda a nivel de fuente con factor de suavizado de 8. . . . .	52

6.2.	Promediado de los valores de RP de los sujetos de control comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente. Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias. . . . .	53
6.3.	Promediado de los valores de RP de los enfermos con DCL comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias. . . . .	53
6.4.	Promediado de los valores de RP de los enfermos de Alzheimer comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente. Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias. . . . .	54
6.5.	Promediado de los valores de RP de los sujetos de control comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF. . . . .	55
6.6.	Promediado de los valores de RP de los enfermos con DCL comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF. . . . .	56
6.7.	Promediado de los valores de RP de los enfermos de Alzheimer comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF. . . . .	56
6.8.	ROI de los sujetos de control midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	59
6.9.	ROI de los enfermos con DCL midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	60
6.10.	ROI de los enfermos con EA midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	61
6.11.	ROI de los sujetos de control midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	64
6.12.	ROI de los enfermos con DCL midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	65
6.13.	ROI de los enfermos con EA midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha. . . . .	66
6.14.	Gráficas para las 3 comparativas con el test $t$ con las frecuencias con activaciones significativas. (a)Comparativa de controles y enfermos con DCL. El $t_{crítico}$ para controles es 6.671, y para enfermos con DCL es -6.716. (b)Comparativa de controles y enfermos con EA. El $t_{crítico}$ para controles es 5.614, y para sujetos con DCL es -5.644. (c)Comparativa de enfermos con DCL y enfermos con EA. El $t_{crítico}$ para enfermos con DCL es 6.603, y para enfermos con EA es -6.642. . . . .	68

6.15. Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con <i>LORETA Key</i> . Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman. . . . .	71
6.16. Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con Matlab <sup>®</sup> . Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman. . . . .	72
6.17. Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia adaptadas a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con <i>LORETA Key</i> . Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman. . . . .	73
6.18. Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia adaptadas a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con Matlab <sup>®</sup> . Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman. . . . .	74
6.19. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con <i>LORETA Key</i> para la ROI Parietal Izquierda con bandas adaptadas. . . . .	80
6.20. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab <sup>®</sup> para la ROI Parietal Izquierda con bandas adaptadas. . . . .	81
6.21. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con <i>LORETA Key</i> para la ROI Parietal Derecha con bandas adaptadas. . . . .	82
6.22. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab <sup>®</sup> para la ROI Parietal Derecha con bandas adaptadas. . . . .	83
6.23. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab <sup>®</sup> para la ROI Temporal Izquierda con bandas adaptadas. . . . .	84
6.24. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con <i>LORETA Key</i> para la ROI Occipital Derecha con bandas adaptadas. . . . .	85
6.25. Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab <sup>®</sup> para la ROI Occipital Derecha con bandas adaptadas. . . . .	86

# Índice de tablas

3.1. Estudios analizados previamente (I) . . . . .	25
3.2. Estudios analizados previamente (II) . . . . .	26
3.3. Estudios analizados previamente (III) . . . . .	27
5.1. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos empleada. M: <i>male</i> ; F: <i>female</i> . A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores. m: mediana; IQR: rango intercuartil ( <i>interquartile range</i> ). . . . .	36
5.2. Bandas de frecuencia empleadas en la elaboración de este TFG (Poza, 2008). . . . .	40
5.3. Relación entre las ROI y los electrodos que las componen. . . . .	42
5.4. Áreas de Brodmann empleadas en generar cada ROI. Se hace diferencia entre ambos hemisferios cerebrales. . . . .	47
5.5. Resultados del test de Lilliefors para el nivel de sensor y el nivel de fuente. . . . .	48
5.6. Resultados del test de Lilliefors tras aplicar una transformación logarítmica a los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente . . . . .	48
6.1. Parámetros espectrales obtenidos de las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente (media $\pm$ desviación típica). . . . .	54
6.2. Parámetros espectrales para los controles en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media $\pm$ desviación estándar). . . . .	62
6.3. Parámetros espectrales para los enfermos con DCL en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media $\pm$ desviación estándar). . . . .	62
6.4. Parámetros espectrales para los enfermos con EA en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media $\pm$ desviación estándar). . . . .	63
6.5. Valores del coeficiente $\rho$ de Spearman y su correspondiente $p$ -valor de la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente con <i>LORETA Key</i> . Estos valores han sido obtenidos antes y después de adaptar las bandas de frecuencia (rho de Spearman( $p$ -valor)). . . . .	78
6.6. Valores del coeficiente $\rho$ de Spearman y su correspondiente $p$ -valor de la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente con Matlab <sup>®</sup> . Estos valores han sido obtenidos antes y después de adaptar las bandas de frecuencia (rho de Spearman( $p$ -valor)). . . . .	79
7.1. Estudios analizados en la discusión (I) . . . . .	95
7.2. Estudios analizados en la discusión (II) . . . . .	96
7.3. Estudios analizados en la discusión (III) . . . . .	97



# Capítulo 1

## Introducción

1.1. Procesado de señales biomédicas . . . . .	2
1.2. Demencia debida a la enfermedad de Alzheimer . . . . .	3
1.3. Localización de fuentes cerebrales . . . . .	4
1.4. Hipótesis . . . . .	4
1.5. Objetivos . . . . .	4
1.6. Descripción del documento . . . . .	5

## 1.1. Procesado de señales biomédicas

Este Trabajo Fin de Grado (TFG) puede englobarse en el campo de la Ingeniería Biomédica, concretamente en el área de tratamiento de señal biomédica. Es decir, se trata de aprovechar los conocimientos y habilidades adquiridas en el estudio de las señales para un posterior uso en este campo. Basándose en estos avances, el procesado de señales biomédicas se consolidó como una parte de la Ingeniería Biomédica. Esta consiste en la aplicación de métodos propios de la ingeniería para proceder al entendimiento, la modificación y/o el control de sistemas biológicos, así como al diseño y fabricación de dispositivos capaces de registrar funciones fisiológicas y ayudar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes (Bronzino, 2006).

Una señal se define como un fenómeno que porta y transmite información. Una señal biomédica es una señal que contiene la información del sistema biológico que se quiere tratar (Cohen, 2006). Dichas señales biomédicas pueden originarse desde una gran variedad de fuentes. Dependiendo de la fuente que produzca dicha actividad, se obtienen señales eléctricas (p. ej. registros de electroencefalografía, electromiografía, electrooculografía y electrocardiografía), magnéticas (p. ej. registros de magnetoencefalografía y magnetocardiografía), acústicas (p. ej. ecografía y fonocardiograma), mecánicas (p. ej. registros de espirometría y mecanomiograma), químicas (p. ej. presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono), ópticas (p. ej. registros de pulsioximetría), etc. Además, estas señales pueden agruparse también según su aplicación (p. ej. cardiología y neurología) o según las características de la propia señal (p. ej. señales continuas y discretas) (Cohen, 2006).

En un principio, los expertos llevaban a cabo inspecciones basadas en criterios propios para determinar características de las señales como la frecuencia, amplitud, asimetrías espaciales, etc. La obtención de estas características era complejo y dependía en mayor medida del especialista (Martí, 1988). El procesado de señales biomédicas ofrece una estimación precisa de dichas características de una manera objetiva y simple.

De forma genérica, el procesado de señales biomédicas se divide en tres etapas, que a su vez se dividen en varias (Poza, 2008):

### 1. Adquisición de los registros

- i. Adquisición, muestreo, cuantificación y digitalización de los registros biomédicos.
- ii. Preprocesado de la señal para eliminar artefactos y ruido de otros elementos internos y externos del propio sistema biológico.
- iii. Almacenamiento y/o transmisión de los registros preprocesados.

### 2. Procesado

- i. Partición de los registros.
- ii. Filtrado y/o transformación de los registros.
- iii. Detección de los patrones deseados.

### 3. Clasificación

- i. Obtención de características.
- ii. Clasificación del registro.



Las señales biomédicas que se analizan en este Trabajo de Fin de Grado consisten en el registro de la actividad eléctrica cerebral, denominada electroencefalograma (EEG). La actividad EEG mide de los campos eléctricos cerebrales con electrodos colocados en la cabeza. Estos campos eléctricos se producen por el intercambio de señales electroquímicas de una neurona a otra (Cohen, 2017). En concreto, estas señales corresponden a controles de edad avanzada cognitivamente sanos y enfermos con deterioro cognitivo leve y demencia debidos a la enfermedad de Alzheimer.

## 1.2. Demencia debida a la enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo con alteraciones a nivel cognitivo, funcional y conductual. Es una enfermedad de frecuencia creciente en la medida en la que el individuo envejece (Cummings et al., 2004). Es la forma más común de demencia en todo el mundo, en más de un 50 % de los casos (Blennow et al., 2006; Kumar et al., 2015). De la misma forma, la incidencia de la misma es inferior al 1 % para sujetos menores de 65 años, incrementándose exponencialmente hasta alrededor de un 30 % en personas de 85 años (Blennow et al., 2006; Cummings, 2004).

Las características habituales en las primeras manifestaciones de la enfermedad son la pérdida de memoria reciente y comportamientos extraños. Conforme avanza, los problemas de memoria se recrudecen, y aparecen signos de deterioro en el lenguaje y problema de orientación. Los cambios de humor y la pérdida de interés en actividades diarias son también síntomas del avance de la enfermedad. En última instancia, cuando la enfermedad está avanzada, aparecen deficiencias en las capacidades motoras y sensoriales del individuo, como la falta de la capacidad de andar por sí mismo, lo que imposibilita su movimiento y acaba postrando al sujeto en una cama (Blennow et al., 2006; Cummings, 2004). Estructuralmente, los cambios debidos a EA se deben a la aparición de placas neuríticas, compuestas de depósitos de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ), así como de ovillos formados de proteína tau anormalmente fosforilada (Blennow et al., 2006; Cummings et al., 2004). Normalmente, estas lesiones aparecen en dos regiones cerebrales específicas: el hipocampo y la zona cortical. A pesar de ello, se desconoce si la aparición de estas lesiones son causa o resultado de la EA (Blennow et al., 2006).

Se ha identificado la existencia de un estado intermedio entre la EA y el envejecimiento normal: el deterioro cognitivo leve por EA (DCL). Este estado ha sido considerado como patología frente al envejecimiento normal, y sin embargo no es suficientemente severo como para ser considerado EA (Petersen, 2004). De manera más específica, se define el DCL como un estado prodrómico de la EA, ya que, dependiendo del sujeto, puede presentar distintos síntomas que preceden a la misma (Blennow et al., 2006; Petersen et al., 1999).

En los últimos años se han desarrollado varios tratamientos que ralentizan el avance y los síntomas del deterioro cognitivo y funcional, pero existen también algunas terapias en desarrollo que intentan bloquear el avance de la enfermedad (Ashford, 2019; Kumar et al., 2015). En cualquier caso, un diagnóstico precoz y eficiente es crítico para aumentar la efectividad de estos tratamientos. No obstante, el diagnóstico clínico es complejo y requiere de diversos estudios complementarios que hacen que sea muy laborioso, incluso realizado entre expertos (McKhann et al., 1984; Poza, 2008; Sabbagh et al., 2017; Sperling et al., 2011). Es por ello que es necesario seguir investigando nuevos biomarcadores a partir de diversas modalidades neurofisiológicas, de neuroimagen y metabólicas para incrementar el ratio de efectividad del diagnóstico (Sabbagh et al., 2017).

### 1.3. Localización de fuentes cerebrales

La localización de fuentes cerebrales tiene como fin la obtención de la localización espacial de los osciladores neuronales que generan la actividad registrada en el cuero cabelludo mediante sensores (Blenkmann, 2012).

El cerebro está dividido en varias regiones, las cuales generan campos electromagnéticos al activarse. Dicha actividad puede ser basal, debida a ciertos estímulos, o debida a posibles movimientos físicos (Sanei and Chambers, 2007). La localización de fuentes ha sido una importante área de investigación en los últimos tiempos. Ha demostrado su utilidad para entender distintos desórdenes mentales (fisiológicos, mentales, patológicos y funcionales), discapacidades e incluso patologías como tumores y epilepsia (Sanei and Chambers, 2007). Hay diversas técnicas radiológicas que se emplean para llevar a cabo este cometido. Algunas son la tomografía por emisión de positrones (*PET, Positron Emission Tomography*), la tomografía computerizada por emisión de fotón único (*SPECT, Single Photon Emission Computer Tomography*) o la imagen por resonancia magnética (*MRI, Magnetic Resonance Imaging*), que poseen una resolución espacial alta, pero baja resolución temporal. También existen técnicas neurofisiológicas con una alta resolución temporal, pero baja resolución espacial (*EEG*), o un coste económico elevado (*MEG, Magnetoencefalograma*).

La localización de fuentes cerebrales es un problema indeterminado, es decir, no existe una única solución, si no que existen varias posibles soluciones, incluso muy diferentes entre ellas. Estas soluciones dependen de los datos que tengamos *a priori*, es decir, datos sobre la fisiología del cerebro o el estado del sujeto en cuestión. Es por ello que el uso de un método u otro puede proporcionar distintos resultados, luego tendremos que elegir el que mejor se adapte a nuestro caso en concreto (Cohen, 2014; Sanei and Chambers, 2007).

### 1.4. Hipótesis

Los cambios fisiológicos producidos por el DCL y la EA a nivel cerebral provocan alteraciones en la actividad electromagnética cerebral del sujeto afectado. Mediante registros EEG es posible caracterizar dichas alteraciones que podrían cuantificarse mediante distintos parámetros espectrales. Nuestra hipótesis de trabajo es que los parámetros espectrales convencionales proporcionan una estimación suficientemente robusta de las alteraciones que se asocian con la progresión de la EA, por lo que deberían proporcionar resultados similares para los análisis a nivel de fuentes cerebrales y a nivel de sensor.

### 1.5. Objetivos

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es la aplicación de métodos de localización de fuentes cerebrales a partir de señales EEG para extraer varios parámetros espectrales y analizar la robustez de los mismos al ser calculados a nivel de sensor, con el objetivo caracterizar la progresión de la enfermedad. Para ello, se proyectarán las señales a nivel de sensor para obtener las fuentes cerebrales y se harán comparaciones entre grupos y Regiones de Interés (ROI) mediante el uso de parámetros espectrales y herramientas estadísticas. Para poder alcanzar este objetivo, es necesario seguir con anterioridad los siguientes pasos:

- i. Buscar bibliografía para familiarizarse con los principales métodos de localización de fuentes.
- ii. Adquirir habilidades en el manejo del software que implementa los métodos de localización e implementar desarrollos adicionales en MATLAB<sup>®</sup>.
- iii. Evaluar la base de datos que se va a utilizar, compuesta por señales de sujetos de control, enfermos con DCL y enfermos con EA.
- iv. Cálculo de diversos parámetros espectrales a nivel de fuente y a nivel de sensor, y comparar los resultados obtenidos.
- v. Cuantificar las diferencias obtenidas entre los análisis en ambos niveles mediante tests estadísticos.
- vi. Analizar los resultados obtenidos y compararlos con los existentes en la literatura.
- vii. Extraer conclusiones a partir del estudio desarrollado, limitaciones y posibles líneas futuras.

## 1.6. Descripción del documento

Este apartado trata sobre la estructura del TFG, el cual está dividido en 8 capítulos. El actual capítulo es el primero de ellos y consiste en una breve introducción al TFG. El resto de los capítulos, junto a una breve descripción de sus contenidos, se mencionan a continuación:

- **Capítulo 2. La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.** En este capítulo se hará una introducción a la demencia debida a la EA, explicando el impacto que esta supone en la sociedad. Se explicará brevemente el sistema nervioso y las características fisiológicas más importantes de la enfermedad. Se hablará también de su sintomatología y factores de riesgo, para terminar comentando diversas técnicas de diagnóstico existentes en la actualidad.
- **Capítulo 3. Electroencefalografía.** Este capítulo comenzará con un breve repaso de la historia y evolución del electroencefalograma. Después se comentarán diferentes aspectos de la neurofisiología de estas señales y de cómo son registradas, para así finalizar el capítulo comentando distintas alteraciones que la EA provoca en ellas.
- **Capítulo 4. Introducción a la localización de fuentes.** Para comenzar, se hará una breve introducción a la localización de fuentes, en la cuál se comentará la motivación y posibles modalidades que pueden utilizarse en este ámbito. Acto seguido, se hablará de los dos conceptos más relevantes en este campo: la *forward solution* y el *inverse problem*. Por último, se indicará algún ejemplo de los métodos de localización de fuentes más utilizados por la comunidad científica.
- **Capítulo 5. Materiales y métodos.** En primer lugar, en este capítulo se comentará la base de datos empleada. Posteriormente, se describirán los métodos empleados para trabajar con la señales a nivel de sensor y a nivel de fuente, además de describir el método de localización de fuentes empleado. Para finalizar, se realizará un análisis exploratorio de los datos en ambos niveles y describirán las herramientas de análisis estadístico utilizadas.
- **Capítulo 6. Resultados.** Para comenzar, se comentarán los resultados obtenidos al hacer la primera comparación visual. Posteriormente, se analizarán los resultados tras la aplicación de las ROI. En estas dos primeras secciones se tendrá en cuenta las señales antes y

después de calcular los parámetros espectrales y obtener las nuevas bandas de frecuencia de las señales. En último lugar, se abordarán los resultados del análisis estadístico, tanto al comparar entre grupos como al comparar entre niveles de análisis.

- **Capítulo 7. Discusión y limitaciones.** En este capítulo se analizarán los resultados obtenidos, comparándolos con los resultados de otros estudios similares. Primero se compararán los resultados del promediado de fuentes y sensores, para después realizar la comparación por ROI. En el segundo apartado se realizará la misma comparación, pero en términos de los parámetros espectrales. Posteriormente, se compararán los resultados entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Por último, se comentarán las limitaciones e inconvenientes encontrados a lo largo de la realización de este trabajo
- **Capítulo 8. Conclusiones y Líneas Futuras.** Se mostrarán las conclusiones obtenidas en este TFG y se comentarán posibles líneas futuras que puedan dar continuidad a esta investigación.

## Capítulo 2

# La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer

2.1. Introducción . . . . .	8
2.2. El sistema nervioso . . . . .	8
2.2.1. El encéfalo . . . . .	9
2.2.2. La médula espinal . . . . .	10
2.2.3. La neurona . . . . .	10
2.3. Efectos patológicos y factores de riesgo de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer . . . . .	12
2.4. Diagnóstico y posibles biomarcadores . . . . .	13

## 2.1. Introducción

La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que ataca al sistema nervioso central y provoca alteraciones cognitivas, funcionales y conductuales (Cummings et al., 2004). Fue descrita por primera vez en 1907 por el neuropatólogo alemán Aloysius 'Alöis' Alzheimer, convirtiéndose en la mayor causa de demencia en el mundo actual, en torno al 50 % de los casos (Blennow et al., 2006; Bondi et al., 2017; Katzman, 1996). Su prevalencia es inferior al 1 % en personas menores de 65 años, pero su crecimiento muestra una tendencia exponencial a medida que la edad aumenta. Por este motivo, la prevalencia en ancianos mayores de 85 años oscila entre un 24 % y un 33 % (Blennow et al., 2006). Su impacto es cada vez mayor, y aumentará con el paso del tiempo debido al incremento de la esperanza de vida. Para 2040 se espera que el número de afectados llegue a 81 millones (Blennow et al., 2006).

Se trata de una enfermedad que se desarrolla lentamente, siendo uno de sus primeros síntomas la pérdida de memoria reciente. Conforme su avance, el sujeto sufre de afasia, apraxia y agnosia junto a otros síntomas cognitivos, como desorientación, pérdida de juicio y de la capacidad de toma de decisiones (Blennow et al., 2006). Además, existen determinados factores de riesgo que afectan al desarrollo de la misma, como factores genéticos, niveles de reserva cognitiva, distintos tipos de deficiencias o enfermedades (cardíacas, pulmonares, renales o hepáticas), estilo de vida o niveles educativos (Dubois et al., 2016).

En este capítulo se abordará una pequeña descripción de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. En primer lugar, para situarnos en el contexto de la misma, se empezará describiendo de manera sencilla la fisiología del sistema nervioso y encéfalo humanos. Posteriormente, se comentarán los aspectos fisiológicos y anatómicos de la enfermedad y sus síntomas. Por último, se describirán cómo se realiza el diagnóstico actual de la misma.

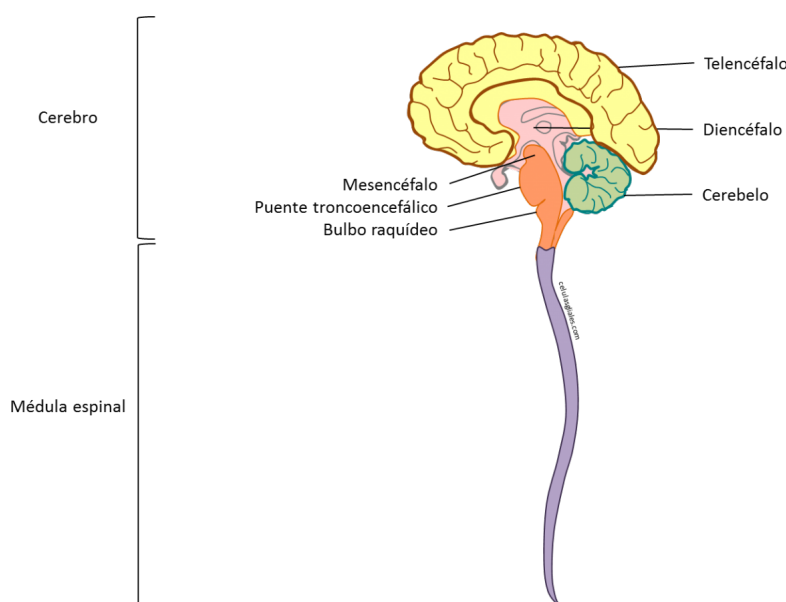
## 2.2. El sistema nervioso

La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer se desarrolla en el sistema nervioso. Este es un tejido formado por nervios interconectados que administra y controla las funciones corporales. De este modo, este sistema permite la detección de impulsos nerviosos provocados por distintos estímulos, ya sean externos o internos, y su posterior análisis (Carr and Brown, 2001). La unidad celular básica en el sistema nervioso es la neurona (Carr and Brown, 2001; Noback et al., 2005).

El sistema nerviosos está dividido anatómicamente en dos partes (Carr and Brown, 2001; Noback et al., 2005):

- **Sistema Nervioso Central (SNC).** Se compone del cerebro y la médula espinal. Puede observarse un esquema simple del mismo en la figura 2.1.
- **Sistema Nervioso Periférico (SNP).** Está compuesto por los nervios periféricos relacionados con las actividades sensoriales y motoras.

Los nervios periféricos reciben los impulsos desde los órganos sensitivos y los receptores sensoriales para después, una vez han llegado al SNC, enviarlos a los nervios motores. Estos son los que controlan los movimientos musculares y el funcionamiento glandular (Carr and Brown, 2001; Noback et al., 2005).



**Figura 2.1.** Esquema simple del Sistema Nervioso Central.

A su vez, el sistema nervioso periférico se divide, a nivel funcional, en dos partes (Carr and Brown, 2001; Noback et al., 2005):

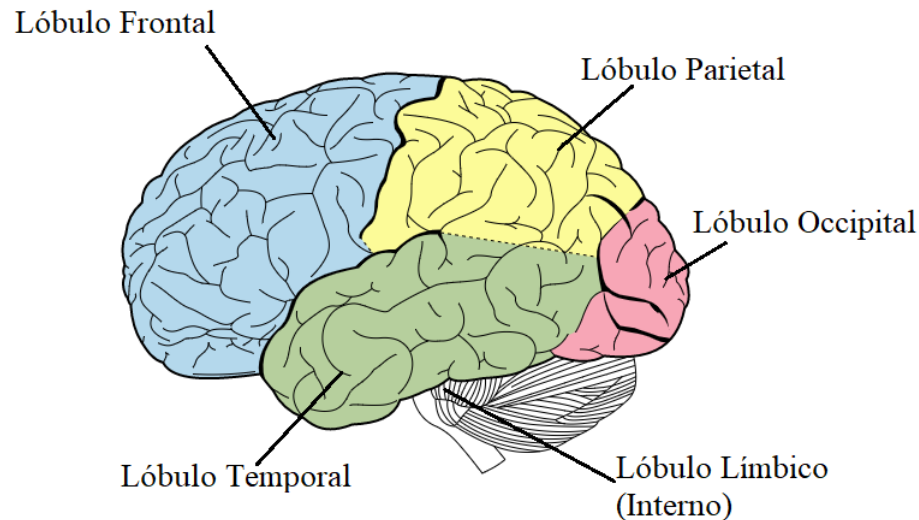
- **Sistema Nervioso Somático.** Transmite y procesa los estímulos sensoriales, tanto conscientes como inconscientes, y movimientos voluntarios musculares.
- **Sistema Nervioso Autónomo.** Transmite y procesa los estímulos procedentes de los órganos, las glándulas de los mismos y del movimiento muscular involuntario. Sin embargo, en referencia al sistema nervioso autónomo, algunos autores consideran que solo está involucrado en estímulos viscerales (Noback et al., 2005).

### 2.2.1. El encéfalo

El encéfalo es la parte más voluminosa del SNC (Carr and Brown, 2001). Este se completa con la médula espinal y el SNP, que le transmite la información sensorial (aférente) y la información relacionada al movimiento motor (eferente) (Noback et al., 2005). En la figura 2.1, el encéfalo es la parte superior. Este está formado por tres estructuras (Carr and Brown, 2001):

- **Tallo Cerebral.** Está formado por el bulbo raquídeo, el puente troncoencefálico, el mesencéfalo y el diencéfalo (Carr and Brown, 2001). Conecta la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal entre ellos. También es el controlador de funciones como la respiración o las pulsaciones cardíacas (Noback et al., 2005).
- **Cerebro.** Es la parte más voluminosa del encéfalo. Realiza diversas funciones, ya que actúa como procesador de los impulsos nerviosos, como banco de memoria y, además, controla los movimientos voluntarios. Está dividido en dos hemisferios (izquierdo y derecho) (Carr and Brown, 2001). Además, según determinadas fisuras y surcos, es posible dividir al cerebro en 5 lóbulos: frontal, parietal, temporal, occipital y límbico (Noback et al., 2005; Ojeda and Icardo, 2004).

- **Cerebelo.** Es el encargado de coordinar los movimientos musculares y de mantener la postura y el equilibrio. Además, hace que los movimientos musculares sean más suaves y precisos (Heck and Sultan, 2002).



**Figura 2.2.** Imagen esquemática de los lóbulos cerebrales.

### 2.2.2. La médula espinal

La médula espinal es una estructura cilíndrica contenida en la columna vertebral y conectada al encéfalo. Es la encargada de transmitir y recibir impulsos nerviosos de los nervios periféricos y del encéfalo (Noback et al., 2005; Ojeda and Icardo, 2004).

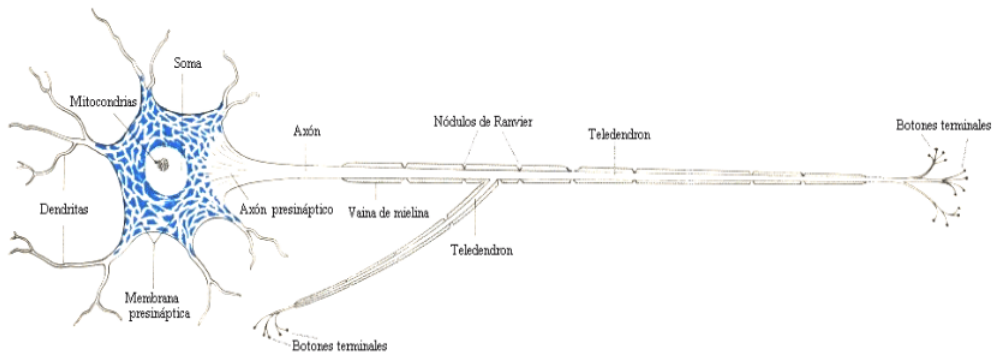
### 2.2.3. La neurona

Como se ha explicado con anterioridad, la unidad básica del SNC es la neurona. Está compuesta por una sola célula y está dividida en diversas partes como se puede observar en la figura 2.3 (Carr and Brown, 2001; Noback et al., 2005; Ojeda and Icardo, 2004; Young and Young, 1998):

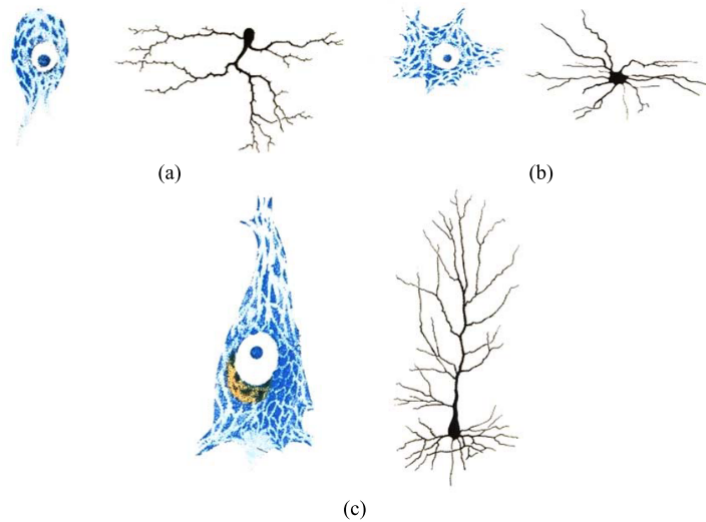
- **Cuerpo Celular, soma o pericarion.** Es el centro de la célula, donde se encuentran los orgánulos que permiten realizar las funciones de la misma.
- **Dendritas.** Son prolongaciones ramificadas originadas a partir del soma, que conectan la neurona con otras a través de la sinapsis.
- **Axón.** Actúa como canal para propagar los potenciales o impulsos nerviosos a otras neuronas.

Además, en la figura 2.4 se pueden observar diferentes tipos de neuronas representadas mediante diferentes métodos. Para cada par, las neuronas de la izquierda están teñidas por el método de Nissi, mientras que las de la derecha están teñidas por el método de Golgi.





**Figura 2.3.** Imagen esquemática de una neurona (Noback et al., 1993).



**Figura 2.4.** Diferentes tipos de neuronas. (a) Neurona perteneciente al troncoencefalo. (b) Neurona del asta anterior de la médula espinal. (c) Neurona piramidal de la corteza cerebral (Noback et al., 1993).

Como se ha descrito anteriormente, las neuronas se interconectan entre sí mediante la sinapsis, que es el punto de unión entre las dendritas de distintas neuronas u otro tipo de células (Young and Young, 1998). Esta conexión puede ser de una a una, de una a varias, de varias a una y de varias a varias (Carr and Brown, 2001).

Cuando el impulso llega a la sinapsis, se liberan diversas sustancias químicas, denominadas neurotransmisores, que cruzan la misma para actuar sobre la célula postsináptica, es decir, la célula destino (Hormuzdi et al., 2004; Young and Young, 1998). Como consecuencia, y dependiendo del neurotransmisor liberado, se desencadena la acción corporal correspondiente (Carr and Brown, 2001; Young and Young, 1998).

### 2.3. Efectos patológicos y factores de riesgo de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa progresiva que provoca pérdida de memoria y deterioro de funciones cognitivas como afasia, agnosia y apraxia (Blennow et al., 2006). A nivel fisiológico, la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medio y en áreas corticales del cerebro, llevando consigo una degradación de las neuronas y las sinapsis (Blennow et al., 2006; Katzman, 1996).

Por un lado, las placas seniles se componen de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide, las cuales se acumulan en los diminutos huecos intercelulares, degradando así las sinapsis de las células nerviosas. Por otro lado, los ovillos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau fosforilada que impiden el transporte normal intercelular, desembocando así a la muerte celular (Cummings et al., 2004; Poza, 2008). Cabe destacar que se ha investigado la relación entre estas lesiones y la aparición y evolución de la EA, y se ha encontrado cierta correlación entre la cantidad de placas seniles y ovillos neurofibrilares y la severidad de la enfermedad, por lo que se entiende hay una relación entre estas dos situaciones (Blennow et al., 2006; Katzman, 1996; Poza, 2008). En la figura 2.5 pueden apreciarse estas lesiones en un cerebro humano.



**Figura 2.5.** Muestra de un cerebro humano con placas seniles y ovillos neurofibrilares. Figura adaptada de (Blennow et al., 2006).

A pesar de que estas lesiones están asociadas a la existencia de la enfermedad, su origen es, por el momento, desconocido. Por ello, y como en cualquier otra enfermedad, existen diversos factores de riesgo que, de no evitarse, influyen en la aparición de la EA (Baumgart et al., 2015; Vally and Kathrada, 2019). Estos factores más relevantes en la aparición de la enfermedad son:

- 1. Factores genéticos.** Enfermedades como la diabetes, la hipertensión o la obesidad pueden propiciar la aparición de la EA (Baumgart et al., 2015; Vally and Kathrada, 2019). Pero el historial familiar también lo es, ya que el riesgo aumenta al tener familiares de primer grado

que la hayan sufrido (Gaugler et al., 2015).

2. **Factores sociodemográficos.** El factor de riesgo más importante es la edad, ya que la mayoría de casos diagnosticados han sido a pacientes con 65 años o más, aunque la edad por sí sola no es un factor suficiente para provocar la enfermedad. Además, otro factor a tener en cuenta es el género, ya que existe un mayor número de mujeres afectadas por la EA que de hombres (Gaugler et al., 2015).
3. **Otros factores.** Los traumatismos cerebrales, ya sean leves o graves, son un riesgo para la aparición de la EA. El nivel de estudios también afecta, ya que diversas investigaciones han observado que un mayor nivel de estudios genera reservas cognitivas que permiten al sujeto compensar los cambios cerebrales que pueda sufrir, lo que disminuye las probabilidades de sufrir EA (Gaugler et al., 2015). Por otro lado, la exposición a pesticidas y a metales tóxicos como el plomo, mercurio, aluminio, cadmio o arsénico parecen aumentar la probabilidad de padecer EA (Chin-Chan et al., 2015).

## 2.4. Diagnóstico y posibles biomarcadores

A la hora de diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, existen diferentes estadios en los que se puede evaluar dicho progreso, los cuales se pueden observar en la figura 2.6 (Jack et al., 2018):

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

**Figura 2.6.** Criterios aplicados al diagnóstico de la demencia debida a la EA. A indica la presencia de proteína Aβ o estado patológico asociado. T indica la presencia de proteína tau o estado patológico asociado. N indica daño neurodegenerativo y/o neuronal. La aparición de un + o un - simboliza la presencia o no de los biomarcadores respectivamente. Imagen adaptada de (Jack et al., 2018).

Como se puede observar en la figura 2.6, existe un diagnostico para los sujetos sufren deterioro cognitivo leve (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), ya que su comportamiento difiere al de un sujeto normal, pero no puede ser catalogado como enfermedad de Alzheimer (Petersen, 2016). Algunos estudios apuntan a que entre un 10 y un 20 % de las personas mayores de 65 años sufre de este trastorno (Gaugler et al., 2015).

Este diagnóstico fue descrito originalmente por un grupo de trabajo apoyado por la organización NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*). Tras varios años permaneciendo este criterio fijo, en 2011, este criterio fue revisado por la NIA-AA (*National Institute on Aging*

- *Alzheimer's Association*), renovando los criterios hasta obtener los anteriormente descritos (Jack et al., 2018).

El diagnóstico clínico se complementa con diferentes tests neuropsicológicos, y uno de los más utilizados es el MMSE (*Mini - Mental State Examination*) (McKhann et al., 1984; Sabbagh et al., 2017). Pero la precisión de este diagnóstico no es suficientemente elevada como para que este sea fiable (Sabbagh et al., 2017).

Para conseguir un pronto diagnóstico de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, se investiga sobre diferentes biomarcadores que logren aportar información sobre el estado de la patología. Algunos de los biomarcadores más utilizados son (Blennow et al., 2006; Dubois et al., 2016; Jack et al., 2018):

- i.** Concentración de tau total.
- ii.** Tau fosforilada.
- iii.** Proteína beta–amiloide ( $A\beta_{42}$ ).

Existen diversas técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la imagen de resonancia magnética (MRI), que se emplean como medio de detección de estos biomarcadores y permiten medir el grado de patología que sufre el paciente detectando los cambios estructurales *in vivo* (Blennow et al., 2006; Dubois et al., 2016). Desde hace tiempo se estudia el EEG como potencial biomarcador de la EA (Jeong, 2004). Algunos estudios sugieren que esta técnica puede tener potencial para detectar cómo la EA evoluciona con el paso del tiempo (Babiloni et al., 2018; Dubois et al., 2016; Jeong, 2004). Sin embargo, es necesario seguir investigando para aumentar la sensibilidad y la especificidad de las alteraciones neurofisiológicas detectadas hasta el momento.

## Capítulo 3

# Electroencefalografía

3.1. Introducción a la electroencefalografía . . . . .	16
3.2. Historia de la electroencefalografía . . . . .	16
3.3. Neurofisiología . . . . .	17
3.3.1. Ritmos cerebrales en el EEG . . . . .	18
3.3.2. <i>Default Mode Network</i> . . . . .	18
3.4. Registro del EEG . . . . .	20
3.5. Alteraciones en las señales de electroencefalograma debidas a la evolución de la demencia por la enfermedad de Alzheimer . . . . .	21

### 3.1. Introducción a la electroencefalografía

La electroencefalografía es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra los campos eléctricos generados por la actividad cerebral en el cuero cabelludo mediante el uso de varios sensores. Es una técnica con una amplia difusión en el campo de la investigación y en entornos clínicos, debido a su alta resolución temporal, su sencillez a la hora de obtenerla y su bajo coste (Babiloni et al., 2009; Cohen, 2017).

La actividad de EEG que se registra es generada por la actividad postsináptica de las neuronas piramidales orientadas perpendicularmente a la superficie cerebral (Babiloni et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2002; Song et al., 2015). El EEG registra la actividad eléctrica cortical con una resolución temporal igual o menor a 1 milisegundo, superando así a distintas técnicas radiológicas como la imagen de resonancia magnética funcional (*fMRI*, *functional Magnetic Resonance Imaging*) o la PET, ya que su resolución temporal no disminuye de 1 segundo, además de suponer un coste mayor (Babiloni et al., 2009; Vu et al., 2017). La principal desventaja del EEG es su baja resolución espacial. Esta depende del número de electrodos que se estén empleando, siendo las más empleadas aquellas configuraciones con menos de 128 sensores (16, 32 y 64 electrodos) (Song et al., 2015). Otras limitaciones del EEG son su alta sensibilidad al ruido y la dependencia que tienen las señales obtenidas con la referencia utilizada (lóbulo de la oreja, etc.), ya que el EEG es un método que toma medidas diferenciales (Babiloni et al., 2009). Se podría describir la señal de EEG como una señal variable y compleja; cada registro varía en gran medida entre sujetos. El EEG proporciona una representación gráfica de los potenciales eléctricos de cada electrodo por unidad de tiempo (Gil-Nagel et al., 2002).

Existen tres métodos distintos para registrar la señal de EEG (Gil-Nagel et al., 2002):

- **Local Field Potentials (LFPs) o EEG local.** La señal de EEG se obtiene cerca de las fuentes generadoras.
- **Electrocorticograma (ECoG).** Se registra la señal en la superficie de la corteza cerebral.
- **EEG de superficie.** Se obtiene el EEG mediante el uso de electrodos colocados en el cuero cabelludo.

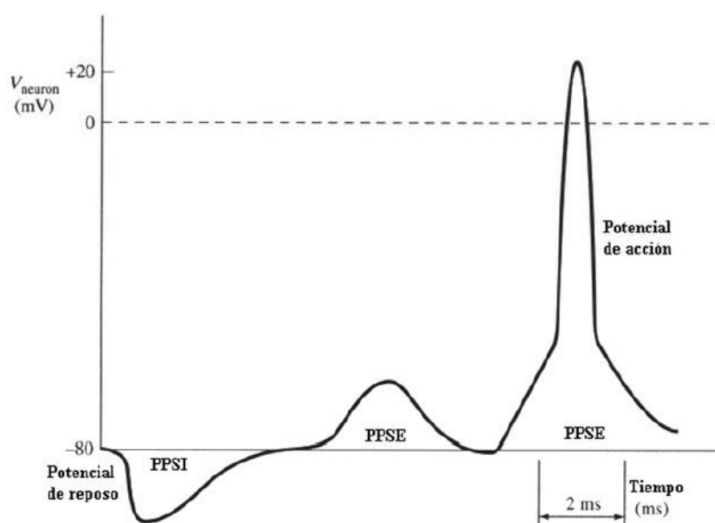
### 3.2. Historia de la electroencefalografía

Hacia el año 1770, el científico italiano Luigi Galvani publicó sus investigaciones sobre la actividad eléctrica en animales, acuñando el término de *electricidad animal intrínseca*. Sin embargo, sus investigaciones y las que se realizaron en los años posteriores tuvieron muy poca aceptación, debido en gran parte a la influencia del Alessandro Volta, cuya relevancia en el mundo científico era muy elevada. Este, de manera incorrecta, consideraba estos efectos eléctricos como artefactos o estímulos externos (Palacios, 2002). En 1875, el británico Richard Caton estudió que la actividad eléctrica cerebral como consecuencia de las diversas corrientes iónicas generadas por actividad neuronal (Gil-Nagel et al., 2002; Palacios, 2002). No obstante, no fue hasta 1929 cuando Hans Berger publicó sus estudios sobre mediciones eléctricas sobre seres humanos, y utilizó para referirse a ello el término *electroencefalograma*. Fue a partir de los estudios de Hans Berger cuando el EEG sufrió un continuo reconocimiento hasta llegar a ser aceptado por toda la comunidad científica como método de obtención de señales cerebrales para todo tipo de sujetos, sufran alguna patología o estén sanos (Gil-Nagel et al., 2002; Palacios, 2002).

En los últimos tiempos, se ha producido un gran avance en la tecnología, lo que ha permitido la implementación de nuevas técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen, como el MEG, la PET y la MRI. Aún así, estas nuevas técnicas no han conseguido dejar obsoleta a la electroencefalografía. Es más, el EEG sigue siendo una de las señales más utilizadas por la comunidad científica. (Gil-Nagel et al., 2002; Palacios, 2002).

### 3.3. Neurofisiología

Los principales causantes de las señales registradas en el EEG son los potenciales postsinápticos (PPS), los cuales, en el caso más simple, pueden ser excitadores (PPSE) y/o inhibidores (PPSI). Estos potenciales son generados por neuronas piramidales perpendicularmente orientadas a la superficie. Pese a que no son los potenciales que mayor amplitud poseen, ya que los potenciales de acción (PA) poseen mayor amplitud, los potenciales postsinápticos son más prolongados en el tiempo (llegando a durar hasta 30 veces más), lo que hace aumentar su influencia tanto temporal como espacial (Babiloni et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2002). En la figura 3.1 se muestra un ejemplo de potencial eléctrico generado por los distintos grupos neuronales.



**Figura 3.1.** Distintas activaciones postsinápticas de las neuronas (Poza, 2008).

Para poder detectar esta actividad eléctrica en la superficie, debe haber un grupo grande de neuronas disparando de forma sincronizada. Esto es, se requiere un mínimo de  $6 \text{ cm}^2$  de corteza cerebral. Estas zonas se denominan generadores (Gil-Nagel et al., 2002). Si esta actividad se genera de manera sincronizada, los campos eléctricos obtenidos pueden llegar a ser muy extensos, generando así actividad eléctrica de mayor amplitud y menor frecuencia (Babiloni et al., 2013a; Gil-Nagel et al., 2002). En base a esta idea, se han encontrado tres tipos de generadores de actividad eléctrica (Gil-Nagel et al., 2002):

- **Generador A.** Se encuentra a aproximadamente  $500 \mu\text{m}$  de la superficie cortical, generando ondas negativas con la despolarización de las dendritas apicales de las células piramidales.
- **Generador B.** Se encuentra en una zona más profunda que la anterior, a aproximadamente  $900 \mu\text{m}$  de la superficie cortical. Genera ondas positivas al despolarizarse del cuerpo celular de las células piramidales.

- **Generador C.** Se encuentra a aproximadamente 900  $\mu\text{m}$ , como en el caso anterior, generando ondas negativas debido a la hiperpolarización de las células piramidales.

Pero debido a las diferentes permitividades eléctricas de todos los tejidos existentes en la cabeza (cerebro, cráneo, cuero cabelludo, etc.), esta señal eléctrica se verá atenuada (Babiloni et al., 2009).

### 3.3.1. Ritmos cerebrales en el EEG

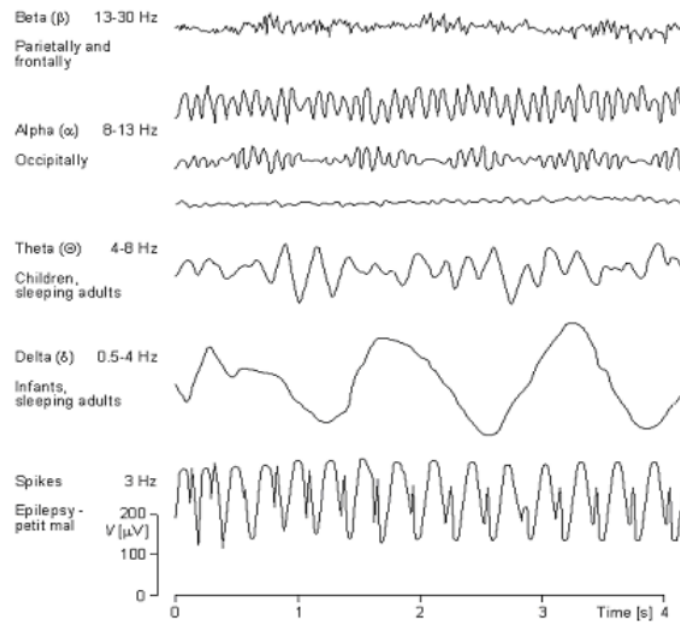
Los ritmos cerebrales, también conocidos como oscilaciones, son señales agrupadas en diferentes frecuencias. Estas señales están generadas por fluctuaciones en la actividad neuronal en determinadas zonas cerebrales (Cohen, 2017). Los principales ritmos cerebrales, como puede observarse en la figura 3.2, son (Guevara Pérez et al., 2010):

1. **Ritmos delta ( $\delta$ ).** Son las oscilaciones más lentas, de frecuencia inferior a 4 Hz. Están localizadas en las zonas frontal y parieto-occipital y poseen amplitudes entre 100 y 200  $\mu\text{V}$ . Se encuentran relacionadas con las fases de sueño profundo y la respiración forzada, apareciendo más frecuentemente en niños y adolescentes.
2. **Ritmos zeta ( $\theta$ ).** Estas ondas oscilan entre 4 y 8 Hz. Estas aparecen en las zonas parietal y temporal en niños, mientras que en adultos aparecen en la zona occipital. Su amplitud es de 70  $\mu\text{V}$ , y tienen lugar cuando el sujeto está en estado de reposo con los ojos abiertos y durante las primeras fases del sueño.
3. **Ritmos alfa ( $\alpha$ ).** Fue una de las primeras ondas cerebrales en descubrirse, gracias a las investigaciones de Hans Berger (Palacios, 2002). Oscilan entre los 8 y los 13 Hz, predominando en la zona parieto-occipital. Su amplitud alcanza valores de casi 50  $\mu\text{V}$ , y están relacionadas con adultos en estado de reposo, siendo especialmente relevante cuando tienen los ojos cerrados.
4. **Ritmos beta ( $\beta$ ).** Fue otra de las ondas descubiertas por el trabajo de Hans Berger (Palacios, 2002). Oscilan a una frecuencia entre 13 y 30 Hz, con una amplitud entre 20 y 30  $\mu\text{V}$ . Predominan en las zonas frontal y fronto-polar, y están relacionadas con el trabajo del sistema nervioso central.
5. **Ritmos gamma ( $\gamma$ ).** Oscilan a una frecuencia entre 30 y 100 Hz. Son las señales con menor amplitud, aproximadamente entre 10 y 20  $\mu\text{V}$ , predominando en las zonas frontal y central. Se las relaciona con pensamientos abstractos y que impliquen un alto grado de procesamiento de la información.

### 3.3.2. Default Mode Network

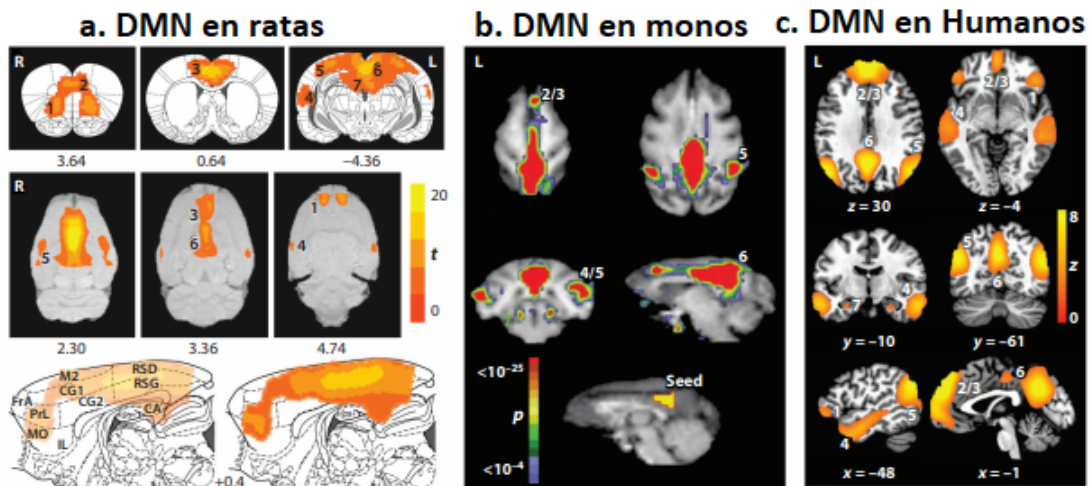
La *Default Mode Network* (DMN) es un grupo de áreas corticales en las zonas prefrontal media, cingular posterior, parietales inferiores derecha e izquierda y temporal media, que se activan durante el estado de reposo, sin que se realice ninguna tarea o trabajo (Raichle, 2015; Whitfield-Gabrieli and Ford, 2012). Fue descubierta por Shulman y colaboradores (1997) al darse cuenta que determinadas zonas cerebrales disminuían su actividad mientras el sujeto realizaba diferentes tareas al compararlas con la actividad de las mismas en estado de reposo. Posteriormente, esta investigación fue respaldada por otros estudios en los cuales se utilizaban diversas técnicas de neuroimagen (Gusnard et al., 2001; Koch et al., 2012; Raichle et al., 2001). Aunque en este estudio





**Figura 3.2.** Ondas cerebrales presentes en el EEG representadas en el dominio temporal (Bachiller, 2012).

de Shulman y colaboradores (1997) se investigó esta red en humanos, se ha demostrado de igual manera que esta red aparece en diferentes animales como felinos, roedores y primates (Raichle, 2015). Como ejemplo, en la figura 3.3 se muestra la DMN en diferentes seres vivos.



**Figura 3.3.** Default Mode Network en diferentes seres vivos. (a) En ratas. (b) En monos. (c) En seres humanos. Figura adaptada de (Raichle, 2015).

La DMN tiene mucha relación con el procesamiento de las emociones y del estado emocional de cada persona, de lo cual se encarga el cortex prefrontal ventromedial (VMPC, *Ventral Medial Prefrontal Cortex*). También guarda relación con pensamientos autoreferenciados, de lo que se encarga el cortex prefrontal dorsomedial (DMPC, *Dorsal Medial Prefrontal Cortex*), y con el recuerdo de experiencias pasadas, de lo cual aparece en la parte posterior de la DMN (Raichle, 2015). Los diferentes componentes de la DMN pueden verse modificados en mayor o menor me-

dida durante la tarea en particular que se esté llevando a cabo. Es por esto que la DMN nunca se desactiva, solo se modifica (Gusnard et al., 2001; Raichle, 2015).

### 3.4. Registro del EEG

Se entiende por registro electroencefalográfico aquel procedimiento y método por el cual se adquieren las señales electroencefalográficas. Para llevar este procedimiento a cabo, existen ciertos puntos que hay que tener en cuenta (Gil-Nagel et al., 2002; Song et al., 2015):

- **Número de electrodos empleados.** Dependiendo de la cantidad de sensores que se utilicen, se conseguirá una mejor o peor resolución espacial. Cuantos más electrodos se empleen, mayor resolución espacial, a costa de una mayor carga computacional y económica. El número de sensores convencional y más empleados son todos aquellos menores de 128, aunque se estima que para conseguir un EEG con una resolución espacial adecuada se requiere emplear estos 128 sensores o más (Song et al., 2015).
- **Posición de los electrodos.** Es importante utilizar una correcta colocación de los electrodos debido a la variabilidad de las señales bioeléctricas. La colocación de electrodos más utilizada y más extendida en el mundo es el Sistema Internacional 10-20. Este fue presentado en el París de 1949 por el doctor Henri Jasper como convenio para normalizar la posición de los canales (Gil-Nagel et al., 2002). Estos electrodos son nombrados según la zona en la que se coloquen. Es por eso que la primeras letras corresponden a:
  - **Fp.** Electrodos colocados en la zona frontopolar.
  - **F.** Electrodos colocados en la zona frontal.
  - **C.** Electrodos colocados en la zona central.
  - **P.** Electrodos colocados en la zona parietal.
  - **A.** Electrodos colocados en la zona auricular.
  - **O.** Electrodos colocados en la zona occipital.
  - **T.** Electrodos colocados en la zona temporal.

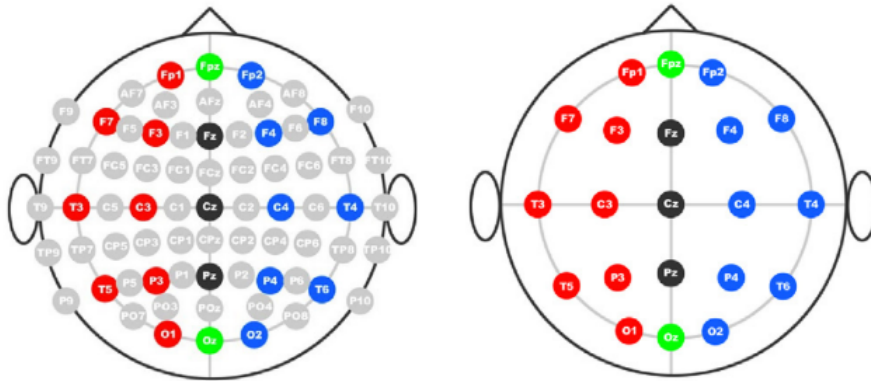
La segunda letra o dígito corresponde a la colocación de los mismos en referencia a la línea que une el inion y el nasion, de la parte trasera a la delantera de la cabeza:

- **Número impar.** A la izquierda de la línea central.
- **Número par.** A la derecha de la línea central.
- **Z.** justo en la línea central.

Existen otros sistemas de posicionamiento de los electrodos, menos utilizados que el 10-20, en los que se añaden electrodos adicionales para mejorar el registro en zonas más difíciles de alcanzar (Gil-Nagel et al., 2002). Puede observarse un ejemplo en la figura 3.4.

- **Electrodo de referencia.** El EEG proporciona la distribución de las diferencias de potencial entre los electrodos o entre un electrodo y una referencia sobre las diferentes zonas de la cabeza. El electrodo escogido como referencia tiene una importante labor, debido al carácter diferencial de las señales de EEG. Existen diversas maneras de realizar los registros dependiendo de la referencia escogida (Gil-Nagel et al., 2002):

- **Registro referencial.** La medición de los registros se hace entre un electrodo y una referencia común. Esta referencia puede tomarse de una zona eléctricamente del cuerpo del sujeto (i.e. los lóbulos de las orejas), del promedio de la actividad registrada por todos los electrodos o de una fuente eléctrica local.
- **Registro bipolar.** Se utiliza cuando el número de sensores es bajo. Se estima la diferencia de potencial entre dos electrodos, comparando la actividad eléctrica registrada de cada uno.



**Figura 3.4.** Dos sistemas de colocación de los electrodos. A la izquierda, el Sistema Internacional 10-10. A la derecha, el Sistema Internacional 10-20. Imagen adaptada de (Song et al., 2015).

Una vez hablado de los procedimientos a seguir para registrar el EEG, existen determinados paradigmas en el registro de la misma:

- **Registro basal.** Se trata de registrar la actividad eléctrica cerebral del sujeto cuando este se encuentra en estado de reposo y, generalmente, con los ojos cerrados (Bachiller, 2012).
- **Potenciales evocados (*Event Related Potentials, ERP*).** En este caso se analiza la respuesta a un estímulo. Este paradigma se centra en la obtención de una respuesta a este estímulo. El más utilizado es el P300, denominado así por la aparición de un pico de amplitud alrededor de los 300 ms (Bachiller, 2012).

### 3.5. Alteraciones en las señales de electroencefalograma debidas a la evolución de la demencia por la enfermedad de Alzheimer

La demencia debida a la EA es una patología neurodegenerativa que produce modificaciones en las oscilaciones cerebrales (Cummings, 2004). Es por ello que, como se ha mencionado en el Capítulo 2, se espera que esta afecte a la actividad del sistema nervioso, y por ende la actividad neuronal. Por este motivo, la EA provoca tres alteraciones principales de la actividad eléctrica cerebral (Dauwels et al., 2011):

- La lentificación del espectro.
- La desconexión que surge entre las distintas áreas cerebrales.
- La pérdida de complejidad e irregularidad de los registros.

La primera de ellas, la lentificación del espectro, es una de las alteraciones con mayor importancia que provoca la EA en la actividad eléctrica del cerebro. Su origen es incierto, pero diversos estudios creen que puede estar relacionado con una pérdida de inervación colinérgica en la corteza cerebral, pues está muy relacionado con actividades cognitivas como el aprendizaje o la memoria (Hampel et al., 2017, 2018). Se ha encontrado una relación estrecha entre el resultado de las pruebas *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el grado de enlentecimiento de las señales; esto es, el incremento de la potencia en las frecuencias bajas y el descenso de la misma en las frecuencias altas (Babiloni et al., 2013b; Dauwels et al., 2011; Roh et al., 2011).

Para profundizar más en los mecanismos de la dinámica cerebral, se han realizado diferentes estudios sobre la localización de fuentes cerebrales para comprobar qué zonas son las más afectadas por la EA. Es por ello que, en algunos estudios, se observó un desplazamiento de los grupos neuronales encargados de la generación de actividad eléctrica que se encuentran en las zonas parietal y occipital hacia las zonas central y frontal a medida que la EA avanza (Babiloni et al., 2013a,b). Estos estudios también han observado que la potencia de los ritmos alfa disminuye y un incremento de la misma en los ritmos delta a medida que la EA progresa (Babiloni et al., 2013a, 2014).

Diversos estudios han analizado, a nivel de sensor como a nivel de fuentes cerebrales, el contenido espectral de las señales de actividad eléctrica cerebral mediante la obtención de diversos parámetros espectrales, como la potencia relativa (RP) que mide la potencia de cada banda de frecuencias con respecto a la potencia total de la señal (Ruiz-Gómez et al., 2018), la frecuencia alfa individual (IAF) que evalúa la frecuencia en la que se encuentra la máxima potencia de la banda alfa (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018), la frecuencia de transición (TF) que estima la frecuencia en la que se encuentra la mínima potencia de la banda zeta (Poza et al., 2007), la frecuencia mediana (MF) que calcula la frecuencia en la que se alcanza el 50 % de la potencia total de la señal (Poza et al., 2007), y la entropía espectral (SE) que mide la irregularidad de la señal, lo que hace de este parámetro una buena medida de la complejidad de la misma (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018). Estos estudios encontraron valores de RP altos para frecuencias bajas y valores bajos para altas frecuencias en enfermos con EA, comparándolos con sujetos de control (Ruiz-Gómez et al., 2018). Por otro lado, el parámetro IAF es menor en sujetos con deterioro cognitivo leve y en enfermos con EA que en sujetos de control (Babiloni et al., 2018; Ruiz-Gómez et al., 2018). También se encontró que existe correlación tanto lineal como no lineal entre la puntuación de la prueba MMSE y los diferentes grupos de sujetos (Babiloni et al., 2018).

Además, se han propuesto diferentes tipos de biomarcadores para detectar la presencia de la EA. Los parámetros estadísticos previamente mencionados presentan cambios a medida que la EA avanza, luego son un buen marcador para detectar la enfermedad. Así pues, existen también relación inversa entre la lentificación del espectro y la cantidad de materia gris existente (Babiloni et al., 2013a) y las alteraciones de la banda alfa comentadas anteriormente y de la DMN a través del uso de la *Blood-Oxygen-Level Dependent Contrast Imaging* (BOLD) (Brueggen et al., 2017). Por último, también se ha encontrado correlación negativa entre concentraciones de proteína A $\beta$ 42 y el logaritmo de la densidad de corriente de fuentes en el lóbulo temporal derecho en la banda zeta (Jeong, 2004).

Otra característica importante que es provocada por la aparición de la EA es el síndrome de desconexión cortical (Delbeuck et al., 2003). Es decir, provoca una alteración de los patrones de conectividad entre diferentes áreas del cerebro. Por ejemplo, se observa que a medida que la enfer-

medad avanza, se produce una desconexión entre el hipocampo y el resto de áreas, quedando este aislado (Delbeuck et al., 2003). Este hecho ha impulsado la elaboración de numerosos estudios que tratan de evaluar diferentes formas de caracterizar la conectividad funcional del cerebro en la EA. Algunas han estudiado diferentes medidas de sincronización entre grupos neuronales como es la coherencia, mientras que otros han investigado sobre medidas y parámetros de la teoría de grafos (Franciotti et al., 2019; Musaeus et al., 2019; Si et al., 2019). Se ha observado que el valor de la coherencia disminuye al progresar la enfermedad (Wang et al., 2015). Además, se han creado y probado otros métodos para la estimación de la coherencia basados en la transformada wavelet, que han permitido observar que la EA provoca la conectividad funcional disminuya (Hussain et al., 2018; Nimmy John et al., 2018). Se ha encontrado también que los daños sobre el hipocampo tienen una importante repercusión en las medidas de coherencia y conectividad, reduciéndose estas medidas en la banda alfa, e incrementándose en bajas frecuencias (Franciotti et al., 2019; Musaeus et al., 2019; Vecchio et al., 2017).

En relación a las medidas tomadas de la teoría de grafos, se observa una disminución de los valores de las características de *Small World* a medida que progresa la enfermedad (Chen et al., 2019; Miraglia et al., 2017). Se denomina *Small World* a un conjunto de características de una red que, en caso de cumplirse y de poseer valores acordes, se puede asumir que se dan las condiciones favorables para la transmisión correcta de la información por la misma (Miraglia et al., 2017). En comparación con los sujetos de control, a medida que avanza la enfermedad, el coeficiente de agrupamiento disminuye y la longitud de camino aumenta (Chen et al., 2019; Si et al., 2019). Otros estudios han encontrado relación al aumento de desconexión entre las zonas cerebrales con la presencia de genes considerados como factor de riesgo de la aparición de la EA, así como de la baja reserva cognitiva de los sujetos (Pietzuch et al., 2019).

Por último, otra alteración que provoca la EA es la pérdida de complejidad en la actividad eléctrica cerebral (Dauwels et al., 2011). Se ha demostrado la existencia de correlación negativa entre la pérdida de complejidad y el aumento de potencia relativa en las bajas frecuencias, así pues que la pérdida de complejidad es significativa en enfermos con EA, no así para enfermos con DCL, que no muestran diferencias significativas con los sujetos de control (Dauwels et al., 2011). Diversos estudios han aplicado medidas de complejidad y entropía para evaluar la información contenida en la señal de EEG. Se evaluó la complejidad de las señales, mediante el uso de la complejidad de Lempel-Ziv, observando que esta disminuye con la progresión de la enfermedad (Simons and Abásolo, 2017; Tzimourta et al., 2019). Se encontró un aumento de complejidad en las bandas de frecuencias bajas, y una pérdida de complejidad en la banda alfa (Al-Nuaimi et al., 2018; Dauwels et al., 2011; Simons and Abásolo, 2017). Además, se han propuesto nuevos métodos y herramientas útiles a la hora de estimar la complejidad, como es la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias, que evidencia también que la reducción de complejidad aparece a medida que la enfermedad progresa (Simons and Abásolo, 2017). Esta pérdida de complejidad provocada por la aparición de la EA también ha sido comprobada mediante el uso de otras herramientas como la entropía espectral, la medida de autoinformación mutua, la entropía multiescala y la entropía de Tsallis, observándose este efecto y evidenciando la relación entre el resultado de los test MMSE y la pérdida de complejidad (Al-Nuaimi et al., 2018; Tzimourta et al., 2019). Otros tipos de entropía ampliamente utilizadas son la entropía de transferencia y entropía de permutación, las cuales también muestran la pérdida de complejidad anteriormente comentada (Al-Nuaimi et al., 2018; Tzimourta et al., 2019). Incluso se ha conseguido que, mediante el uso de la entropía multiescala, se haya logrado un buen clasificador de enfermos con DCL. Es decir, se ha conseguido encontrar diferencias entre los enfermos con DCL y los enfermos con EA (Chai et al., 2018).

Aunque en los últimos años se han elaborado una gran cantidad de estudios con señales de EEG obteniendo importantes resultados, todavía no se considera a la electroencefalografía como una prueba fiable de diagnóstico, por lo que se emplea como apoyo a otras herramientas (Dubois et al., 2016; Jeong, 2004). No obstante, su uso en investigación es cada vez mayor debido a su carácter no invasivo y a su bajo coste (Babiloni et al., 2018).

Todos los estudios utilizados como referencia en esta sección aparecen resumidos en las tablas 3.1, 3.2 y 3.3.

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Dauwels et al., 2011)	Dos bases de datos. <b>1<sup>a</sup></b> 81 (56 controles, 25 enfermos con DCL). <b>2<sup>a</sup></b> 41 (24 controles, 17 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, la potencia en las bandas alfa y beta se reduce, y se incrementa en las bandas delta y zeta.
(Roh et al., 2011)	118 (39 controles, 38 enfermos con DCL, 41 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, la potencia de las bandas delta y zeta se ve incrementada en detrimento de la potencia de las bandas alfa y beta, que disminuye.
(Babiloni et al., 2013a)	267 (57 controles, 102 enfermos con DCL, 108 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa y la cantidad de materia gris con MRI	A medida que la enfermedad progresa, se produce una reducción de la potencia en la banda alfa y un incremento en la banda delta a nivel de fuente. Se observó una relación inversa entre el incremento de la potencia en la banda delta y el volumen de materia gris. Por último, los generadores de las zonas parietal y occipital se desplazan a las zonas frontal y central.
(Babiloni et al., 2013b)	123 (35 controles, 88 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa	Los enfermos con EA poseen una mayor potencia en la banda delta y menor potencia en la banda alfa a nivel de fuentes. A medida que progresa la enfermedad, este efecto se acentúa. Por último, los generadores de las zonas parietal y occipital se desplazan a las zonas frontal y central.
(Babiloni et al., 2014)	149 (45 controles, 54 enfermos con DCL, 50 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa	A nivel de fuente, los enfermos con EA poseen menor potencia en la banda alfa. Al comparar los resultados de los enfermos con DCL en dos instantes de tiempo separados por 1 año, se observó que la potencia de la banda alfa decrece conforme la enfermedad avanza.
(Babiloni et al., 2018)	83 (30 controles, 30 enfermos con DCL por EA, 23 enfermos con DCL por <i>Dementia with Lewy Body</i> (DLB))	Medida de la potencia relativa y parámetros espectrales	A medida que la enfermedad progresa, los parámetros IAF y TF se ven reducidos. Por otro lado, la potencia en la banda alfa se ve reducida por el progreso de la enfermedad. Por último, la banda delta en las zonas frontal, parietal y temporal se ve incrementada.
(Ruiz-Gómez et al., 2018)	111 (37 controles, 37 enfermos con DCL, 37 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa y parámetros espectrales	Se observó un incremento de la potencia en bandas de frecuencia baja y un descenso de la misma en bandas de frecuencia altas conforme la enfermedad progresa. Por otro lado, los parámetros IAF y TF disminuyen a medida que la enfermedad avanza.

**Tabla 3.1.** Estudios analizados previamente (1)

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Fahimi et al., 2017)	100 (50 controles, 50 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa	Se obtiene el ratio de potencia zeta/alfa, observando que este es significativamente mayor en sujetos con EA.
(Brueggen et al., 2017)	28 (14 controles, 14 enfermos con EA)	Medida de la potencia relativa y de la BOLD	Con la aparición de la enfermedad, la DMN se ve alterada en los ritmos alfa.
(Nimmy John et al., 2018)	40 (27 controles, 13 enfermos con DCL)	Medida de la coherencia con wavelets	Se calculó el exponente de Hurst y se observó que era mayor para sujetos con DCL que para controles.
(Chen et al., 2019)	84 (22 controles, 22 enfermos con EA, 22 enfermos con demencia con cuerpos de Lewy (LWD), 18 enfermos con Parkinson (PDD))	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la PET	A medida que la enfermedad progresa, los valores de los coeficientes de <i>Small World</i> se reducen. A su vez, los nodos <i>hub</i> se redistribuyen, apareciendo en mayor cantidad de estos en el hemisferio derecho.
(Si et al., 2019)	147 (62 controles, 45 enfermos con DCL, 40 enfermos con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad	El coeficiente de agrupamiento, eficiencia local, eficiencia global y transitividad disminuyen con el avance de la enfermedad, mientras que la longitud de la ruta característica y la modularidad se incrementan.
(Musaeus et al., 2019)	82 (38 controles, 27 enfermos con DCL, 17 enfermos con EA)	Medida de la conectividad y de la coherencia	Se encontró un incremento de la coherencia en las bandas de frecuencia bajas a medida que avanza la enfermedad, probablemente debido a una atrofia en el hipocampo y una degeneración en las estructuras subcorticales.
(Franciotti et al., 2019)	125 (42 controles, 42 enfermos con DCL, 41 enfermos con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad	Debido a las alteraciones de los parámetros de la teoría de grafos, la conectividad disminuye a medida que avanza la EA.

Tabla 3.2. Estudios analizados previamente (II)



ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Vecchio et al., 2017)	144 (34 controles, 110 enfermos con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad con MRI	Los sujetos de control presentan un mayor valor de los parámetros de <i>Small World</i> . Por otro lado, se observó una correlación entre una menor conectividad y daños en el hipocampo a medida que avanza la enfermedad.
(Simons and Abásolo, 2017)	22 (11 controles, 11 sujetos con EA)	Medida de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias	Con el avance de la enfermedad, el valor de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias se ve reducido.
(Al-Nuaimi et al., 2018)	Dos bases de datos. 1ª) 11 (8 controles, 3 enfermos con EA). 2ª) 41 (24 controles, 17 enfermos con EA)	Medidas de la complejidad	La entropía de Tsallis, la dimensión fractal de Higuchi y la complejidad de Lempel-Ziv cambia entre los sujetos de control y los enfermos con EA para todas las bandas de frecuencia.
(Chai et al., 2018)	28 (10 controles, 8 enfermos con DCL, 10 enfermos con EA)	Medidas de la entropía	La entropía multiescala posee un mayor valor en los enfermos con DCL que en controles, y mayor en enfermos con EA que en sujetos con DCL.
(Tzamourta et al., 2019)	24 (10 controles, 14 enfermos con EA)	Obtención de medidas de entropía	La entropía muestral, entropía de permutación, entropía aproximada, entropía de Shannon y entropía multiescala muestran una fuerte correlación con la puntuación del MMSE con la aparición de la EA.

Tabla 3.3. Estudios analizados previamente (III)

## Capítulo 4

# Introducción a la localización de fuentes

4.1.	Introducción . . . . .	29
4.2.	<i>Forward solution</i> . . . . .	29
4.2.1.	El modelo de fuentes . . . . .	30
4.2.2.	El modelo de conducción volumétrica . . . . .	30
4.3.	<i>Inverse problem</i> . . . . .	31
4.4.	Ejemplos de métodos de localización de fuentes . . . . .	32
4.4.1.	<i>Linearly constrained minimum variance</i> (LCMV) . . . . .	32
4.4.2.	<i>Dynamic imaging of coherent sources</i> (DICS) . . . . .	32
4.4.3.	<i>Multiple signal classification</i> (MUSIC) . . . . .	32
4.4.4.	<i>Minimum norm estimation</i> (MNE) . . . . .	33
4.4.5.	<i>Focal undetermined system solution</i> (FOCUSS) . . . . .	33
4.4.6.	<i>Low resolution brain electromagnetic tomography</i> (LORETA) . . . . .	33
4.4.7.	Métodos híbridos . . . . .	34

## 4.1. Introducción

Se entiende por localización de fuentes a la proyección que se hace a las señales presentes a nivel de sensor, haciéndolas llegar hasta el punto espacial en el que se generaron dichas señales. De esta manera se logra minimizar o incluso eliminar el efecto de conducción de volumen que hace que la señal se registre con distorsión. Durante los últimos años, este ha sido un gran campo de investigación, ya que este estudio permite entender de mejor manera diferentes desórdenes mentales, fisiológicos, patológicos y funcionales que se producen en el cerebro. De la misma manera, diversos problemas de movilidad pueden ser estudiados, o incluso se puede hallar el origen de tumores y focos epilépticos (Sanei and Chambers, 2007).

Existen dos modalidades con las que se puede realizar este estudio (Sanei and Chambers, 2007):

- **Técnicas radiológicas.** Poseen alta resolución espacial pero baja resolución temporal, además de suponer un gran coste.
- **Técnicas neurofisiológicas.** Poseen alta resolución temporal pero baja resolución espacial. Algunas tienen un bajo coste, como el EEG, pero otras poseen un coste alto, como el MEG.

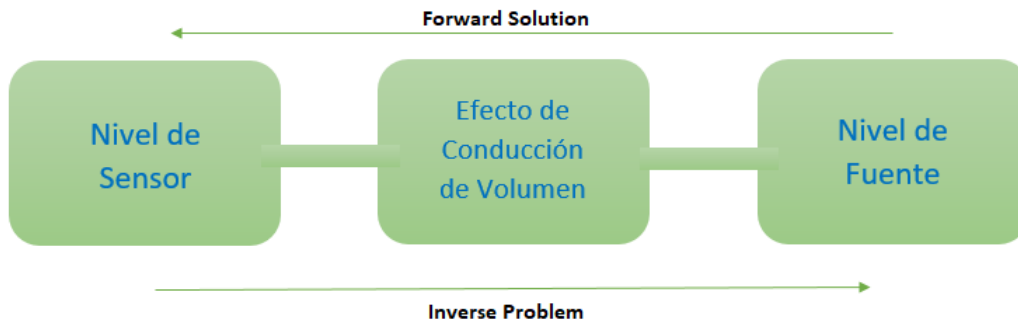
Las características de cada una de las técnicas se han aprovechado y se han llevado estudios utilizándolas de manera complementaria, obteniendo así una buena resolución tanto espacial como temporal (Babiloni et al., 2013a, 2016; Cohen, 2014).

Por otro lado, la localización de fuentes es un problema indeterminado. Es decir, el resultado obtenido depende en gran medida del método elegido y la información conocida *a priori* del sujeto. Por ello es de gran relevancia escoger el método que mejor se adapte a nuestras características y necesidades (Cohen, 2014; Sanei and Chambers, 2007).

En localización de fuentes existen dos términos muy relevantes: *forward solution* e *inverse problem*. En la figura 4.1 se observa la relación entre ambos términos. Si obtenemos una distribución concreta de fuentes activas, podemos obtener la distribución eléctrica a nivel de sensor gracias a la matriz de transformación **J** (*Lead-Field Matrix*). Esta matriz nos aporta información de los diferentes tejidos cerebrales y su permitividad eléctrica (Escalona, 2014; Jatoi et al., 2014). A partir de esto, pasar de nivel de fuente a nivel de sensor es un problema que nos aporta una solución única (*forward solution*). Sin embargo, pasar de nivel de sensor a nivel de fuente no es tan sencillo, ya que obtendremos un número muy elevado de soluciones y tendremos que limitarlas de alguna manera (Cohen, 2014; Jatoi et al., 2014).

## 4.2. Forward solution

*Forward Solution* es el concepto dentro de la localización de fuentes que consiste en la búsqueda de la distribución de señal eléctrica a nivel de sensor a partir de una distribución de fuentes cerebrales ya conocida (Blenkmann, 2012; Montes-Restrepo et al., 2014). Para obtener la solución de este problema, debemos conocer dos parámetros: el modelo de fuentes y el modelo de conducción volumétrica. El primero proporciona las características de las fuentes cerebrales, y el segundo proporciona las características de los tejidos cerebrales y su permitividad eléctrica. Al tratarse de un problema determinado, se obtiene una única solución.



**Figura 4.1.** Resumen esquemático de la relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Figura adaptada de (Rodríguez, 2018).

#### 4.2.1. El modelo de fuentes

El modelo de fuentes describe las características de las fuentes cerebrales tales como la orientación, localización y magnitud (Cohen, 2014; Jatoi et al., 2014). Es posible modelizar un grupo de neuronas activas como un solo dipolo. Es por ello que se puede generar un modelo de fuentes concreto utilizando un solo dipolo, simplificando las expresiones de fuentes eléctricas (Cohen, 2014; Hincapié et al., 2017).

Sin embargo, para el caso de fuentes más numerosas pueden utilizarse modelos multipolo o modelos de fuentes linealmente distribuidas (LD) (Gorodnitsky et al., 1995; Pascual-Marqui, 2002). Estos modelos distribuidos pueden ser adaptativos o no adaptativos, los cuales se basan en el cálculo de pesos para los electrodos para cada fuente. Los métodos no adaptativos se utilizan la posición física de los electrodos, mientras que los métodos adaptativos utilizan también la señal registrada por ellos (Cohen, 2014).

#### 4.2.2. El modelo de conducción volumétrica

Este modelo nos proporciona información sobre las características de los tejidos de la cabeza, como son el tamaño, forma y permitividad eléctrica. Estos tejidos son diferentes (materia gris, líquido cefalorraquídeo, cráneo, etc.). Por lo tanto, hay que tener en cuenta las diferentes características de cada uno de ellos.

Para obtener este modelo existe un amplio abanico de posibilidades equilibrando entre simplicidad y precisión. Por ello, existen diversas aproximaciones como considerar la existencia de tres capas (cuero cabelludo, cráneo y cerebro), dentro de las cuales las diferentes corrientes discurren, o considerar un único compartimento en el cual las corrientes fluyen, pero por fuera estas reducen considerablemente su magnitud. En esta última aproximación normalmente se escoge el cráneo, ya que su permitividad eléctrica es mucho menor que la del resto de elementos. Sin embargo, el no considerar capas externas elimina parte de las contribuciones de dichas corrientes, lo que aporta fuentes de error (Lalancette et al., 2011; Zhang, 1995). Estos modelos pueden resolverse analíticamente, facilitando su implementación y reduciendo su coste computacional (Kavanagh et al., 1978; Lalancette et al., 2011; Zhang, 1995). Si estos modelos no son suficientes o no proporcionan el resultado esperado, se debe recurrir a técnicas que tengan en cuenta características anatómicas. Estos modelos teselan el cerebro en unidades de volumen, denominadas *voxels*, como cubos o tetraedros y se calcula el potencial eléctrico en cada uno de ellos. Generalmente, para obtener estas características anatómicas se emplean técnicas radiológicas como el MRI o la PET. Para obtener

solución de estos métodos se recurre a métodos numéricos, ya que resolverlos de manera analítica es inviable. Los dos métodos más utilizados son *Boundary Element Method* (BEM) y *Finite Element Method* (FEM) (De Munck, 1992; Nayroles et al., 1992; Roth et al., 1997).

- ***Boundary Element Method* (BEM)**. Este método define el contorno de los tejidos, cuya conductividad es considerada homogénea e isotrópica. La forma habitual de hacer el mallado es en triángulos (Blenkmann, 2012).
- ***Finite Element Method* (FEM)**. En este caso, se discretiza el volumen conductor no homogéneo en elementos de pequeño tamaño. Este método permite contemplar la anisotropía del conductor, lo que permite obtener modelos más realistas que el método BEM. Sin embargo, este posee una mayor carga computacional (Blenkmann, 2012).

Generalmente la obtención de las características anatómicas de cada sujeto es una opción inviable. Es por ello que se utilizan plantillas obtenidas mediante MRI. Un ejemplo es la ICBM-NY, basada en otra plantilla, la ICBM152 (Huang et al., 2015).

### 4.3. *Inverse problem*

El *inverse problem* trata de obtener las fuentes cerebrales que han generado las señales de EEG a partir de la distribución de dichas señales obtenidas a nivel de sensor. Este problema es indeterminado, es decir, no se obtiene una única solución y depende tanto del método empleado como de la información que conozcamos *a priori* (Cohen, 2014; Jatoi et al., 2014).

Dependiendo del modelo de fuentes empleado, existen dos grupos para resolver el *inverse problem* (Blenkmann, 2012; Escalona, 2014):

- ***Equivalent Current Dipole* (ECD)**. Este enfoque asume que las señales han sido generadas por un número reducido de fuentes (Sanei and Chambers, 2007). Se estima la localización, orientación y/o amplitud de las fuentes, por ello puede ser resuelto por métodos que buscan la mejor solución en un número limitado de fuentes. Dicha solución se encuentra mediante la comparación de los potenciales eléctricos obtenidos mediante la *forward solution* y los datos existentes de las señales de EEG (Escalona, 2014).

Para cada dipolo, se puede estimar su densidad de corriente como (Blenkmann, 2012):

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

donde  $\mathbf{J}_0$  es la densidad de corriente del dipolo,  $q(t)$  es la intensidad dependiente del tiempo,  $\hat{\mathbf{q}}$  es la orientación fija y  $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)$  es la delta de Dirac en la posición de la fuente.

- ***Linear Distributed* (LD)**. Se considera que las fuentes ocupan todo el volumen simultáneamente. Por ello, ofrece una proyección más realista que los ECD. No requieren del conocimiento de ninguna variable *a priori* por ser modelos no paramétricos, lo que implica enfrentarse a un problema indeterminado (Blenkmann, 2012; Sanei and Chambers, 2007). Dependiendo del método empleado, estos algoritmos se basan en minimizar la norma de error a la hora de encontrar la solución. Son los más empleados cuando las fuentes están diseminadas por el volumen (Blenkmann, 2012).

Existen otros métodos nacidos de la combinación de las características de los dos métodos anteriores. Son denominados métodos híbridos. En general ofrecen buenos resultados, pero poseen una alta carga computacional y complejidad en sus cálculos (Jatoi et al., 2014).

## 4.4. Ejemplos de métodos de localización de fuentes

Como se ha mencionado anteriormente, existen dos grandes grupos para resolver el *inverse problem*. Combinando las características de ambos grupos, se obtienen diversos métodos híbridos. En este apartado se comentarán, como ejemplos de métodos ECD, *Linearly Constrained Minimum Variance* (LCMV), *Dynamic Imaging of Coherent Sources* (DICS), *Multiple Signal Classification* (MUSIC), *Recursive MUSIC* (R-MUSIC), *Recursively Applied and Projected MUSIC* (RAP-MUSIC) y *Truncated RAP-MUSIC* (TRAP-MUSIC). Por otra parte, se analizarán como métodos LD *Minimum Norm Estimation* (MNE), *Weighted MNE* (wMNE), *Focal Undetermined System Solution* (FOCUSS), *Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (LORETA), *Standardized LORETA* (sLORETA) y *Exact LORETA* (eLORETA). Como métodos híbridos, aunque su uso es reducido debido a su complejidad, se comentarán brevemente *Hybrid Weighted Minimum Norm*, *Recursive sLORETA-FOCUSS*, *WMN-LORETA* y *Shrinking LORETA-FOCUSS*.

### 4.4.1. *Linearly constrained minimum variance* (LCMV)

El algoritmo LCMV es un método basado en el filtrado espacial, también conocido como *beamforming*. En este método, mediante un filtrado, se elimina la influencia del resto de fuentes, obteniendo la señal de la fuente bajo estudio. En este caso, la función que se busca minimizar a la salida del sistema es la varianza, analizando las semejanzas entre determinados parámetros de la señal de cada fuente (Bourgeois and Minker, 2009; Hincapié et al., 2017; Van Veen et al., 1997).

### 4.4.2. *Dynamic imaging of coherent sources* (DICS)

DICS, al igual que LCMV, está basado en un filtrado espacial o *beamforming*, pero funciona en el dominio de la frecuencia. A pesar de estar basado en el mismo principio que LCMV, DICS ofrece una mejor ejecución con fuentes coherentes entre sí y ofrece un menor coste computacional (Hincapié et al., 2017).

### 4.4.3. *Multiple signal classification* (MUSIC)

A diferencia de LCMV y DICS, esta técnica no se basa en el *beamforming* (Mäkelä et al., 2018). Se basa en el análisis de los subespacios de la señal y del ruido, dando como solución al *inverse problem* aquella que maximiza las proyecciones del subespacio de la señal y minimiza las del subespacio del ruido (Blenkmann, 2012; Schmidt, 1986). Sin embargo, este algoritmo falla en entornos ruidosos, lo que se añade a la alta carga computacional que conlleva (Mosher and Leahy, 1998).

Mosher y Leahy (1998) desarrollaron una mejora a este algoritmo, denominada R-MUSIC, que permite, tras una mejora en los procedimientos matemáticos, localizar las fuentes cerebrales de una en una, reduciendo la carga computacional de la anterior versión.

Posteriormente, se presentó otra mejora sobre MUSIC, ya que este fallaba cuando el volumen de fuentes aumentaba. Este algoritmo se denomina RAP-MUSIC, y se basa en la localización recursiva de fuentes evaluando el máximo de diferentes funciones de coste. RAP-MUSIC se diferencia de su anterior versión, R-MUSIC, en que, cuando se localiza una fuente, el algoritmo para localizar la siguiente se optimiza (Mosher and Leahy, 1999).

Recientemente, se ha presentado una nueva mejora a MUSIC, TRAP-MUSIC, que soluciona lo que algunos investigadores denominan "dilema del RAP". Este dilema surge debido a que el método RAP-MUSIC, durante su actuación recursiva, agrega residuos no deseados a los datos reales. Estos residuos podían ser interpretados como fuentes localizadas, y sin embargo las verdaderas fuentes podían pasar desapercibidas. Se puede considerar TRAP-MUSIC como una corrección de RAP-MUSIC (Mäkelä et al., 2018).

#### 4.4.4. *Minimum norm estimation (MNE)*

Este método se encuentra dentro del grupo de métodos LD. Dentro de este método, la una restricción que se aplica es que la potencia de la solución debe ser mínima. Por tanto, la solución escogida será aquella que posea menor potencia, también llamado mínima norma (Blenkmann, 2012; Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994). En general, este método ofrece buenos resultados de resolución y devuelve correctamente los datos sobre la densidad de corriente de las fuentes, pero falla a la hora de estimar las fuentes profundas debido a las funciones que intervienen en el desarrollo matemático (Jatoi et al., 2014).

Posteriormente se desarrolla una mejora de este algoritmo, llamada wMNE, que compensa el error de MNE asignando distintos pesos a las fuentes profundas, logrando así mejorar la resolución espacial (Gorodnitsky et al., 1995; Sanei and Chambers, 2007).

#### 4.4.5. *Focal undetermined system solution (FOCUSS)*

El algoritmo FOCUSS es un método LD, cuya aplicación se realiza en dos pasos, utilizando para ello el algoritmo wMNE. Primero se estima la matriz de soluciones para que, en un segundo paso, se aplique wMNE. Estos pasos se realizan hasta que la solución converja, es decir, que este parámetro no varíe aunque se siga ejecutando el algoritmo (Gorodnitsky et al., 1995; Sanei and Chambers, 2007). Este algoritmo consigue una buena resolución espacial, pero los datos introducidos *a priori* y el modelo utilizado deben ser adecuados (Gorodnitsky et al., 1995).

#### 4.4.6. *Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)*

Con EEG, LORETA y sus posteriores versiones son los algoritmos de localización de fuentes más utilizados por la comunidad científica (Blenkmann, 2012). En general ofrece buenos resultados y buena resolución temporal, pero la resolución espacial que ofrece es baja debido al suavizado que el propio método aplica. A la hora de obtener una solución, este método asume que la actividad eléctrica generada por neuronas vecinas está sincronizada (Jatoi et al., 2014; Pascual-Marqui et al., 1994). Sin embargo, el principal problema de LORETA es que no tiene en cuenta los distintos tejidos anatómicos, por lo que el suavizado podría provocar que una acción de una fuente se extienda a otras zonas cerebrales (Pascual-Marqui et al., 1994).

sLORETA es una actualización de LORETA, ya que no solo considera la presencia de ruido propio de las señales de EEG, sino también ruido biológico, obteniendo prácticamente un error de localización nulo (Jatoi et al., 2014; Pascual-Marqui, 2002).

eLORETA es, a su vez, una mejora de sLORETA. En este algoritmo se modifica la matriz de pesos, aportando un mayor peso las fuentes más profundas. Esto permite reducir el error de localización en presencia de ruido biológico, llegando a alcanzar el error de localización nulo con

exactitud. Aún así, al igual que sus dos versiones anteriores, sigue presentando una baja resolución espacial (Jatoi et al., 2014; Pascual-Marqui, 2007).

#### 4.4.7. Métodos híbridos

Como se ha comentado anteriormente, además de los métodos ECD y LD, existen otros métodos surgidos del uso conjunto de estos métodos. Estos nuevos algoritmos son denominados métodos híbridos.

El algoritmo *Hybrid Weighted Minimum Norm* se basa en el uso conjunto de LORETA en un primer lugar y un posterior uso de FOCUSS. El primer paso consiste en obtener el modelo de fuentes cerebrales, el cual se obtiene con LORETA. Después, FOCUSS realiza operaciones de manera iterativa sobre la matriz de pesos. Gracias a la acción conjunta de estos métodos se obtiene una localización precisa de fuentes, incluyendo las fuentes más profundas. Sin embargo, su coste computacional y complejidad puede aumentar con repetidas iteraciones, además de la existencia de una posible pérdida de datos (Jatoi et al., 2014).

*Recursive sLORETA-FOCUSS* surge de la combinación de las características de los métodos sLORETA y FOCUSS de manera recursiva. En primer lugar, se obtienen las densidades de corrientes mediante el uso de sLORETA para, posteriormente, utilizar el algoritmo FOCUSS repetidamente para suprimir zonas cerebrales que no hayan mostrado actividad. Cuando las zonas no activas han sido eliminadas, se crea un nuevo espacio para las áreas activas. Este algoritmo se repite hasta que se obtienen menos nodos en el espacio de áreas activas que sensores utilizados para realizar las medidas. La desventaja de este algoritmo es la generación de fuentes falsas, además de que solo ha sido probado en simulaciones (Gaho et al., 2018; Jatoi et al., 2014).

WMN-LORETA utiliza el algoritmo *Weighted MNE* para generar las densidades de corriente que se utilizarán para, posteriormente, inicializar sLORETA. La desventaja de este método es la alta carga computacional y su complejidad. Además, solamente es muestra un buen rendimiento con fuentes potencialmente activas (Jatoi et al., 2014).

*Shrinking LORETA-FOCUSS* basa su funcionamiento en el método *Hybrid Weighted Minimum Norm*, pero la novedad que introduce es que la matriz de pesos se itera junto con el espacio de soluciones, ya que este puede ser modificado a lo largo del proceso de localización de fuentes. Presenta mejores resultados que LORETA y el algoritmo *Hybrid Weighted Minimum Norm*, pero solamente ha sido probado con datos simulados (Gaho et al., 2018; Jatoi et al., 2014).



## Capítulo 5

# Materiales y métodos

5.1.	Introducción . . . . .	36
5.2.	Base de datos empleada . . . . .	36
5.2.1.	Datos clínicos y sociodemográficos . . . . .	36
5.2.2.	Datos neurofisiológicos . . . . .	37
5.3.	Metodología empleada a nivel de sensor . . . . .	39
5.3.1.	Método de Welch . . . . .	40
5.3.1.1.	Segmentación de la señal . . . . .	40
5.3.1.2.	Enventanado de los segmentos . . . . .	40
5.3.1.3.	Cálculo del periodograma . . . . .	41
5.3.1.4.	Obtención de la PSD . . . . .	41
5.3.2.	Potencia relativa . . . . .	41
5.3.3.	<i>Median frequency</i> (MF) . . . . .	42
5.3.4.	<i>Individual alpha frequency</i> (IAF) . . . . .	42
5.3.5.	<i>Transition frequency</i> (TF) . . . . .	43
5.3.6.	<i>Spectral entropy</i> (SE) . . . . .	43
5.3.7.	Bandas de frecuencia adaptadas . . . . .	43
5.4.	Metodología empleada a nivel de fuente . . . . .	43
5.4.1.	Descripción del método sLORETA . . . . .	44
5.4.1.1.	LORETA . . . . .	44
5.4.1.2.	sLORETA . . . . .	45
5.4.2.	Obtención de las señales mediante <i>LORETA Key</i> . . . . .	45
5.5.	Herramientas de análisis estadístico . . . . .	47
5.5.1.	Análisis exploratorio de los datos . . . . .	47
5.5.2.	Tests estadísticos . . . . .	48
5.5.3.	Análisis de correlación . . . . .	49

## 5.1. Introducción

Para la realización de este TFG, se han aplicado diferentes herramientas de procesado de señal. Es por ello que estas técnicas se engloban dentro de la Ingeniería Biomédica. Este capítulo comienza con una descripción detallada de la base de datos utilizada para la realización de este trabajo. Se explicará el proceso de obtención de la misma y el filtrado de artefactos. Además, se mostrarán tanto datos clínicos como sociodemográficos y fisiológicos de los sujetos a los que se registró la actividad eléctrica cerebral. Posteriormente, se detallarán los métodos empleados para analizar dicha base de datos. Se comenzará con la explicación de los métodos empleados a nivel de sensor, en el cual se han calculado las potencias relativas en las bandas de frecuencia convencionales en EEG y en las bandas de frecuencia adaptadas mediante el uso de parámetros espectrales. A continuación, se explicarán los métodos utilizados a nivel de fuentes, en el cual se han calculado, al igual que a nivel de sensor, las potencias relativas en las bandas de frecuencia convencionales y en las bandas de frecuencia adaptadas mediante el uso de parámetros espectrales. Por último, se describirán las herramientas de análisis estadístico utilizadas.

## 5.2. Base de datos empleada

### 5.2.1. Datos clínicos y sociodemográficos

La base de datos empleada está compuesta por 76 sujetos y actualmente está siendo expandida mediante la obtención de nuevos registros. La base de datos se ha construido 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*, el cual está financiado por *Comisión Europea - Programa de Cooperación Interreg V-A España – Portugal (POCTEP) 2014-2020*. De estos 76 sujetos iniciales, se descartaron 16 de ellos por la presencia excesiva de artefactos o un mal funcionamiento del equipo de registro. Los 60 sujetos restantes fueron divididos en tres grupos dependiendo del grado de la enfermedad: 18 sujetos de control, 10 enfermos con DCL y 32 enfermos con EA. Las patologías analizadas fueron diagnosticadas de acuerdo a las recomendaciones del NIA-AA (Jack et al., 2018). Se realizó un análisis estadístico con la edad de cada grupo mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney, con el cual no se obtuvieron diferencias significativas ( $p$ -valor $>0.05$ ). Posteriormente, se realizó el test Chi-Cuadrado para evaluar el nivel educativo y el género. No se obtuvieron diferencias significativas respecto al género ( $p$ -valor $>0.05$ ), pero sí se encontraron en nivel de estudios ( $p$ -valor $=0.02$ ). En la tabla 5.1 pueden observarse los datos clínicos y sociodemográficos completos de la base de datos empleada.

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

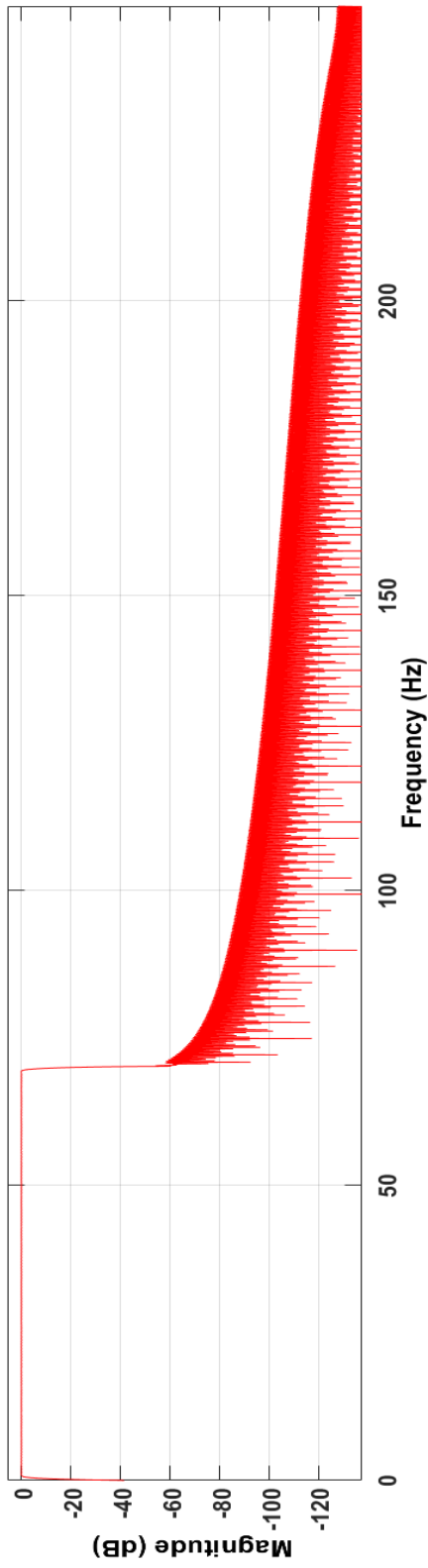
**Tabla 5.1.** Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos empleada. M: *male*; F: *female*. A: educación primaria o inferior; B: estudios superiores. m: mediana; IQR: rango intercuartil (*interquartile range*).

### 5.2.2. Datos neurofisiológicos

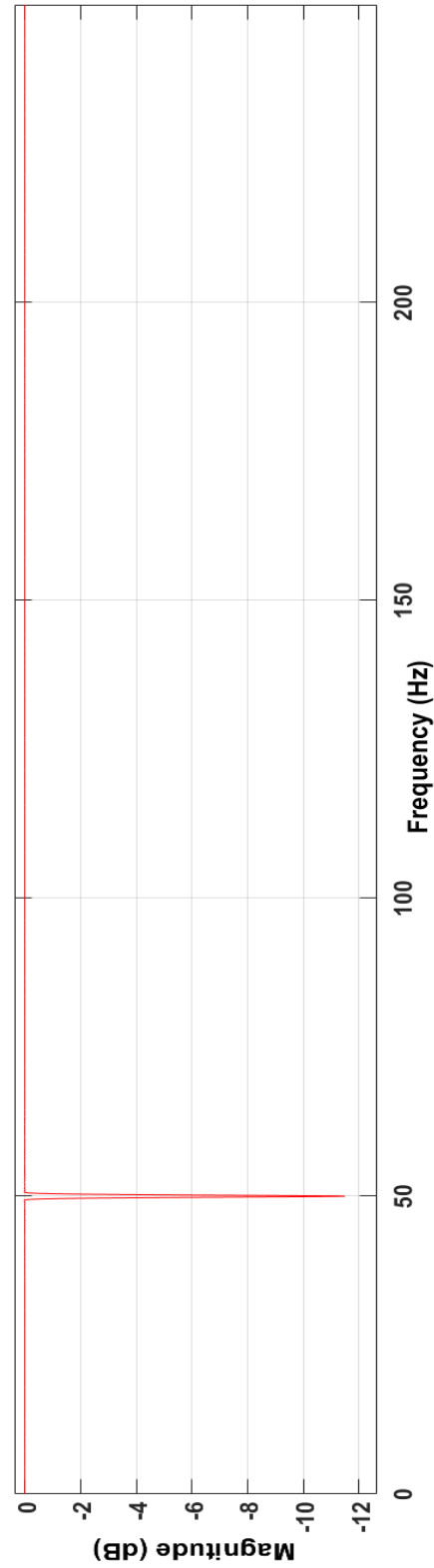
Los registros EEG se llevaron a cabo mediante el uso de un electroencefalógrafo digital Nihon Kohden Neurofax JE-921A EEG System de 19 electrodos (F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, T3/T7, T4/T8, T5/P7, T6/P8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz y Pz del Sistema Internacional 10-20). Para cada sujeto, se realizó un registro de actividad basal de 5 minutos. Estos registros se realizaron en un entorno sin ruido con sujetos sentados, relajados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar los artefactos tanto visuales como musculares. La frecuencia de muestreo empleada fue de 500 Hz.

El preprocesado de la señal conlleva las siguientes fases:

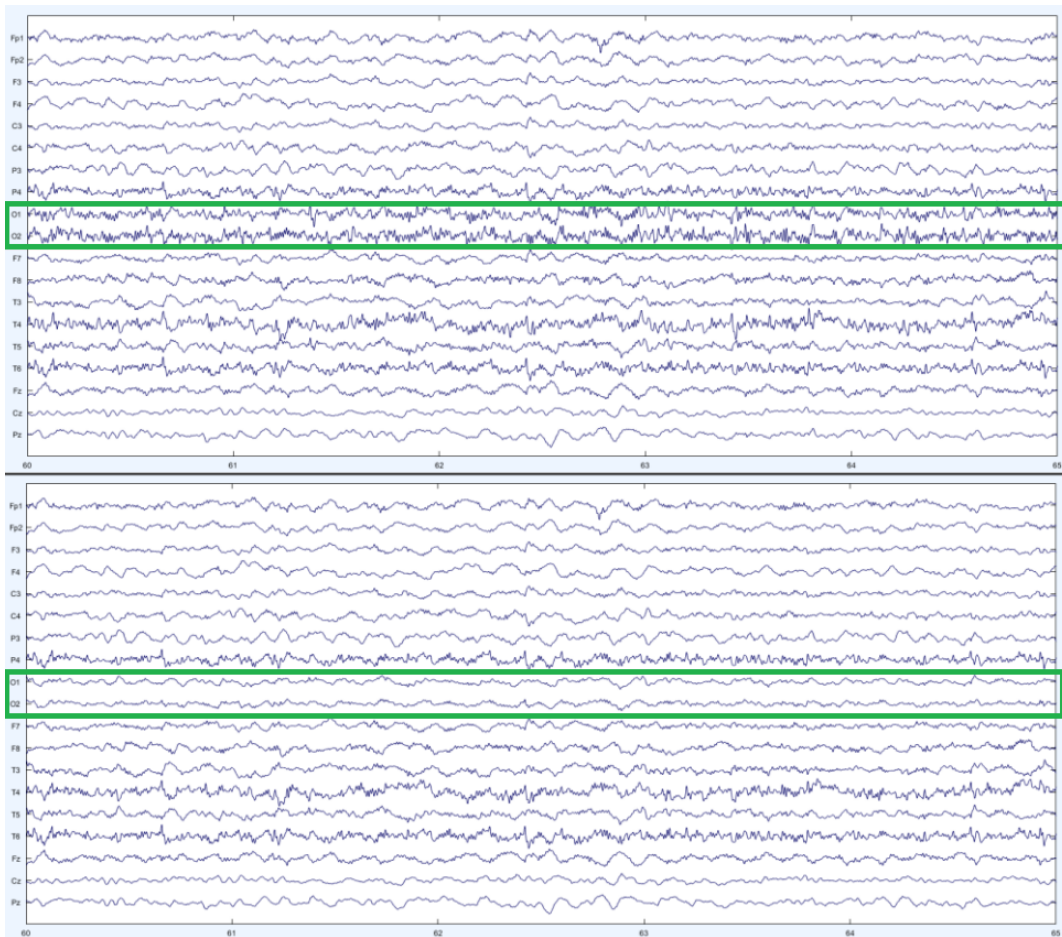
- i. Filtrado de las señales. Los registros de EEG se procesaron empleando un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso banda entre 0.4 y 70 Hz de orden 2000 con ventana de Hamming para suprimir la mayor parte de la potencia de ruido y artefactos sin repercutir en la parte de la señal que posee información relevante. En la figura 5.1 se puede observar la representación gráfica de la respuesta al impulso de este filtro. De la misma manera se aplicó un filtro FIR elimina banda entre 49.8 y 50.2 Hz con ventana de Hamming de orden 2000 para suprimir la componente eléctrica a 50 Hz. Puede observarse gráficamente la respuesta al impulso de este filtro elimina banda en la figura 5.2.
- ii. Supresión de componentes ruidosas utilizando Análisis de Componentes Independientes (*Independent Component Analysis*, ICA). Este análisis consiste en la separación de la señal EEG multivariante en componentes independientes asumiendo que esta señal posee independencia estadística y no sigue una distribución normal o gaussiana (Sanei and Chambers, 2007). De este modo, ICA es capaz de separar en algunas componentes posibles artefactos no relacionados con la actividad eléctrica cerebral. Estos artefactos se identificaron de forma visual y se eliminaron para, a continuación, reconstruir los registros EEG. Puede observarse en la figura 5.3 una época de 5 segundos con artefactos en O1 y O2 (arriba) y la misma época libre de artefactos en los mismo electrodos (abajo).
- iii. Eliminación visual de artefactos en épocas de 5 segundo de las señales. Se inspeccionan cada una de las épocas de manera visual. En el caso de que alguna de ellas estuviese contaminada, se eliminaron de los análisis posteriores.



**Figura 5.1.** Respuesta al impulso del filtro FIR paso banda comprendido entre 0.4 y 70 Hz.



**Figura 5.2.** Respuesta al impulso del filtro FIR elimina banda comprendido entre 49.8 y 50.2 Hz.



**Figura 5.3.** Época EEG seleccionando los electrodos O1 y O2 sin aplicar ICA (arriba) y con ICA aplicado (abajo). Imagen adaptada de (Rodríguez, 2018).

### 5.3. Metodología empleada a nivel de sensor

Se entiende por medidas a nivel de sensor a aquellas medidas calculadas a partir de las señales EEG registradas directamente en los electrodos, después de aplicar el preprocesado. Existe una fuerte correlación entre electrodos vecinos, lo que conlleva que las fuentes no se encuentren estrictamente bajo los sensores (Sanei and Chambers, 2007). No se tiene en cuenta el efecto de conducción de volumen, por lo tanto estas señales están expuestas a errores derivados de este hecho (Sanei and Chambers, 2007). En este TFG se han calculado varios parámetros espectrales para realizar comparaciones entre nivel de sensor y nivel de fuente. Al no existir un único convenio que especifique las bandas de frecuencia que se deben utilizar, se han empleado las bandas de frecuencia que aparecen en la tabla 5.2.

En un inicio, se aplica el método de Welch para obtener la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD) de la señal de EEG, promediando posteriormente todos los canales y calculando la potencia relativa (*Relative Power*, RP) de cada banda de frecuencias, así como 4 parámetros espectrales adicionales.

Banda	Frecuencias
<b>Delta</b>	0.5 - 4 Hz
<b>Theta</b>	4 - 8 Hz
<b>Alfa 1</b>	8 - 10 Hz
<b>Alfa 2</b>	10 - 13 Hz
<b>Beta 1</b>	13 - 22 Hz
<b>Beta 2</b>	22 - 30 Hz
<b>Gamma</b>	30 - 70 Hz

**Tabla 5.2.** Bandas de frecuencia empleadas en la elaboración de este TFG (Poza, 2008).

### 5.3.1. Método de Welch

El método de Welch, también conocido como método de Welch-Bartlett, es un algoritmo que permite el cálculo de la transformada de Fourier mediante el uso de la *Fast Fourier Transform* (FFT). El objetivo de este método es obtener la PSD, a partir del promediado de periodogramas. Para facilitar la inspección visual de estos últimos, se reduce su varianza. Este método se lleva a cabo en cuatro etapas (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967):

1. Segmentación de la señal.
2. Elección de una ventana adecuada.
3. Calculo del periodograma de cada segmento enventanado.
4. Obtención de la PSD mediante el promediado de todos los periodogramas.

#### 5.3.1.1. Segmentación de la señal

Sea una señal  $X(i)$ , de longitud  $N$ . Dicha señal se divide en segmentos de longitud  $L$ , con posibilidad de que estos se puedan solapar hasta en un 50 %. Este solapamiento consigue reducir la varianza por un factor de 2. Si se aumenta el porcentaje de solapamiento, no se garantizaría la independencia de los segmentos (Manolakis et al., 2005). Cada uno de estos segmentos se selecciona de la siguiente manera (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967):

$$X_K(i) = X(i + (K - 1)D), \quad i = 0, \dots, L - 1, \quad (5.1)$$

siendo  $K$  el número de segmentos estimados,  $L$  la longitud del segmento y  $D$  el valor de la muestra en la que empieza el siguiente segmento. Para un solapamiento del 50 %:

$$D = \frac{L}{2}. \quad (5.2)$$

#### 5.3.1.2. Enventanado de los segmentos

El EEG es una señal no estacionaria (Manolakis et al., 2005). Uno de los requisitos que requiere la FFT para su realización es la estacionariedad de las señales, luego se requiere el uso de una ventana para este fin (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967). Esto supone asumir que, fuera del intervalo considerado, se asume que la señal es nula, y dentro del intervalo, toma el valor concreto. Esto es lo mismo que multiplicar la señal por una ventana rectangular, cuya ecuación es la

siguiente (Manolakis et al., 2005):

$$w_R(n) \triangleq \begin{cases} 1 & 0 \leq n \leq N-1 \\ 0 & \text{resto} \end{cases} . \quad (5.3)$$

Además, la ventana también reduce el manchado espectral. No es necesaria una forma de ventana concreta (Manolakis et al., 2005). En el caso concreto de este TFG, se ha utilizado una ventana de Hamming, cuya ecuación es (Manolakis et al., 2005):

$$w_{Hm}(n) = \begin{cases} 0,54 - 0,46 \cos \frac{2\pi n}{N-1} & 0 \leq n \leq N-1 \\ 0 & \text{resto} \end{cases} . \quad (5.4)$$

### 5.3.1.3. Cálculo del periodograma

Una vez segmentada la señal, se calcula la FFT de cada uno de estos segmentos enventanados (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967):

$$F_k(n) = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} X_k(i) W(i) e^{-2ijn/L}, \quad (5.5)$$

siendo  $L$  la longitud del segmento y  $j = (-1)^{1/2}$ .

Una vez obtenida la FFT de los segmentos, se procede a calcular el periodograma de cada uno de ellos (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967):

$$I_k(f_n) = \frac{L}{U} |F_k(n)|^2 \quad k = 1, 2, \dots, K, \quad (5.6)$$

donde

$$f_n = \frac{n}{L} \quad n = 0, \dots, L/2, \quad (5.7)$$

y

$$U = \frac{1}{L} \sum_{j=0}^{L-1} W^2(j). \quad (5.8)$$

### 5.3.1.4. Obtención de la PSD

Una vez obtenidos los periodogramas de todos los segmentos, la PSD se computa como el promediado de todos ellos (Manolakis et al., 2005; Welch, 1967):

$$\hat{P}(f_n) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K I_k(f_n), \quad (5.9)$$

donde  $K$  es el número de periodogramas e  $I_k$  es el periodograma  $k$ -ésimo.

### 5.3.2. Potencia relativa

La potencia relativa se estima realizando la suma de las muestras en cada banda normalizada por la potencia total de la señal. Matemáticamente, la potencia relativa se estima con la siguiente fórmula:

$$RP_{f_1, f_2} = \frac{\sum_{f_1}^{f_2} \hat{P}(f_n)}{\sum_{0,5Hz}^{70Hz} \hat{P}(f_n)}, \quad (5.10)$$

donde  $\hat{P}(f_n)$  es la PSD de la señal,  $f_1$  y  $f_2$  son, respectivamente, la frecuencia inicial y final de la banda de frecuencia que se está utilizando, y  $\sum_{0,5Hz}^{70Hz} \hat{P}(f_n)$  es la potencia de todo el espectro que, en el caso particular de este TFG, se estima de 0.5 a 70 Hz.

Para simplificar la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente, se han definido Regiones de Interés (*Regions of Interest*, ROI). Las regiones de interés utilizadas han sido extraídas de otros estudios que también realizan localización de fuentes (Babiloni et al., 2013b, 2018). Concretamente, se han definido 5 ROI: frontal, central, parietal, temporal y occipital. Además, se hace diferenciación entre hemisferios, teniendo en cuenta la parte derecha e izquierda del cerebro. Para cada ROI, se agrupan los electrodos dependiendo de la zona en la que se encuentren. En la tabla 5.3 se especifican los electrodos empleados para definir cada ROI.

ROIs	Electrodos
Frontal Izquierda	F3, F7, Fp1
Frontal Derecha	F4, F8, Fp2
Central Izquierda	C3
Central Derecha	C4
Parietal Izquierda	P3
Parietal Derecha	P4
Temporal Izquierda	T3/T7, T5/P7
Temporal Derecha	T4/T8, T6/P8
Occipital Izquierda	O1
Occipital Derecha	O2

**Tabla 5.3.** Relación entre las ROI y los electrodos que las componen.

No se han tenido en cuenta los electrodos ubicados en la línea central de la cabeza (Fz, Cz y Pz) debido a que poseen contribución de ambos hemisferios y su supresión no supone una gran pérdida de información.

### 5.3.3. Median frequency (MF)

Esta medida se define como la frecuencia a la que se alcanza el 50 % de la potencia de la PSD. Es una medida que permite resumir el contenido espectral y permite estimar los cambios en el EEG (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018). La ecuación de la MF es la siguiente (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018):

$$0,5 \sum_{0,5Hz}^{70Hz} \hat{P}(f_n) = \sum_{0,5Hz}^{MF} \hat{P}(f_n). \quad (5.11)$$

### 5.3.4. Individual alpha frequency (IAF)

Es una medida que aporta información sobre el pico que se muestra en la PSD alrededor de la banda alfa (8 - 13 Hz). Para obtener este parámetro, se calcula la MF en el intervalo denominado *Extended Alpha Band* (4 - 15 Hz). Esto se realiza ya que, debido a la variabilidad inter- e intra-sujeto de la PSD, se pueden encontrar diversos picos en esta banda (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018). La fórmula matemática utilizada para calcular la IAF es la siguiente (Poza et al., 2007;



Ruiz-Gómez et al., 2018):

$$\sum_{4Hz}^{IAF} \hat{P}(f_n) = 0,5 \sum_{4Hz}^{15Hz} \hat{P}(f_n). \quad (5.12)$$

### 5.3.5. Transition frequency (TF)

Se define como la mínima potencia de la banda zeta. Este parámetro está muy relacionado con la IAF. La TF se obtiene calculando la MF en el intervalo de 0.5 Hz a la IAF (Poza et al., 2007). Matemáticamente, se calcula de la siguiente manera (Poza et al., 2007):

$$0,5 \sum_{0,5Hz}^{IAF} \hat{P}(f_n) = \sum_{0,5Hz}^{TF} \hat{P}(f_n). \quad (5.13)$$

### 5.3.6. Spectral entropy (SE)

La entropía espectral proporciona información sobre la irregularidad de la señal a partir de la distribución del contenido. Esta medida se calcula a partir de la PSD normalizada, según se indica en la siguiente ecuación (Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018):

$$SE = - \sum_{f=0,5Hz}^{70Hz} \hat{P}_n(f_n) \log[\hat{P}_n(f_n)], \quad (5.14)$$

siendo  $\hat{P}_n(f_n)$  la densidad espectral de potencia normalizada.

### 5.3.7. Bandas de frecuencia adaptadas

Teniendo en cuenta el enlentecimiento de la señal de EEG con la evolución de la EA, se han empleado distintos parámetros espectrales para detectar el pico de la banda alfa (Babiloni et al., 2018; Poza et al., 2007; Ruiz-Gómez et al., 2018). Estos parámetros son la IAF y la TF, gracias a los cuales podremos adaptar los límites de las bandas de frecuencia convencionales. A la hora de obtener las nuevas bandas de frecuencia para adaptar la señal, la banda delta se calcula en el intervalo TF - 4 a TF - 2 Hz, la banda zeta desde TF - 2 a TF Hz, la banda alfa 1 de TF a IAF Hz. Las bandas beta 1, beta 2 y gamma utilizadas corresponden a las que aparecen en la tabla 5.2 (Babiloni et al., 2018). Es por esto que la banda alfa 2 oscila dentro del intervalo IAF a 13 Hz.

## 5.4. Metodología empleada a nivel de fuente

Anteriormente se ha comentado que, debido a que a nivel de sensor no se tiene en cuenta el efecto de conducción de volumen, esto puede provocar que los parámetros calculados a partir de estas señales estén sesgados (Sanei and Chambers, 2007). Por ello, aplicando los métodos de localización de fuentes, se logran obtener las señales generadas por grupos neuronales. Estas se conocen como señales a nivel de fuente. El algoritmo de localización de fuentes escogido ha sido sLORETA, debido a la gran aceptación que posee dentro de la comunidad científica, su gran precisión y a su facilidad de implementación gracias al software *LORETA Key* (Cohen, 2014). Como se ha comentado, sLORETA es una versión mejorada de LORETA, ya que tiene en cuenta las características fisiológicas que, a la hora de obtener las fuentes cerebrales, nos limitan. Debido a esto, antes de describir el funcionamiento de sLORETA, se debe comprender previamente cómo

se implementa el método LORETA.

Específicamente para este TFG, se han obtenido las señales de EEG tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente para así realizar una comparativa entre ambas señales, observando si este algoritmo minimiza el efecto de conducción de volumen. Por una parte, se calculó la PSD de todas las señales para realizar el análisis global. Por otro lado, para implementar las ROI y los parámetros espectrales, se segmentó el registro en épocas de 5 segundos, se descartaron aquellas que estuvieran contaminadas por artefactos, y se promediaron las épocas restantes. Se han empleado dos formas de obtener los parámetros espectrales utilizados:

- **Parámetros espectrales con Matlab®.** Se obtiene la PSD de la señal utilizando el software *LORETA Key* para después calcular los parámetros espectrales utilizando Matlab®.
- **Parámetros espectrales con *LORETA Key*.** El software *LORETA Key* posee una funcionalidad que permite el cálculo directo de las RP deseadas, utilizando los valores indicados en la tabla 5.2. Por otra parte, para calcular los cuatro parámetros espectrales adicionales, se introducen las bandas de frecuencia adaptadas con los parámetros espectrales calculados a nivel de sensor en el software *LORETA Key*.

#### 5.4.1. Descripción del método sLORETA

##### 5.4.1.1. LORETA

*Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (LORETA) es un algoritmo basado en maximizar la coherencia y sincronización entre grupos neuronales generadores vecinos. Tanto este software como sus versiones posteriores son los métodos de localización de fuentes más empleados, además de estar implementados en el software gratuito *LORETA Key* (Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui et al., 1994).

En LORETA, se considera que la distribución de los sensores  $\mathbf{X}$  se obtiene mediante la ecuación (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{X} = \mathbf{L}\mathbf{S}, \quad (5.15)$$

donde  $\mathbf{S}$  es la matriz que contiene la distribución y amplitud de las fuentes, y  $\mathbf{L}$  es una matriz de dimensiones  $n_e \times 3m$ , donde  $n_e$  es el número de electrodos y  $m$  es el número de fuentes cerebrales consideradas. A la matriz  $\mathbf{L}$  también se la denomina *Lead-Field Matrix* (LFM), y representa la proyección de los coeficientes de cada fuente cerebral sobre los electrodos, es decir, la *forward solution*. Sus columnas posee el valor de los potenciales observados en los sensores cuando el vector de fuentes posee amplitud unitaria en una fuente y valor nulo en las otras. Por eso se requiere que los potenciales se calculen por el método de superposición, lo que genera una fuente de error (Sanei and Chambers, 2007).

La matriz que contiene las fuentes cerebrales,  $\mathbf{S}$ , se puede calcular de manera aproximada por medio de una búsqueda exhaustiva, utilizando el método de los mínimos cuadrados (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{S}_n = (\mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{L}^T \mathbf{X}, \quad (5.16)$$

donde se podrá aproximar la matriz  $\mathbf{L}$  utilizando  $3m$  simulaciones de flujo de corriente en la cabeza, lo que requiere resolver la ecuación de Poisson (Sanei and Chambers, 2007):

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \mathbf{X} = -\rho, \quad (5.17)$$

donde  $\sigma$  es la conductividad del volumen  $(\Omega m)^{-1}$  y  $\rho$  es la densidad de corriente de las fuentes cerebrales  $(A/m^3)$ . Para resolver esta ecuación, se requiere el uso de un modelo *Finite Element Method* (FEM) o *Boundary Element Method* BEM debido a que si no se conoce esta información con antelación, encontrar una solución única sería muy complicado (Blenkmann, 2012; Sanei and Chambers, 2007).

Debido a que el número de fuentes  $m$  es mucho mayor que el número de sensores  $n_e$ , el sistema es indeterminado (Sanei and Chambers, 2007). Por ello, se busca que los grupos neuronales generadores sean coherentes y estén sincronizados con sus vecinos. Este método ofrece un gran suavizado espacial a las distribuciones de activación de fuentes, en las cuales los picos de corriente representan la localización de las fuentes, obtenidos con gran precisión (Pascual-Marqui et al., 1994). Por tanto, la solución del sistema viene dada por (Pascual-Marqui et al., 1994; Sanei and Chambers, 2007):

$$\min_S \|BWS\|^2, \quad \text{teniendo en cuenta} \quad \mathbf{X} = \mathbf{L}\mathbf{S}, \quad (5.18)$$

donde  $\mathbf{S}$  es la matriz que contiene información sobre la distribución de las  $m$  fuentes,  $\mathbf{W}$  es la matriz diagonal cuyos elementos  $w_{ii} = \|\mathbf{L}_i\|$ , siendo  $\mathbf{L}_i$  la columna  $i$  de  $\mathbf{L}$ , y  $\mathbf{B}$  es el operador Laplaciano discreto.

#### 5.4.1.2. sLORETA

sLORETA mejora la implementación de LORETA, teniendo en cuenta las características fisiológicas de las fuentes, lo que soluciona diversos errores que aparecían con LORETA como la extensión de una fuente de un hemisferio a otro. sLORETA trabaja con 6239 *voxels* con una resolución espacial de  $5 \text{ mm}^3$  (Pascual-Marqui, 2002). Para lograrlo, sLORETA intenta minimizar una nueva función de coste (Pascual-Marqui, 2002; Sanei and Chambers, 2007):

$$\min_S [\|\mathbf{X} - \mathbf{L}\mathbf{S}\|^2 + \lambda\|\mathbf{S}\|^2], \quad \text{teniendo en cuenta} \quad \mathbf{X} = \mathbf{L}\mathbf{S}, \quad (5.19)$$

siendo  $\lambda \geq 0$  un parámetro de regularización. sLORETA utiliza una regularización de Tikhonov-Phillips de orden cero, la cual proporciona una posible solución al problema (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{s}_i = \mathbf{L}_i^T [\mathbf{L}_i \mathbf{L}_i^T + \lambda_i \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{L}_i = \mathbf{R}_i \mathbf{S}, \quad (5.20)$$

donde  $\mathbf{s}_i$  se refiere a las posibles fuentes cerebrales,  $\mathbf{S}$  es la matriz de las fuentes actuales y  $\mathbf{R}_i$  es la matriz de resolución, la cual se define (Sanei and Chambers, 2007):

$$\mathbf{R}_i = \mathbf{L}_i^T [\mathbf{L}_i \mathbf{L}_i^T + \lambda_i \mathbf{I}]^{-1} \mathbf{L}_i. \quad (5.21)$$

#### 5.4.2. Obtención de las señales mediante LORETA Key

En este TFG se estudia la caracterización de la demencia debida a la EA mediante el uso de la localización de fuentes. Como se ha explicado anteriormente, se utiliza el algoritmo sLORETA, el cual está implementado en el software gratuito *LORETA Key* (Cohen, 2014). Por ello, se detallarán las funciones que, dentro del software, han permitido la obtención de las señales a nivel de fuente.

Para poder aplicar el método sLORETA a nuestra base de datos, se debe seguir los siguientes pasos en *LORETA Key*:

1. **Electrode name to coordinates.** Conociendo los electrodos utilizados para obtener las señales de EEG, esta función estima sus coordenadas.

2. **Electrode coordinates to transformation matrix.** En este paso, a partir de las coordenadas de los electrodos, el software nos devuelve la matriz de transformación. Se puede elegir entre los métodos sLORETA y eLORETA para realizar el análisis. Se ha elegido sLORETA debido a que eLORETA no aporta ninguna mejora, ya que no se dispone de la posición real de los electrodos.

Una vez obtenida la matriz de transformación, para obtener el espectro de las señales, se utiliza la función *Cross Spectra* dentro del software *LORETA Key*. Esta función estima el espectro de la señal y, posteriormente, calcula las RP de las bandas que se indiquen. En el caso particular, se usan las bandas de la tabla 5.2. El proceso para obtener el espectro de las señales a nivel de fuentes es el siguiente:

1. **EEG to cross spectrum.** Utilizando esta función, indicando los parámetros de la señal como la frecuencia de muestreo, el número de electrodos utilizados y la longitud de las épocas en instantes temporales, se obtienen los ficheros *.crss*, que poseen información sobre las potencias relativas de cada frecuencia estimada. Es en esta función donde se puede elegir si se quiere estimar todo el espectro o solo las potencias relativas de las bandas escogidas.
2. **Cross spectra to sLORETA.** Realiza una conversión de los ficheros *.crss* a sLORETA (*.slor*). Este nuevo fichero posee información sobre las RP por fuente y por frecuencia o banda de frecuencia. Esta información aparece en un vector; por tanto, para obtener esta información por fuentes hay que reorganizar la matriz. Esta reorganización de los datos se realiza en Matlab<sup>®</sup>.

Nuestro objetivo es realizar comparaciones entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. A nivel de sensor, tenemos 19 electrodos. A nivel de fuente, tenemos 6239 fuentes cerebrales o *voxels*. Para poder comparar entre ambos niveles, se han considerado una serie de ROI. Para obtener las ROIs a nivel de fuente es necesario utilizar la función *ROI maker* implementada en el software *LORETA Key*:

- **ROI maker 2:** *LORETA Key* implementa varias formas de obtener las ROI. Se descartó *ROI maker 1* debido a que se necesita un fichero con la localización espacial exacta de las ROI que se quiera usar. *ROI maker 3* también fue descartada debido a que su funcionalidad también es realizada por *ROI maker 2*. Por esto se utilizó este método, el cual permite la generación de las ROI mediante la agrupación de las zonas de Brodmann. Las zonas de Brodmann empleadas aparecen en la tabla 5.4, utilizando como referencia las usadas en otros estudios previos (Babiloni et al., 2013a,b).

Dentro de la función *ROI maker 2* existen dos métodos para obtener las ROI:

- **Single voxel at ROI centroid.** El valor asignado a la ROI corresponde al valor del *voxel* que se encuentre en el centroide de la misma.
- **All voxels.** El valor asignado a la ROI es el promedio de todos los *voxels* que la conforman.

En particular, se ha utilizado la opción *Single voxel at ROI centroid* siguiendo las recomendaciones del software *LORETA Key*. Esta opción es la recomendable debido a que sLORETA aplica un gran suavizado espacial a las fuentes, por lo que el *voxel* que se encuentra en el centroide, que es la zona que corresponde al centro de masa de la ROI, es el valor más representativo. Por otro lado, la opción *All voxels*, al aplicar el promediado, puede provocar que, debido al suavizado espacial que se comete, el valor de una ROI influya en otras ROI contiguas (Pascual-Marqui, 2002).

ROI	Áreas de Brodmann
Frontal Izquierda	8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47
Frontal Derecha	8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47
Central Izquierda	1, 2, 3, 4, 6
Central Derecha	1, 2, 3, 4, 6
Parietal Izquierda	5, 7, 30, 39, 40, 43
Parietal Derecha	5, 7, 30, 39, 40, 43
Temporal Izquierda	20, 21, 22, 37, 38, 41, 42
Temporal Derecha	20, 21, 22, 37, 38, 41, 42
Occipital Izquierda	17, 18, 19
Occipital Derecha	17, 18, 19

**Tabla 5.4.** Áreas de Brodmann empleadas en generar cada ROI. Se hace diferencia entre ambos hemisferios cerebrales.

Por último, al igual que en el caso de las señales a nivel de sensor, se calcularon los parámetros espectrales del IAF y la TF para adaptar el espectro al pico alfa. En el caso de obtener con *LORETA Key* todo el espectro y calcular las RP en Matlab<sup>®</sup>, se calcula sus propias IAF y TF. Por otro lado, si se obtienen las RP directamente con *LORETA Key*, las IAF y TF utilizadas son las mismas que a nivel de sensor.

## 5.5. Herramientas de análisis estadístico

En este apartado se describirán las diferentes herramientas que se han utilizado para analizar los resultados obtenidos en este TFG. Se divide en dos partes. La primera de ellas se centra en los diferentes test estadísticos aplicados a los datos y la motivación de su uso. En la segunda, se describe el test estadístico empleado para analizar la relación entre las variables obtenidas a nivel de fuente y a nivel de sensor.

### 5.5.1. Análisis exploratorio de los datos

En este análisis exploratorio, se comenzó aplicando el test de Lilliefors. Este test está basado en el test de Kolmogorov-Smirnov, y se utiliza para probar la hipótesis nula de que los datos provienen de una distribución normal (Lilliefors, 1967). Se obtuvo que un 64.29 % y un 59.52 % de los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente respectivamente son normales. En la tabla 5.5 se detallan los datos del test de Lilliefors. Por otro lado, se aplicó el test de Bartlett para medir la homocedasticidad de los datos, es decir, lo homogéneas que son las varianzas (Bartlett, 1937). Se obtuvo que un 41.67 % y un 30 % de los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente respectivamente son homocedásticos. En base a estos resultados, se procedió a realizar una transformación logarítmica para que los datos adoptasen una distribución normal y fuesen homocedásticos (Poza et al., 2008). A partir de esta transformación, se obtuvo que el 73.81 % de los datos a nivel de sensor y el 67.62 % de los datos a nivel de fuente eran normales. Los datos detallados de este test están dispuestos en la tabla 5.6. Los porcentajes de homocedasticidad tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente obtenidos son, respectivamente, 81.67 % y 80 %.

Sujetos	Nivel de Sensor	Nivel de Fuente
Controles	55.71 %	50 %
DCL	78.57 %	85.71 %
EA	58.57 %	42.86 %
<b>Total</b>	<b>64.29 %</b>	<b>59.52 %</b>

**Tabla 5.5.** Resultados del test de Lilliefors para el nivel de sensor y el nivel de fuente.

Sujetos	Nivel de Sensor	Nivel de Fuente
Controles	84.29 %	81.43 %
DCL	65.71 %	87.14 %
EA	71.43 %	34.29 %
<b>Total</b>	<b>73.81 %</b>	<b>67.62 %</b>

**Tabla 5.6.** Resultados del test de Lilliefors tras aplicar una transformación logarítmica a los datos a nivel de sensor y a nivel de fuente

### 5.5.2. Tests estadísticos

En base a los resultados obtenidos en el análisis exploratorio, se procedió a utilizar un test paramétrico para comparar los parámetros de cada grupo de sujetos. Concretamente, se utilizó el test  $t$  de Student.

El test  $t$  de Student, también denominado  $t$ -test, es una prueba estadística cuyo hipótesis nula, en caso de ser cierta, afirma que la distribución de las muestras analizadas sigue una distribución  $t$  de Student. Su función es comparar las medias de dos distribuciones para contrastar la hipótesis nula. La hipótesis nula ( $H_0$ ) nos indica que la media de dos distribuciones no muestran diferencias o que estas se deben al azar. Por otro lado, la hipótesis alternativa ( $H_a$ ) indica que las medias de ambas distribuciones muestran diferencias significativas (Cohen, 1992).

Para aplicar este test estadístico, las muestras deben ser independientes y que posean una distribución normal. Dependiendo de si las muestras comparadas pertenecen al mismo grupo o a dos grupos distintos, se utilizará una variante de la prueba u otra. También existen diferentes variantes del test en función de la homogeneidad de las varianzas.

En este TFG se aplica un test  $t$  no pareado, debido a que comparamos poblaciones distintas. Para ello, se emplea la siguiente ecuación:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}, \quad (5.22)$$

donde  $\bar{X}$  es la media y  $s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$  corresponde a:

$$s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}, \quad (5.23)$$

donde  $s_1^2$  simboliza al operador sin sesgo de la varianza de las muestras de la población 1,  $s_2^2$  simboliza al operador sin sesgo de la varianza de las muestras de la población 2,  $n_1$  es el número

de muestras de la población 1 y  $n_2$  es el número de muestras de la población 2.

Una vez obtenidos los valores anteriores, se puede estimar la distribución de este estadístico aproximando este a una distribución  $t$  con grados de libertad, los cuales se calculan con la siguiente expresión (Satterthwaite, 1946):

$$\text{grados de libertad} = \frac{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)^2}{(s_1^2/n_1)^2/(n_1 - 1) + (s_2^2/n_2)^2/(n_2 - 1)} - 2 \quad (5.24)$$

Una vez obtenidos el valor  $t$  y los grados de libertad, se puede estimar el  $p$ -valor con la distribución  $t$  de Student. Si el  $p$ -valor que se obtiene es menor que un umbral de significación  $\alpha$ , se deduce que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambas poblaciones involucradas. En este TFG, se ha escogido un valor de significación  $\alpha = 0.05$ .

A la hora de aplicar el test  $t$  de Student, se ha utilizado la funcionalidad *Statistics* implementada en el software *LORETA Key*. Se ha utilizado esta herramienta para comparar las señales a nivel de fuente en el dominio de la frecuencia para obtener en qué frecuencias o bandas de frecuencia aparecen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas poblaciones. En la aplicación de este test, no hace falta más que introducir las señales que queramos comparar, seleccionar si se quiere o no aplicar una transformación logarítmica a los datos y si se quiere realizar un test de permutación. En este TFG, se ha aplicado una transformación logarítmica a los datos y se han aplicado un test de permutación con 5000 permutaciones para aumentar la fiabilidad del test.

### 5.5.3. Análisis de correlación

Para analizar la relación entre los parámetros calculados a nivel de fuente y a nivel de sensor se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ,  $\rho$ ). Este es una medida estadística que cuantifica el grado de asociación y/o independencia entre dos variables aleatorias. Se define mediante la siguiente ecuación (Spearman, 1904):

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D^2}{N(N^2 - 1)} \quad (5.25)$$

donde  $D$  es la diferencia entre los estadísticos de las dos poblaciones y  $N$  es el número de muestras dentro de cada población.

Este coeficiente se interpreta de igual manera que el coeficiente de correlación de Pearson, oscilando entre -1 y 1. La diferencia entre ambos coeficientes es que la correlación de Spearman es menos sensible a la distribución de los datos (Spearman, 1904).

Como se indicaba previamente, en este TFG se utilizó la  $\rho$  de Spearman medir el grado de correlación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Concretamente, se compararon los valores de RP a nivel de fuente y de sensor calculadas con Matlab<sup>®</sup> y con *LORETA KEY*. Además, para analizar gráficamente el grado de relación este grado de relación, se representaron diagramas de dispersión. Este estudio de la correlación se realizó sobre las ROI previamente generadas antes y después de aplicar los parámetros estadísticos para adaptar las bandas de frecuencia a la posición del pico alfa.

# Capítulo 6

## Resultados

6.1. Introducción . . . . .	51
6.2. Análisis globales . . . . .	51
6.3. Análisis por ROI . . . . .	57
6.4. Análisis estadístico . . . . .	67
6.4.1. Comparaciones entre grupos . . . . .	67
6.4.2. Análisis de correlación . . . . .	69
6.4.2.1. Análisis globales . . . . .	69
6.4.2.2. Comparación considerando ROI . . . . .	69



## 6.1. Introducción

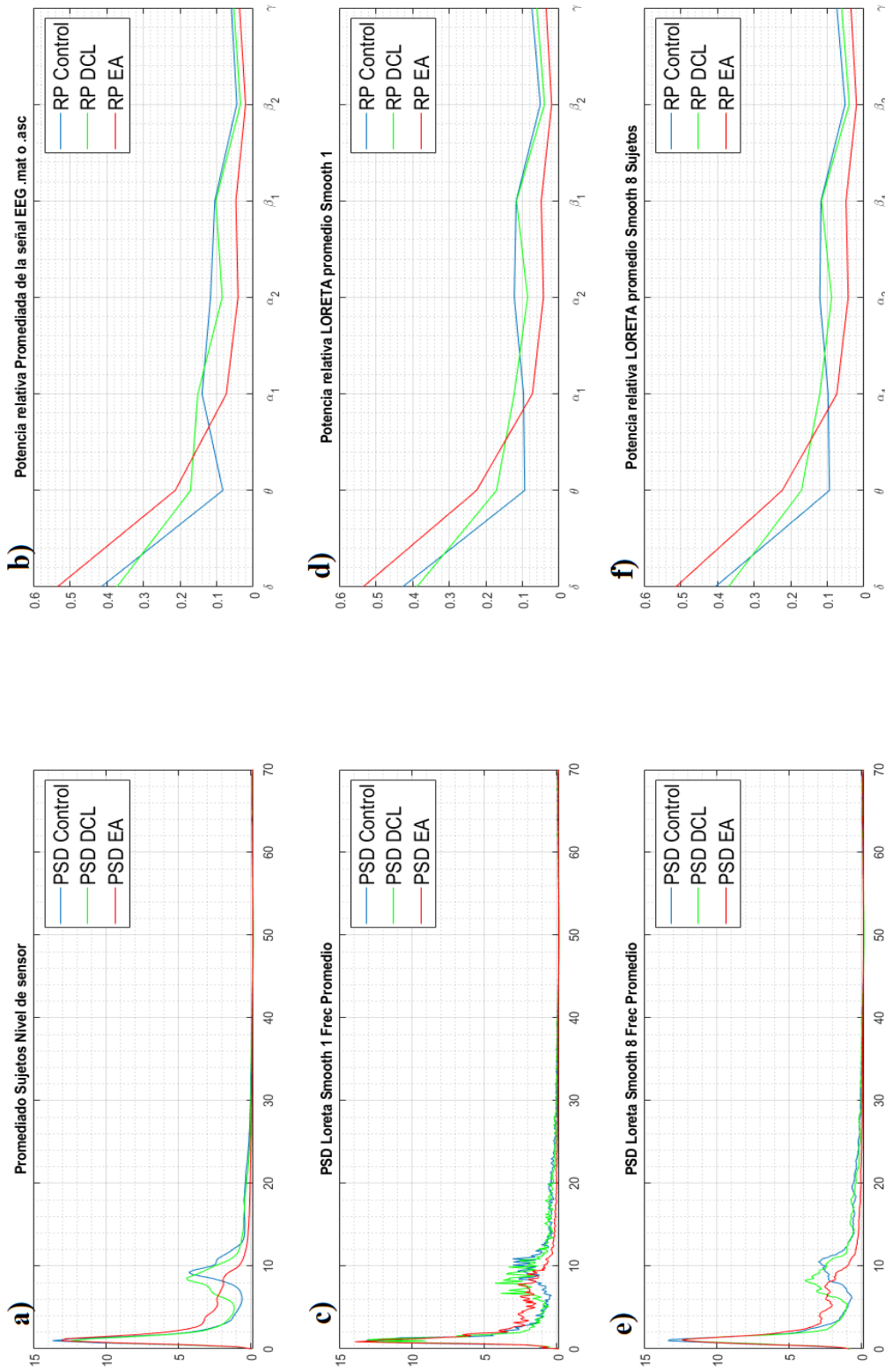
Tras haber introducido la metodología empleada en la elaboración de este TFG, en este capítulo se muestran los resultados obtenidos divididos en apartados. En primer lugar se incluye una comparación de los valores de los parámetros espectrales calculados (RP en bandas fijas y adaptativas, MF, IAF, TF y SE) a nivel de sensor y a nivel de fuente. En el siguiente apartado se incluye la comparación de los parámetros espectrales para cada ROI y para cada aproximación a la hora de calcular la RP en cada banda de frecuencia (bandas fijas y adaptadas). Por último, se muestran los resultados obtenidos tras analizar estadísticamente las diferencias en la distribución de valores de RP para los grupos considerados.

## 6.2. Análisis globales

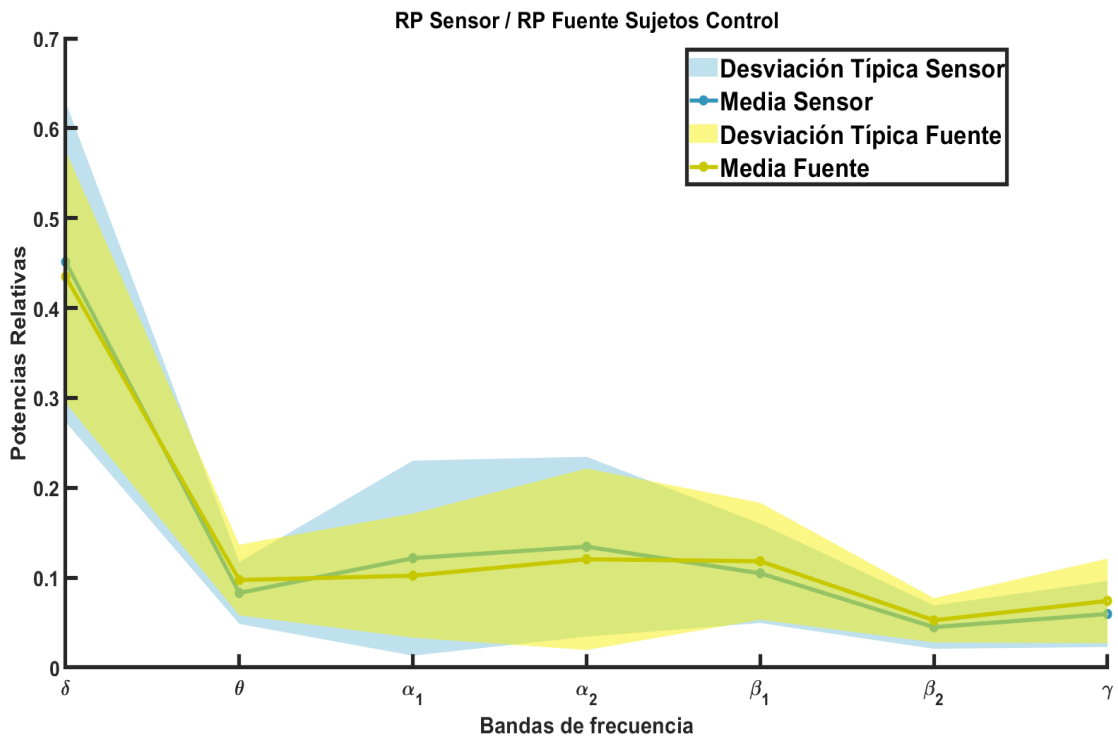
Se ha comenzado analizando el funcionamiento del software *LORETA Key* para valorar el grado de semejanza que muestran las señales a nivel de sensor y las señales que obtenemos a nivel de fuente habiendo aplicado sLORETA. Como las medidas de amplitud utilizadas por *LORETA Key* difieren en gran medida de las amplitudes a nivel de sensor, se transformaron las señales en *z-scores* para normalizarlas. En la figura 6.1 se muestran estas comparaciones para sujetos de control, pacientes con DCL y enfermos con EA. Además, se pueden apreciar en estas imágenes que las figuras 6.1.c y 6.1.e representan la PSD de la señal a nivel de fuente con diferentes factores de suavizado o *smoothing*. Este factor está implementado como función en *LORETA Key* y lo que permite es agrupar frecuencias para aplicar un suavizado al espectro. El número de frecuencias existentes en cada grupo es igual al factor de *smoothing*. Cuando este es demasiado elevado, la PSD se distorsiona. Se puede comprobar visualmente que tanto la PSD a nivel de sensor y a nivel de fuente como las RP son semejantes.

Posteriormente se realizó el mismo promediado, pero mostrando el valor de la media de los valores de RP de cada banda de frecuencias y su desviación típica. Esto se observa en las figuras 6.2, 6.3 y 6.4. Se observa que, para todos los grupos, la banda delta es la que mayor potencia relativa tiene. Para los sujetos de control, las bandas de frecuencia alfa 1, alfa 2 y beta 1 poseen una mayor desviación típica. Esto comienza a cambiar para los enfermos con DCL, en los cuales las bandas con una mayor desviación típica son las bandas delta y zeta. Por último, los pacientes con EA presentan valores de RP muy elevados muy elevada en las bandas delta y zeta, tanto en términos de media como de desviación típica. Además, dentro de la comparación entre ambos niveles, las RP en ambos niveles son muy semejantes, lo que sugiere que este parámetro presenta cierta robustez frente al efecto de conducción de volumen.

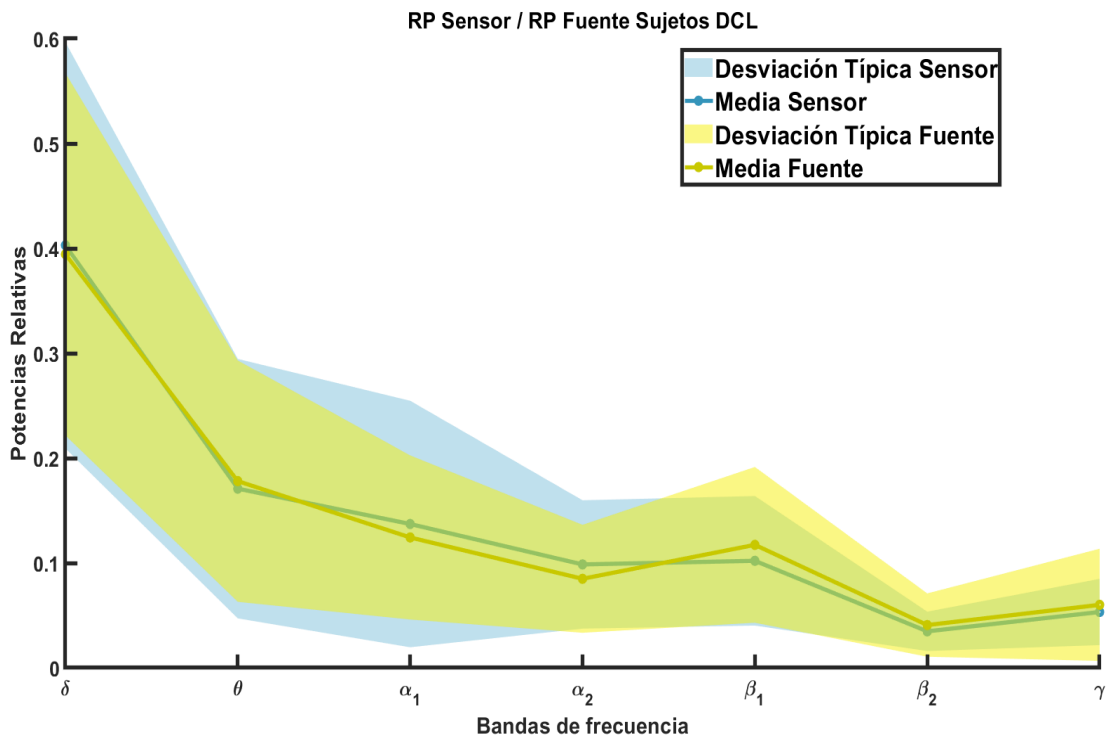
Una vez hecha esta comparativa, se procede a calcular los parámetros espectrales para adaptar la señal al pico alfa. Los valores de estos parámetros pueden encontrarse en la tabla 6.1 para el nivel de sensor y el nivel de fuente.



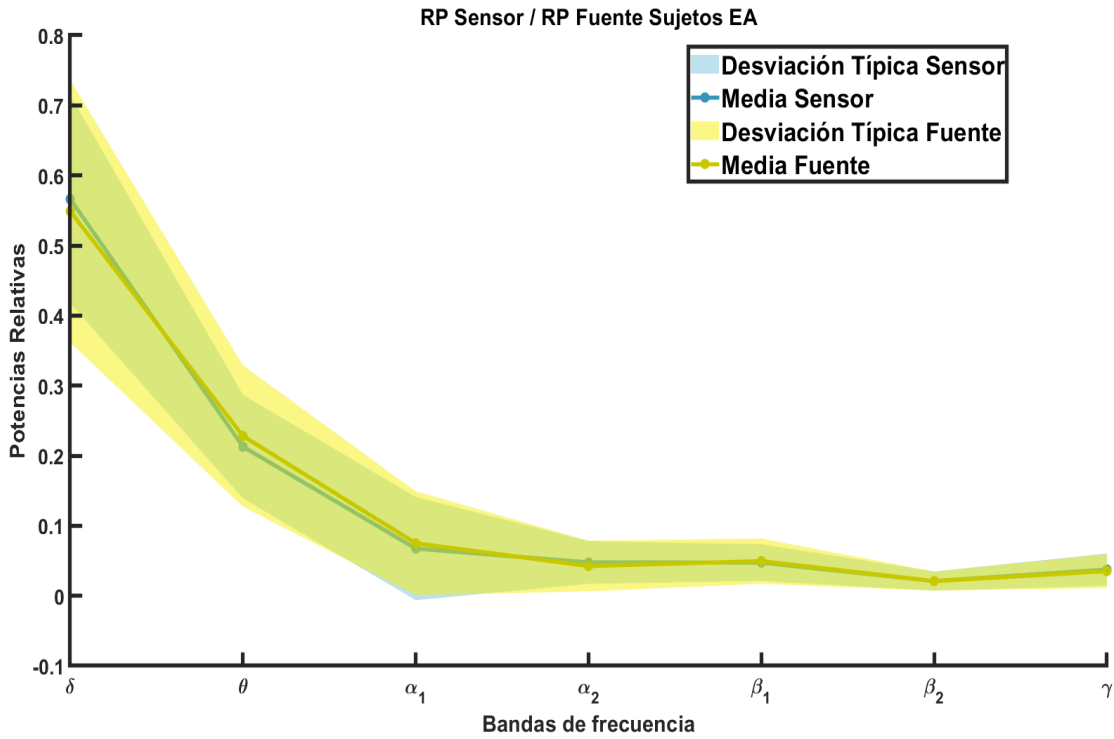
**Figura 6.1.** Promediado de los grupos de la base de datos comparando las señales a nivel de sensor y nivel de fuente en 6 imágenes. (a) PSD a nivel de sensor. (b) RP de cada banda a nivel de sensor. (c) PSD a nivel de fuente con un factor de suavizado de 1. (d) RP de cada banda a nivel de fuente con factor de suavizado de 1. (e) PSD a nivel de fuente con un factor de suavizado de 8. (f) RP de cada banda a nivel de fuente con factor de suavizado de 8.



**Figura 6.2.** Promediado de los valores de RP de los sujetos de control comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente. Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias.



**Figura 6.3.** Promediado de los valores de RP de los enfermos con DCL comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente. Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias.



**Figura 6.4.** Promediado de los valores de RP de los enfermos de Alzheimer comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente. Se muestra la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias.

Nivel de Sensor				
Sujetos	IAF (Hz)	TF (Hz)	MF (Hz)	SE
Controles	9.08 ± 0.71	6.71 ± 1.34	7.25 ± 2.59	0.75 ± 0.05
DCL	8.33 ± 1.17	6.57 ± 0.98	7.68 ± 1.91	0.75 ± 0.06
EA	6.59 ± 1.02	4.80 ± 0.95	4.34 ± 2.06	0.69 ± 0.06
Nivel de Fuente				
Sujetos	IAF (Hz)	TF (Hz)	MF (Hz)	SE
Controles	9.20 ± 0.70	6.90 ± 1.43	7.79 ± 1.89	0.75 ± 0.04
DCL	8.44 ± 1.15	6.72 ± 0.94	8.02 ± 1.14	0.76 ± 0.05
EA	6.70 ± 1.04	4.90 ± 0.96	5.16 ± 1.38	0.70 ± 0.06

**Tabla 6.1.** Parámetros espectrales obtenidos de las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente (media ± desviación típica).

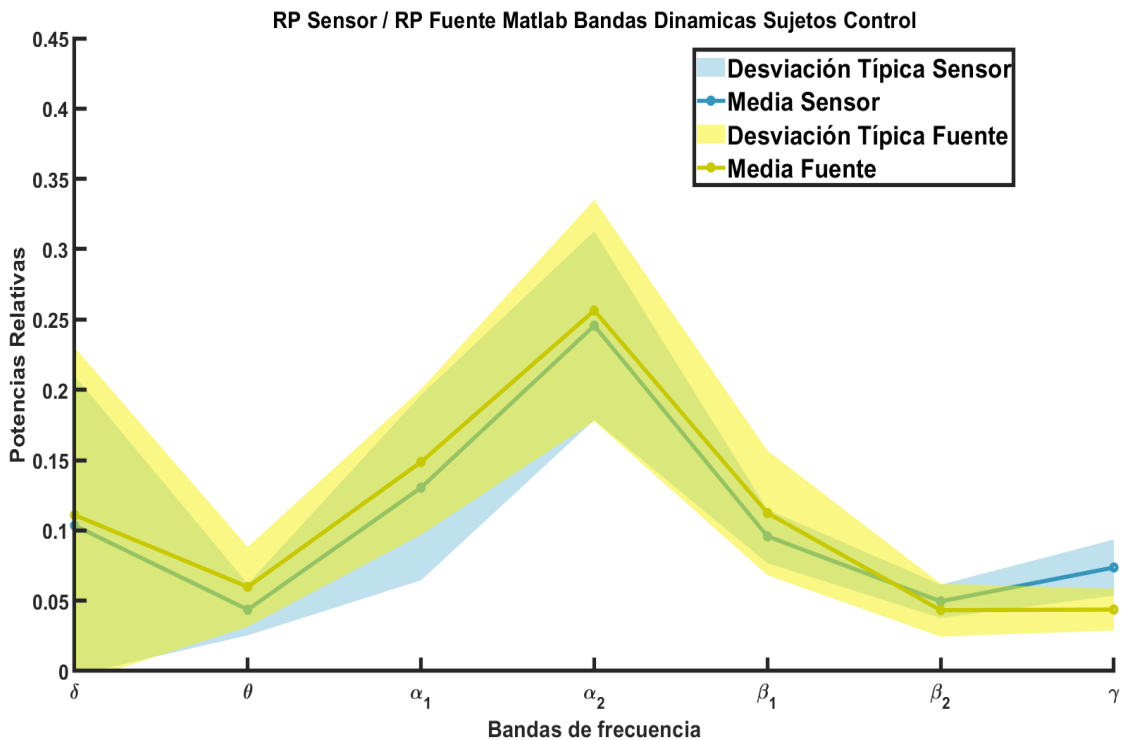
En la tabla 6.1, se puede observar que los parámetros IAF y TF disminuyen a medida que avanza la enfermedad, siendo mayor el valor para los sujetos de control que para los enfermos con DCL, y el valor correspondiente a estos últimos mayor que para los enfermos de Alzheimer. Por otro lado, se observa que el valor medio de la MF se incrementa en los enfermos con DCL con respecto a los sujetos de control, pero la desviación típica es mayor en estos últimos. Sin embargo, el valor de la MF es menor en los enfermos de Alzheimer. Por último, la SE no varía entre los sujetos de control y los enfermos con DCL, observándose incluso un incremento de este parámetro en los enfermos con DCL. Sin embargo, el valor correspondiente a los enfermos de Alzheimer es menor que el valor asignado a los otros dos grupos. Todos estos resultados se obtienen tanto a nivel de

sensor como a nivel de fuentes cerebrales.

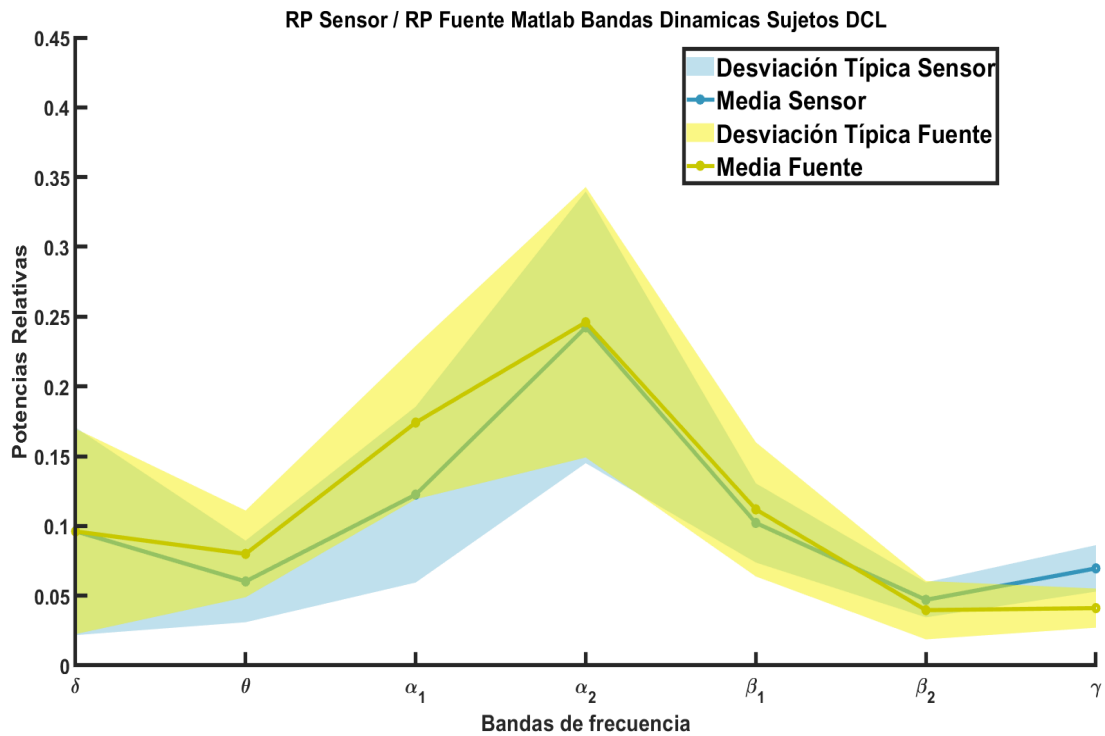
Por otro lado, observando la figura 6.5, tanto los valores de RP a nivel de sensor como a nivel de fuente de los sujetos de control son bastante semejantes. El único valor de RP que difiere se corresponde a la banda gamma. Se observa también que la banda delta posee una gran desviación típica. Por último, en la banda alfa 2 se obtiene la mayor RP, que es donde se encuentra el pico alfa.

En la figura 6.6, correspondiente a los enfermos con DCL, los valores de RP se asemejan, pero se aprecian diferencias ya no solo en la banda gamma, si no también en la banda alfa 1. Se sigue apreciando el pico alfa en la RP de la banda alfa 2, y la desviación típica de la banda delta ha disminuido. En último lugar, se aprecia también un incremento en la RP de la banda zeta.

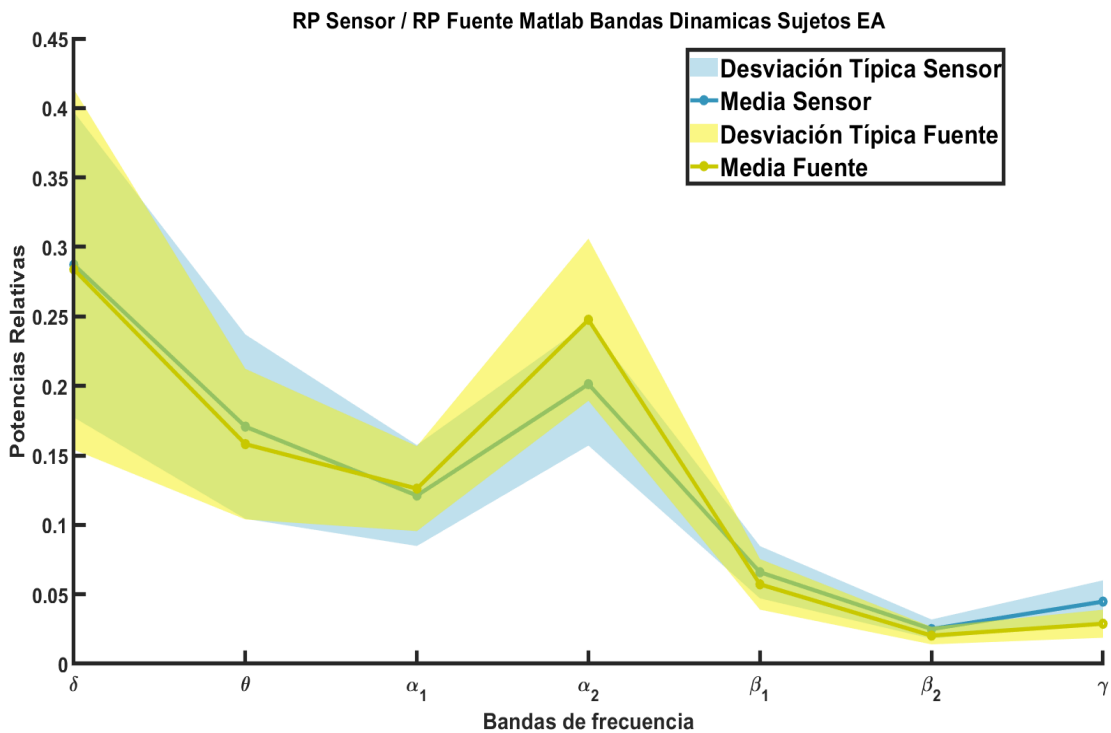
En el caso de la figura 6.7, las semejanzas entre los valores de RP a nivel de sensor y a nivel de fuente son apreciables. La potencia en las bandas de frecuencia alta, beta 1, beta 2 y gamma se ha reducido considerablemente, y las bandas de frecuencia baja, delta y zeta, incrementan en gran medida su potencia. Se sigue manteniendo la RP en las bandas alfa 1 y alfa 2, siguiéndose apreciando el pico alfa en la última de estas bandas, pero la potencia relativa en la banda delta se iguala e incluso supera a la RP de alfa 2.



**Figura 6.5.** Promediado de los valores de RP de los sujetos de control comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF.



**Figura 6.6.** Promediado de los valores de RP de los enfermos con DCL comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF.



**Figura 6.7.** Promediado de los valores de RP de los enfermos de Alzheimer comparando el nivel de sensor y el nivel de fuente, mostrando la media y la desviación típica para cada banda de frecuencias adaptadas con la IAF y la TF.

### 6.3. Análisis por ROI

En este punto del TFG se plantea el uso de ROI para solucionar el problema que existía debido a la diferencia entre el número de fuentes cerebrales y el número de electrodos. Por ello, se dividió a los electrodos dependiendo de la zona sobre la que se sitúan como aparece en la tabla 5.3. Las ROI a nivel de fuentes se generaron agrupando las áreas de Brodmann según aparece en la tabla 5.4.

En el caso de los sujetos de control, las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente poseen gran semejanza. Para todas las ROI, las bandas de frecuencia con mayor RP son delta, alfa 1 y alfa 2. Esto puede observarse en la figura 6.8. En segundo lugar, se obtuvieron las ROI para los enfermos con DCL. En la figura 6.9 se observa que la potencia en la banda beta 1 ha aumentado como consecuencia de una reducción de la RP de las bandas beta 2 y gamma. Por otro lado, las bandas zeta y alfa 1 han aumentado sus respectivas RP, al contrario que la banda delta, que ha disminuido su potencia. Para todos los valores de las RP existe un valor de desviación típica elevado. Si se estudia la semejanza de las señales a nivel de sensor y nivel de fuente, puede observarse que, a excepción de las ROI parietal izquierda y derecha, las ROI restantes muestran diferencia en la banda alfa 1. Este hecho es observable, sobre todo, en la ROI temporal izquierda. Por último, en la figura 6.10 se han unido en una sola imagen la comparativa de las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente de las ROI para los enfermos de Alzheimer. En este caso, para todas las ROI existe una gran semejanza entre las señales en ambos niveles. En cuanto a RP se refiere, se observa un gran incremento de la potencia en la banda delta a costa de una disminución de RP en las bandas alfa 1, alfa 2 y beta 1. Por otro lado, la potencia relativa de la banda se mantiene comparando con los enfermos con DCL.

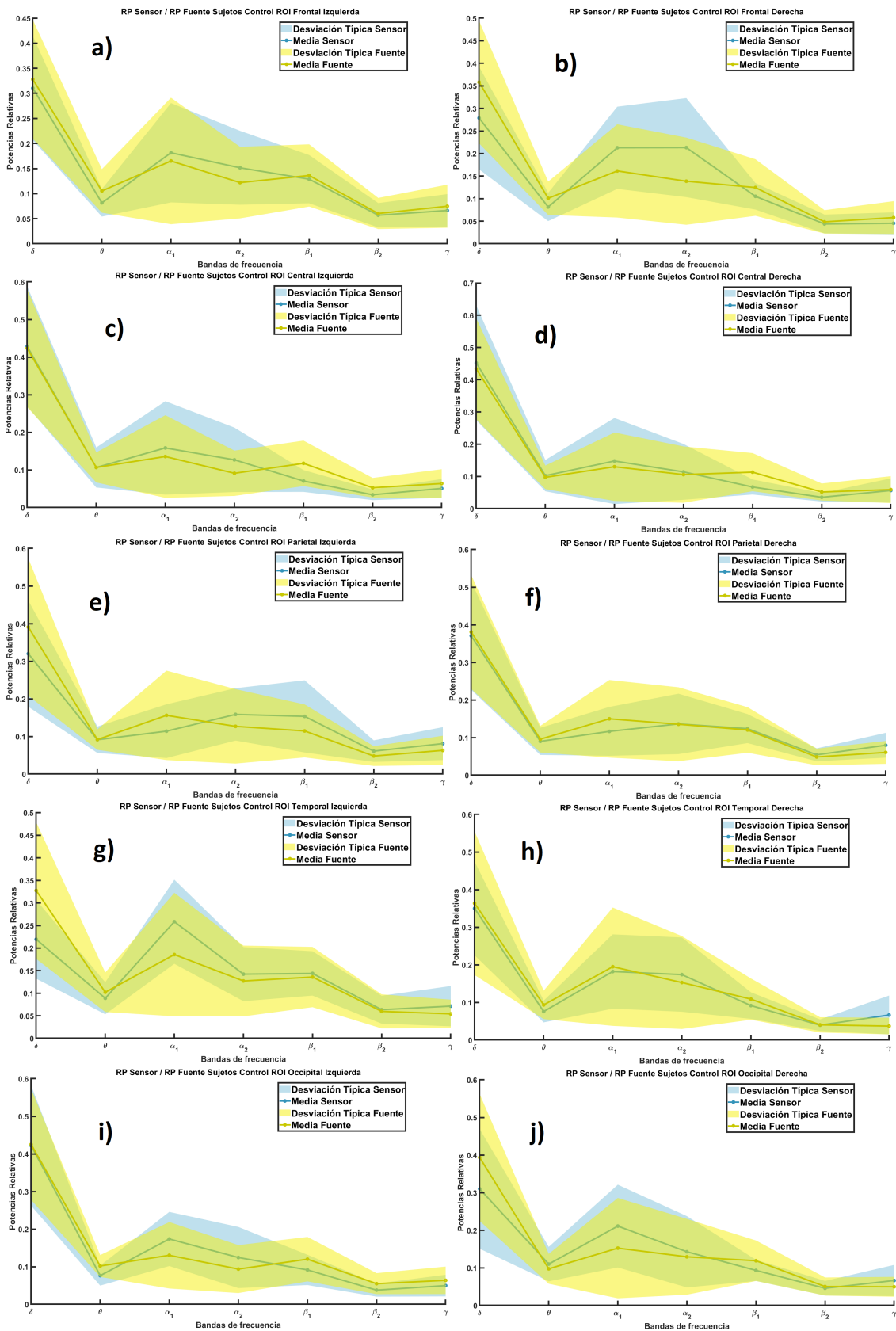
Posteriormente, igual que en el apartado anterior, se ha procedido a obtener los parámetros espectrales IAF, TF, MF y SE para cada ROI a nivel de sensor y a nivel de fuente. Para ambos niveles, se observa que, haciendo una comparación entre los sujetos de control y los enfermos de Alzheimer, estos parámetros han disminuido a medida que avanza la enfermedad. Sin embargo, no se aprecian diferencias entre los sujetos de control y los enfermos con DCL, salvo la IAF, que disminuye levemente. Estos valores pueden observarse en las tablas 6.2, 6.3 y 6.4 diferenciando los valores para cada ROI.

A continuación, se presentan los resultados de la comparación de los valores de RP tras adaptar las bandas de frecuencia. En la figura 6.11 se observa, para los sujetos de control, que los resultados a nivel de sensor y la señal a nivel de fuente son muy semejantes para todas las ROI. La banda con mayor RP es alfa 2, seguida de alfa 1 y beta 1. La banda delta posee una potencia semejante a la de la banda alfa 1, pero posee una amplia desviación típica, sobre todo en las ROI central derecha e izquierda, occipital derecha e izquierda, temporal derecha y parietal derecha. Para los enfermos con DCL en la figura 6.12, las bandas zeta, alfa 1 y alfa 2 sufren un leve incremento en su potencia, mientras que la de delta y beta 1 se ve reducida. Beta 2 y gamma mantienen la baja potencia relativa que se observaba en los sujetos de control. Por otro lado, la desviación típica que se apreciaba en la banda delta se ha reducido en gran medida. Por último, las señales en ambos niveles se asemejan en todas las ROI. Solo se aprecia en la ROI temporal izquierda diferencias entre ambos niveles en la banda alfa 2. Por último, para los enfermos de Alzheimer, se aprecia un gran incremento de la potencia en la banda delta y de la desviación típica de la misma. Lo mismo sucede con la banda zeta. Sin embargo, en esta última la desviación típica no se ha incrementado tanto. La potencia en alfa 1 y alfa 2 se mantiene, pero pasan a un segundo plano debido al incremento de la banda delta. Por último, las bandas beta 1, beta 2 y gamma pierden potencia. Por otro

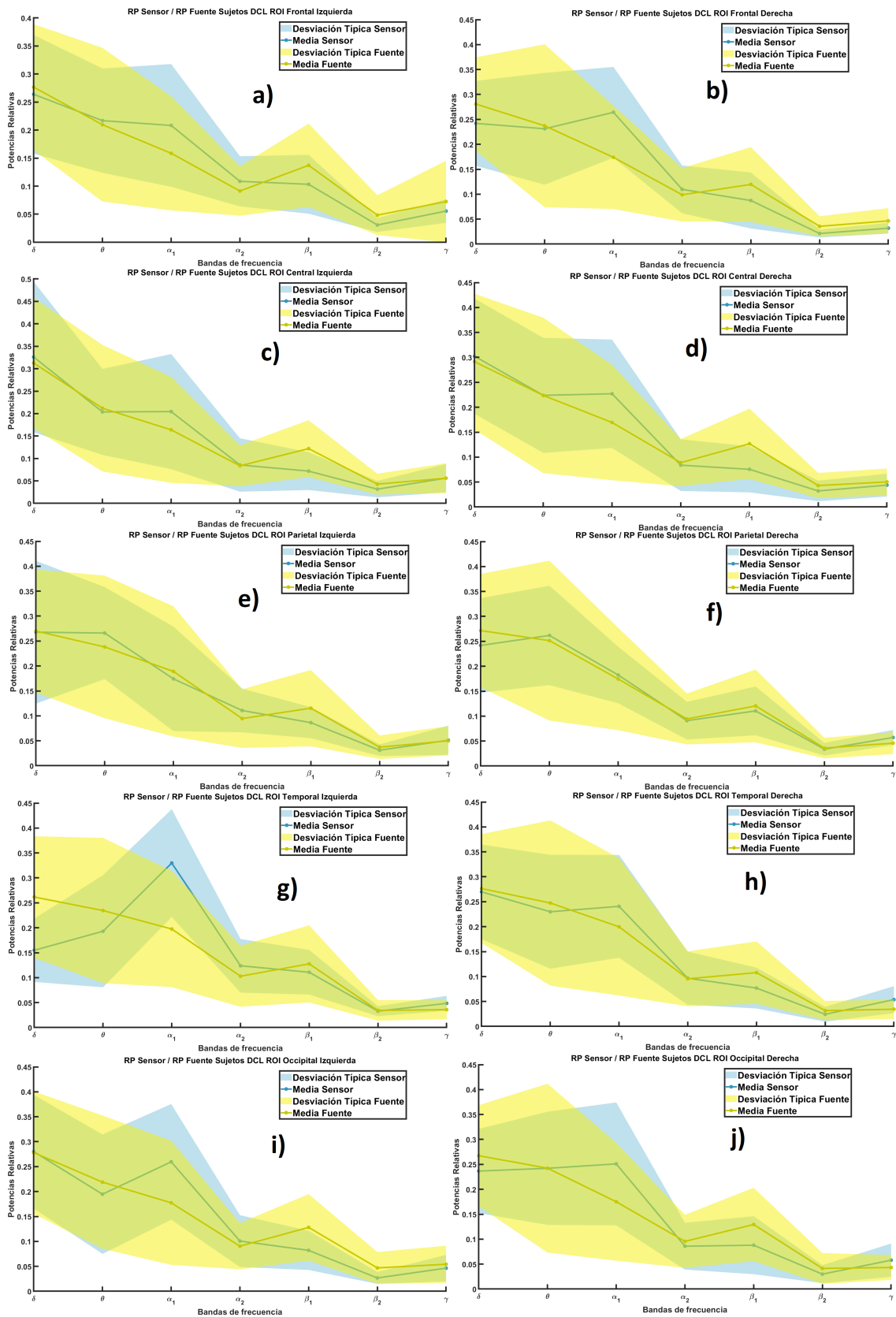
lado, la semejanza entre las señales en ambos niveles es muy significativa. Las señales de cada ROI pueden observarse en la figura 6.13.

Se observa que, tras calcular las nuevas bandas de frecuencia, existe una mayor similitud entre los valores de RP a nivel de sensor y a nivel de fuente. Además, se observa con mayor claridad la lentificación que sufre el espectro con el progreso de la EA.

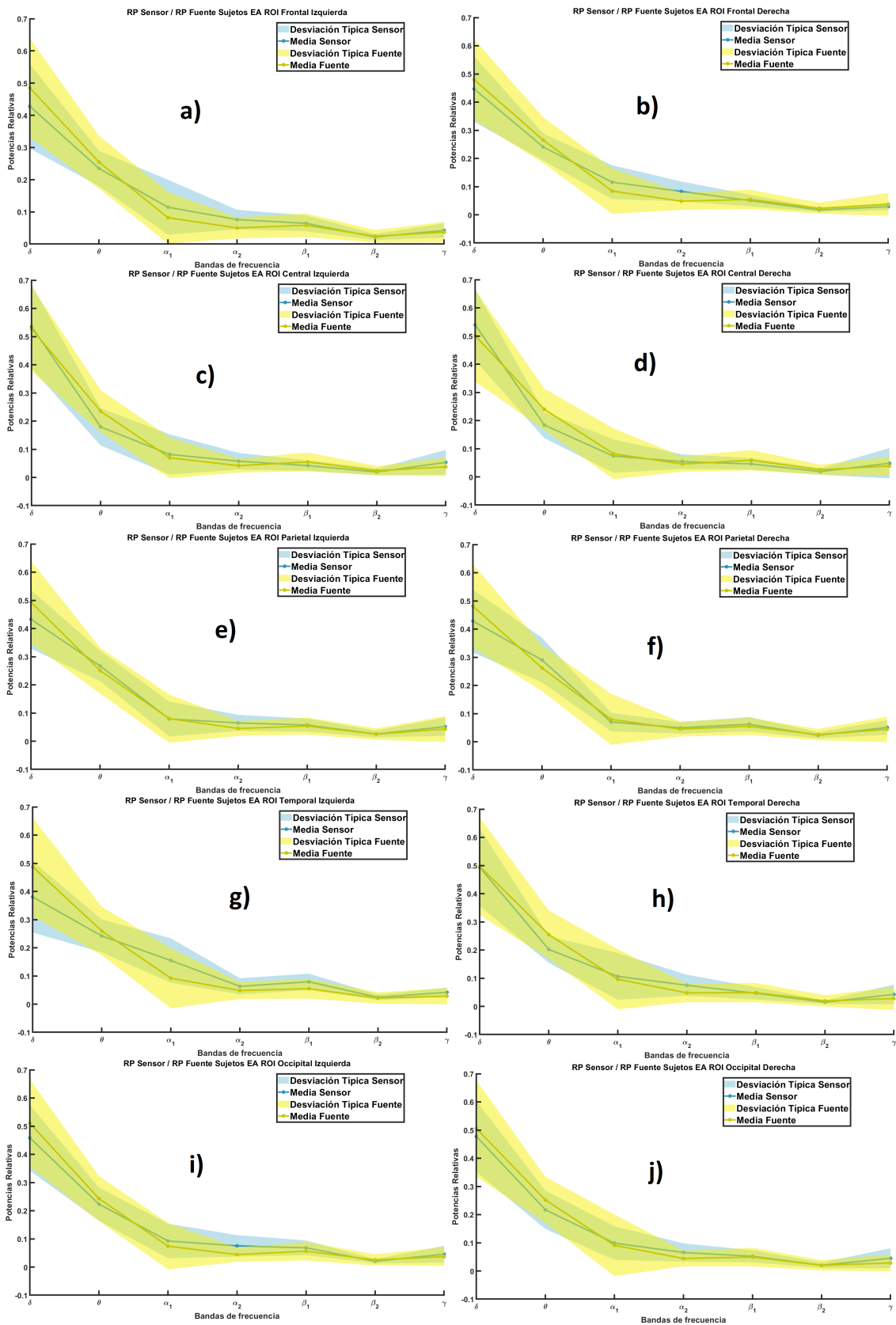




**Figura 6.8.** ROI de los sujetos de control midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.



**Figura 6.9.** ROI de los enfermos con DCL midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.



**Figura 6.10.** ROI de los enfermos con EA midiendo la RP en cada banda de frecuencia. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.

CONTROLES	IAF (Hz)	TF (Hz)	MF (Hz)	SE
Frontal Izq.	9.15±0.64	6.70±1.28	8.18±2.42	0.77±0.06
Frontal Der.	9.19±0.70	7.04±1.41	7.79±2.58	0.74±0.05
Central Izq.	8.39±1.20	5.95±1.56	6.17±2.50	0.71±0.07
Central Der.	8.50±1.18	5.85±1.43	5.99±2.45	0.71±0.05
Parietal Izq.	9.27±0.86	6.55±1.06	7.90±3.62	0.76±0.08
Parietal Der.	9.15±0.81	6.45±1.26	7.93±2.81	0.77±0.07
Temporal Izq.	9.10±0.55	6.91±1.08	8.88±2.36	0.77±0.05
Temporal Der.	9.00±0.86	6.64±1.54	6.61±3.15	0.71±0.06
Occipital Izq.	8.88±0.76	6.54±1.32	7.16±2.89	0.73±0.08
Occipital Der.	8.84±0.84	6.55±1.34	2.09±2.42	0.74±0.06

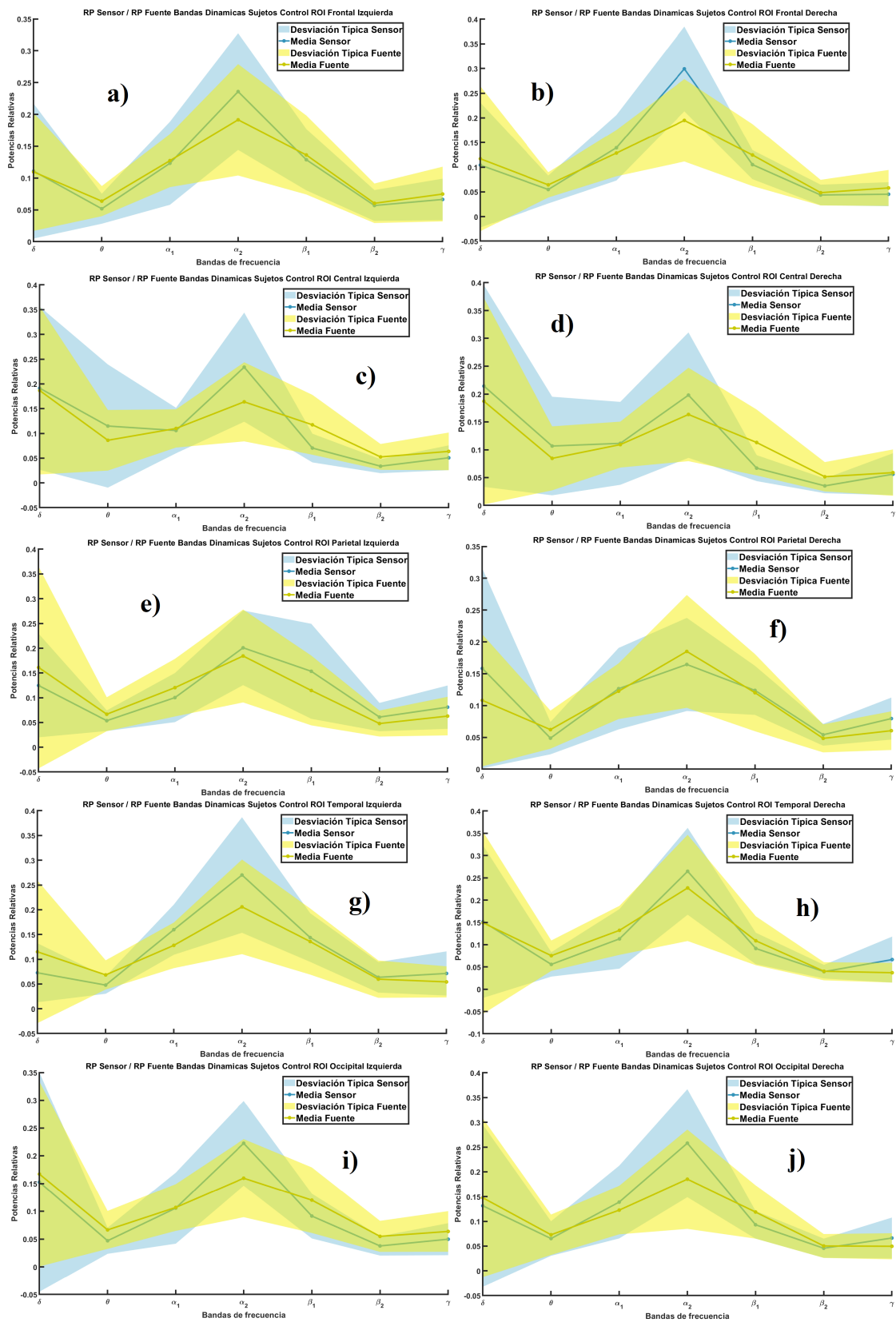
**Tabla 6.2.** Parámetros espectrales para los controles en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media ± desviación estándar).

DCL	IAF (Hz)	TF (Hz)	MF (Hz)	SE
Frontal Izq.	8.41±1.25	6.55±1.08	8.56±3.60	0.77±0.07
Frontal Der.	8.40±1.20	6.65±0.87	7.76±0.87	0.74±0.06
Central Izq.	8.05±1.19	6.14±1.12	6.29±2.38	0.72±0.05
Central Der.	8.25±1.34	6.29±1.05	7.03±1.98	0.72±0.06
Parietal Izq.	8.18±1.10	6.57±0.89	7.68±1.95	0.75±0.06
Parietal Der.	8.25±1.07	6.48±0.84	8.29±2.14	0.77±0.06
Temporal Izq.	8.41±1.00	6.78±0.95	7.98±1.66	0.74±0.05
Temporal Der.	8.34±1.30	6.51±1.03	7.70±1.68	0.74±0.06
Occipital Izq.	8.37±1.01	6.40±1.01	7.73±1.78	0.74±0.06
Occipital Der.	8.32±1.28	6.55±1.02	8.54±2.66	0.75±0.07

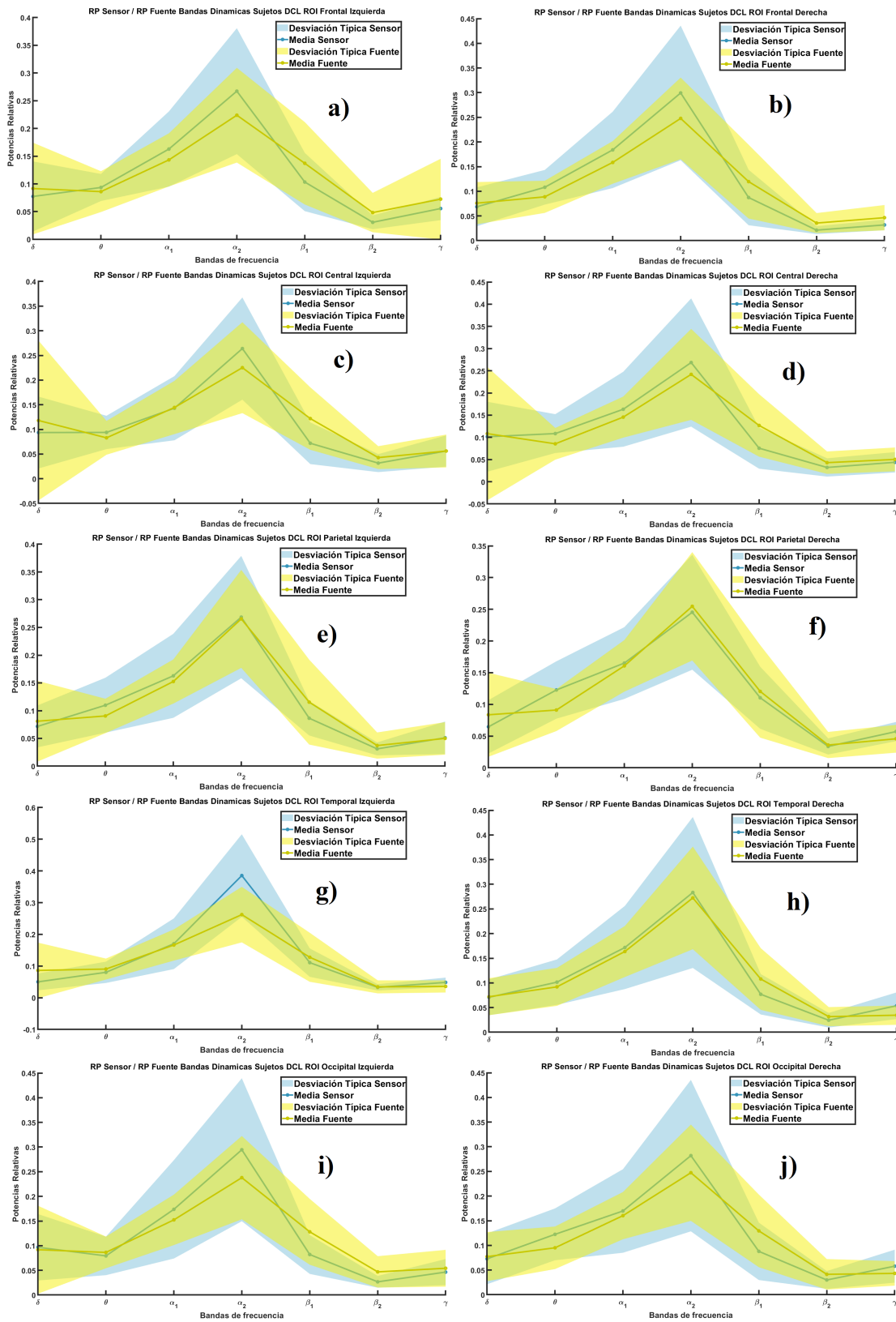
**Tabla 6.3.** Parámetros espectrales para los enfermos con DCL en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media ± desviación estándar).

EA	IAF (Hz)		TF (Hz)		MF (Hz)		SE	
<b>Frontal Izq.</b>	6.65±1.06	6.73±1.06	4.85±0.98	6.71±1.07	4.47±2.09	4.45±2.03	0.69±0.06	0.70±0.06
<b>Frontal Der.</b>	6.68±1.06	6.71±1.07	4.90±0.98	4.95±0.96	4.67±2.36	4.65±2.33	0.69±0.06	0.70±0.06
<b>Central Izq.</b>	6.44±0.95	6.59±0.98	4.64±0.93	4.78±0.90	3.70±1.86	4.11±1.96	0.65±0.07	0.70±0.06
<b>Central Der.</b>	6.49±0.99	6.70±1.02	4.70±0.97	4.88±0.95	3.86±1.89	4.38±2.12	0.65±0.06	0.70±0.06
<b>Parietal Izq.</b>	6.59±1.00	6.69±0.98	4.84±0.90	4.90±0.94	4.77±2.04	4.52±2.52	0.70±0.06	0.70±0.06
<b>Parietal Der.</b>	6.53±0.95	6.64±0.99	4.79±0.83	4.92±0.93	4.65±2.14	4.60±2.42	0.70±0.06	0.70±0.05
<b>Temporal Izq.</b>	6.64±1.01	6.74±1.04	4.90±0.94	4.96±1.00	4.70±2.09	4.43±2.15	0.69±0.06	0.69±0.06
<b>Temporal Der.</b>	6.63±1.08	6.77±1.09	4.86±1.05	4.95±1.05	4.34±2.09	4.52±2.50	0.66±0.07	0.67±0.07
<b>Occipital Izq.</b>	6.53±1.01	6.64±0.98	4.73±0.96	4.80±0.93	4.36±1.96	4.29±2.04	0.67±0.07	0.70±0.06
<b>Occipital Der.</b>	6.54±0.98	6.67±1.07	4.76±0.96	4.88±1.02	4.49±2.23	4.29±2.10	0.67±0.07	0.68±0.06

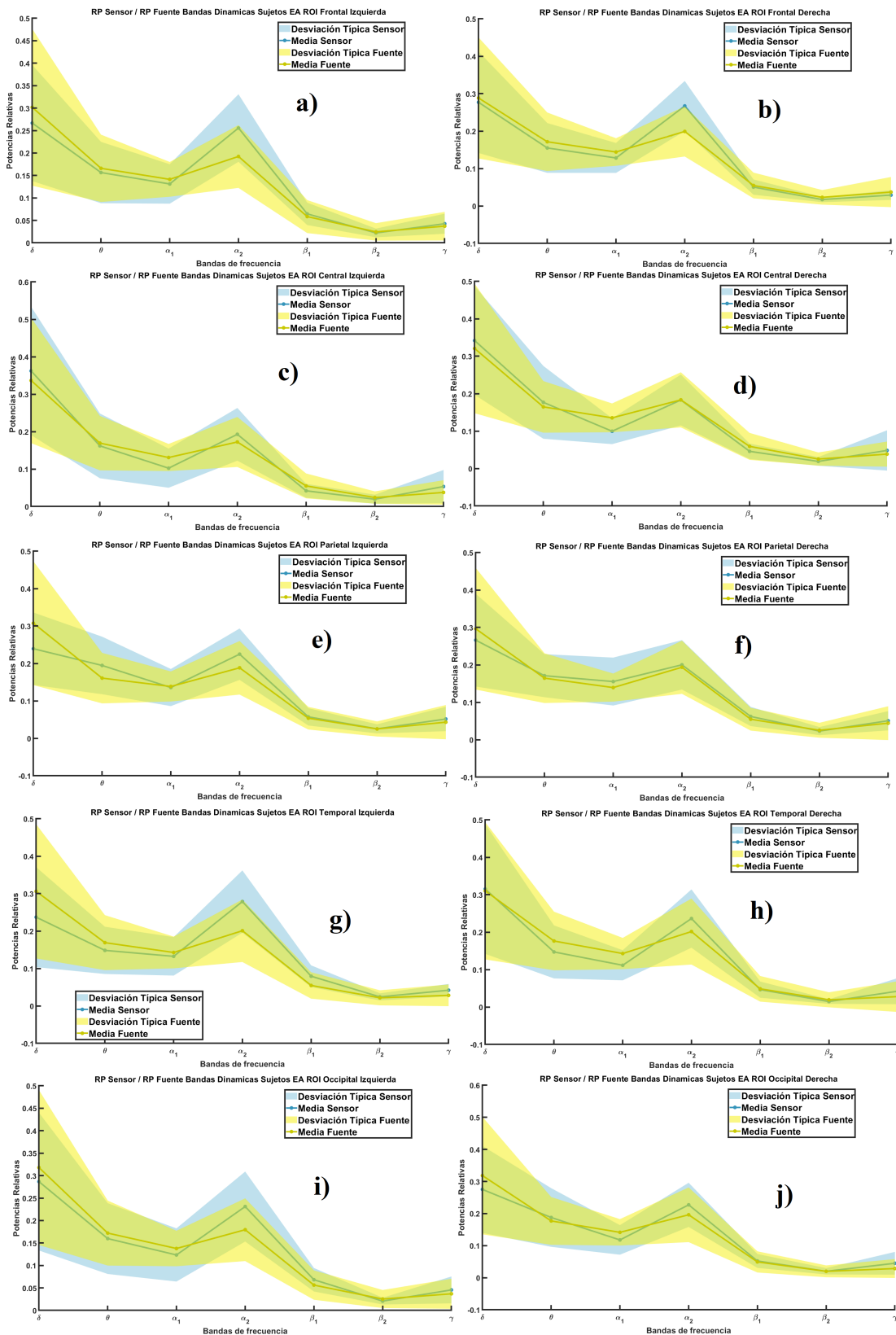
**Tabla 6.4.** Parámetros espectrales para los enfermos con EA en las ROI consideradas a nivel de sensor en la parte izquierda de cada columna y a nivel de fuente en la derecha (media ± desviación estándar).



**Figura 6.11.** ROI de los sujetos de control midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.



**Figura 6.12.** ROI de los enfermos con DCL midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.



**Figura 6.13.** ROI de los enfermos con EA midiendo la RP en cada banda de frecuencia adaptada. (a) Frontal Izquierda. (b) Frontal Derecha. (c) Central Izquierda. (d) Central Derecha. (e) Parietal Izquierda. (f) Parietal Derecha. (g) Temporal Izquierda. (h) Temporal Derecha. (i) Occipital Izquierda. (j) Occipital Derecha.



## 6.4. Análisis estadístico

En este último apartado, se ha utilizado el test  $t$  de Student con 5000 permutaciones para realizar comparaciones a nivel de fuente entre los distintos grupos. Por otro lado, se han implementado diagramas de dispersión y el coeficiente de correlación de Spearman para medir el grado de semejanza entre ambos niveles, calculando las potencias relativas a nivel de fuente tanto con Matlab<sup>®</sup> como con el software *LORETA Key*.

### 6.4.1. Comparaciones entre grupos

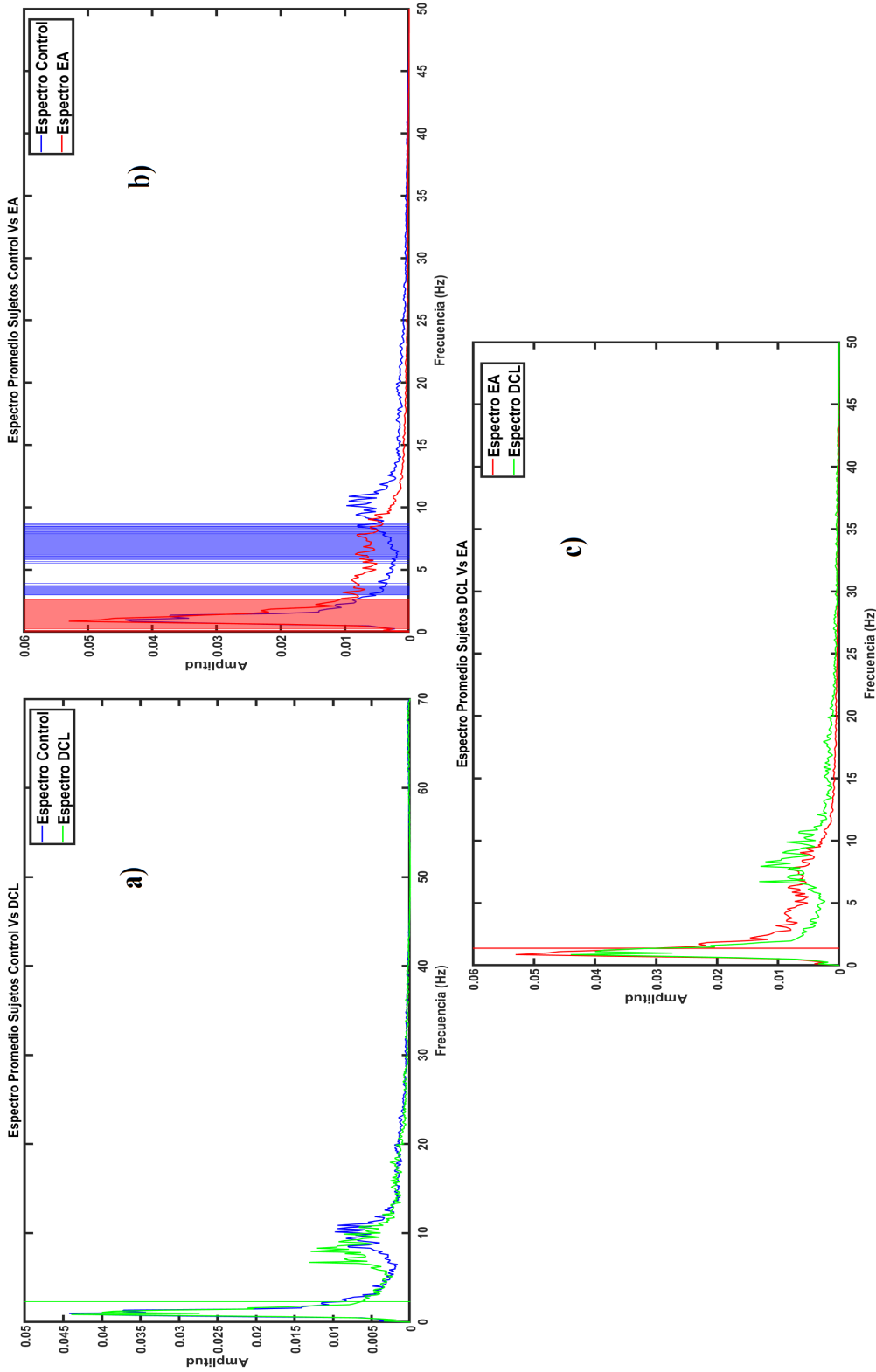
En primer lugar se ha realizado el test  $t$  de Student a través de *LORETA Key*. Este test devolverá el valor  $t$  crítico, que es el valor a partir del cual los valores son significativos. Este valor será positivo para el primer grupo y negativo para el segundo. A partir de este resultado, se han obtenido en Matlab<sup>®</sup> las frecuencias con activación significativa. Para visualizar los espectros y las frecuencias con activación significativa, se utiliza un código de color, siendo el azul para sujetos de control, verde para enfermos con DCL y rojo para enfermos de Alzheimer.

El primer test realizado comparaba a los sujetos de control y a los enfermos con DCL. Los primeros obtuvieron un valor  $t_{crítico} = 6,671$ . Los enfermos con DCL obtuvieron un valor  $t_{crítico} = -6,716$ . Se obtuvieron activaciones significativas para los enfermos con DCL en la banda delta, alrededor de la frecuencia 2.3 Hz. Es decir, no se muestran activaciones significativas entre ambos grupos, como se puede observar en la figura 6.14.a.

Posteriormente, se compararon los sujetos de control y los enfermos de EA por el mismo procedimiento. En este caso, los valores del parámetro  $t$  crítico fueron  $t_{crítico} = 5,614$  para los controles y  $t_{crítico} = -5,644$  para los sujetos con EA. En este caso, se encontraron activaciones significativas apreciables, como puede observarse en la figura 6.14.b. Para los sujetos de control, se encontraron activaciones significativas en las bandas zeta y alfa 1, alrededor de los 3 Hz y de 5.5 a 9 Hz, mientras que en los enfermos de EA se hallaron activaciones significativas en la banda delta, de 0 a 2.6 Hz.

Por último, se realizó la comparación entre los enfermos con DCL y los enfermos de EA, observable en la figura 6.14.c. Los valores  $t$  críticos obtenidos son  $t_{crítico} = 6,603$  para los sujetos con DCL y  $t_{crítico} = -6,642$  para los sujetos con EA. En esta ocasión, como en el test  $t$  entre sujetos de control y sujetos con DCL, no se aprecian activaciones significativas. Se encuentra un rango de frecuencias con activaciones significativas alrededor de 1.4 Hz.

En general, se aprecian diferencias entre los sujetos de control y los sujetos enfermos de Alzheimer. Sin embargo, los enfermos con DCL no presentan activaciones significativas respecto a los otros dos grupos.



**Figura 6.14.** Gráficas para las 3 comparativas con el test  $t$  con las frecuencias con activaciones significativas. (a)Comparativa de controles y enfermos con DCL. El  $t_{crítico}$  para controles es 6.671, y para enfermos con DCL es -6.716. (b)Comparativa de controles y enfermos con EA. El  $t_{crítico}$  para controles es 5.614, y para sujetos con DCL es -5.644. (c)Comparativa de enfermos con DCL y enfermos con EA. El  $t_{crítico}$  para enfermos con DCL es 6.603, y para enfermos con EA es -6.642.

### 6.4.2. Análisis de correlación

En el siguiente apartado se incluyen los análisis de correlación realizados para comparar los valores de potencia relativa a nivel de sensor y a nivel de fuente. Como se indicaba en el apartado 5.5.2, se ha utilizado la correlación de Spearman. Inicialmente, se comparó el promedio de todos los sensores y todas las fuentes. A continuación, se realizó la comparación considerando las ROI de forma individual.

#### 6.4.2.1. Análisis globales

En la figura 6.15 se presentan los diagramas de dispersión y el coeficiente rho de Spearman de todas las bandas de frecuencia haciendo la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente calculado con *LORETA Key*. Se observa, para todas las bandas, una relación lineal con pendiente positiva. La banda con menor valor de correlación es la banda gamma ( $\rho = 0.3729$ ). El resto de bandas poseen un coeficiente de correlación mayor de 0.65. Los  $p$ -valores asociados a estos coeficientes son menores de 0.005.

Haciendo la comparativa entre el nivel de sensor y el nivel de fuente obtenido con Matlab<sup>®</sup>, presentado en la figura 6.16, se aprecia una mayor relación lineal que en el caso anterior, aunque la pendiente continua siendo positiva. De nuevo, la banda de frecuencia con menor coeficiente de correlación es la banda gamma ( $\rho = 0.6941$ ), no disminuyendo este parámetro de 0.85 en ninguna otra banda. Se aprecia una mayor relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente obtenido con Matlab<sup>®</sup> que con el calculado con *LORETA Key*. Los  $p$ -valores asociados son menores de 0.005.

Al calcular la IAF y la TF y tras obtener las nuevas bandas de frecuencia, se procede a realizar el mismo análisis. Calculando el nivel de fuente con *LORETA Key*, la relación continua siendo lineal y la pendiente es positiva, pero los valores del coeficiente de correlación de Spearman aumentan, no disminuyendo de 0.81 en ninguna banda de frecuencia. Sin embargo, calculando el nivel de sensor utilizando Matlab<sup>®</sup>, no se obtienen grandes cambios. El grado de correlación sigue siendo elevado, ya que el coeficiente rho de Spearman no disminuye de 0.85. En ambos casos cabe destacar el incremento en la correlación de la banda gamma, llegando a poseer unos valores de  $\rho_{LK} = 0.8765$  y  $\rho_M = 0.8918$ . Para ambas comparaciones, los  $p$ -valores asociados también poseen un valor inferior a 0.005.

#### 6.4.2.2. Comparación considerando ROI

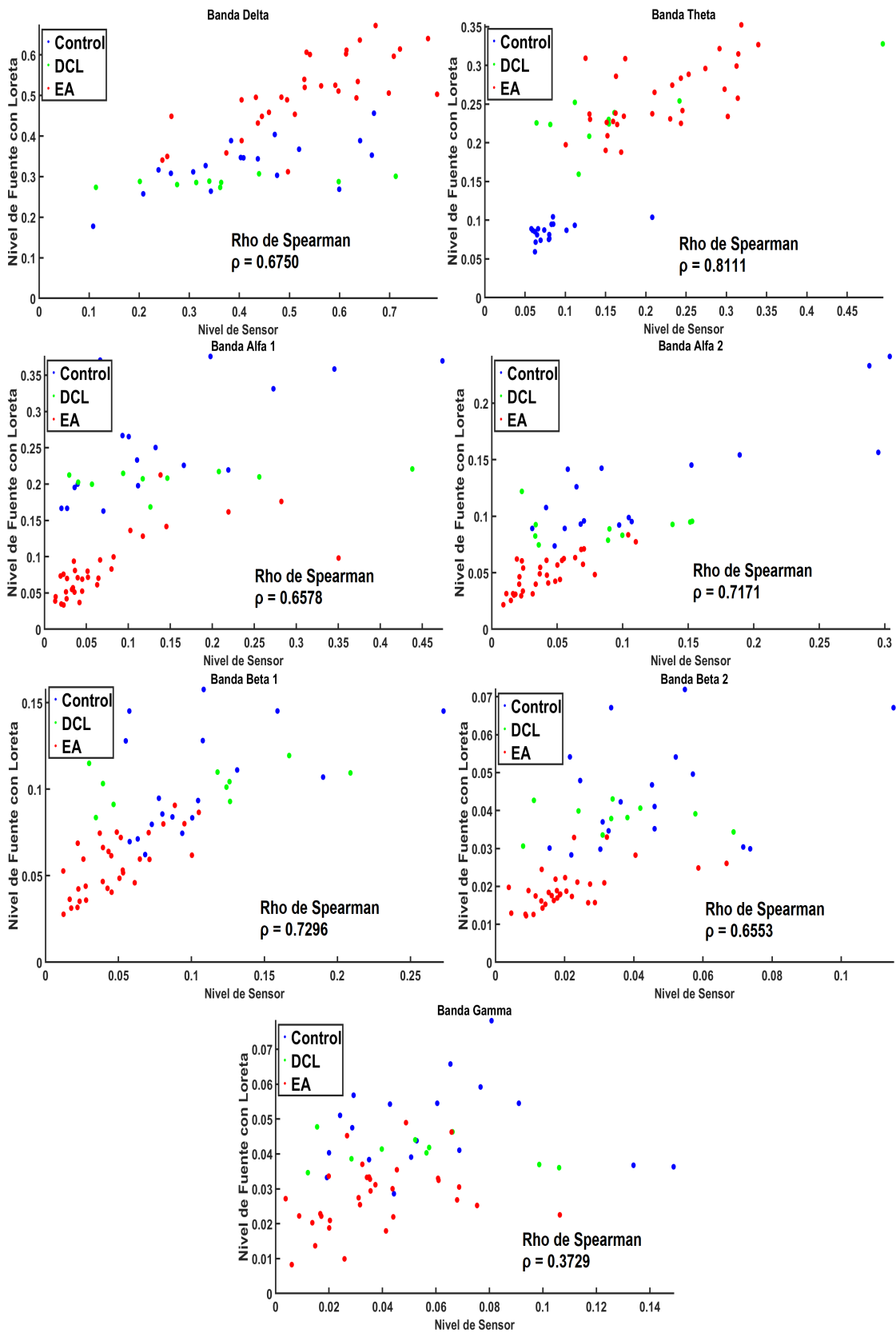
Posteriormente, se realizó una comparación de la correlación de las ROI obtenidas, utilizando el coeficiente de correlación de Spearman y diagramas de dispersión. Los valores de correlación obtenidos pueden observarse en las tablas 6.5 y 6.6 junto a su  $p$ -valor, y se adjuntan aquellos diagramas de dispersión en los cuales alguna banda de frecuencia no muestre correlación, es decir, que el  $p$ -valor sea mayor o igual a 0.05.

En primer lugar se realizó la comparación para la ROI frontal izquierda con *LORETA*. En la tabla 6.5 se observa que las mayores correlaciones se obtienen en las bandas delta, beta 1 y beta 2, con valores entre 0.8 y 0.9. Si calculamos el nivel de fuente de esta ROI con Matlab<sup>®</sup>, obtenemos que las bandas con mayor coeficiente de correlación son las mismas que en el caso anterior, como puede observarse en la tabla 6.6. En ambos casos todos los diagramas de dispersión presentan una relación lineal con pendiente positiva, por eso el valor del coeficiente de correlación es positivo.

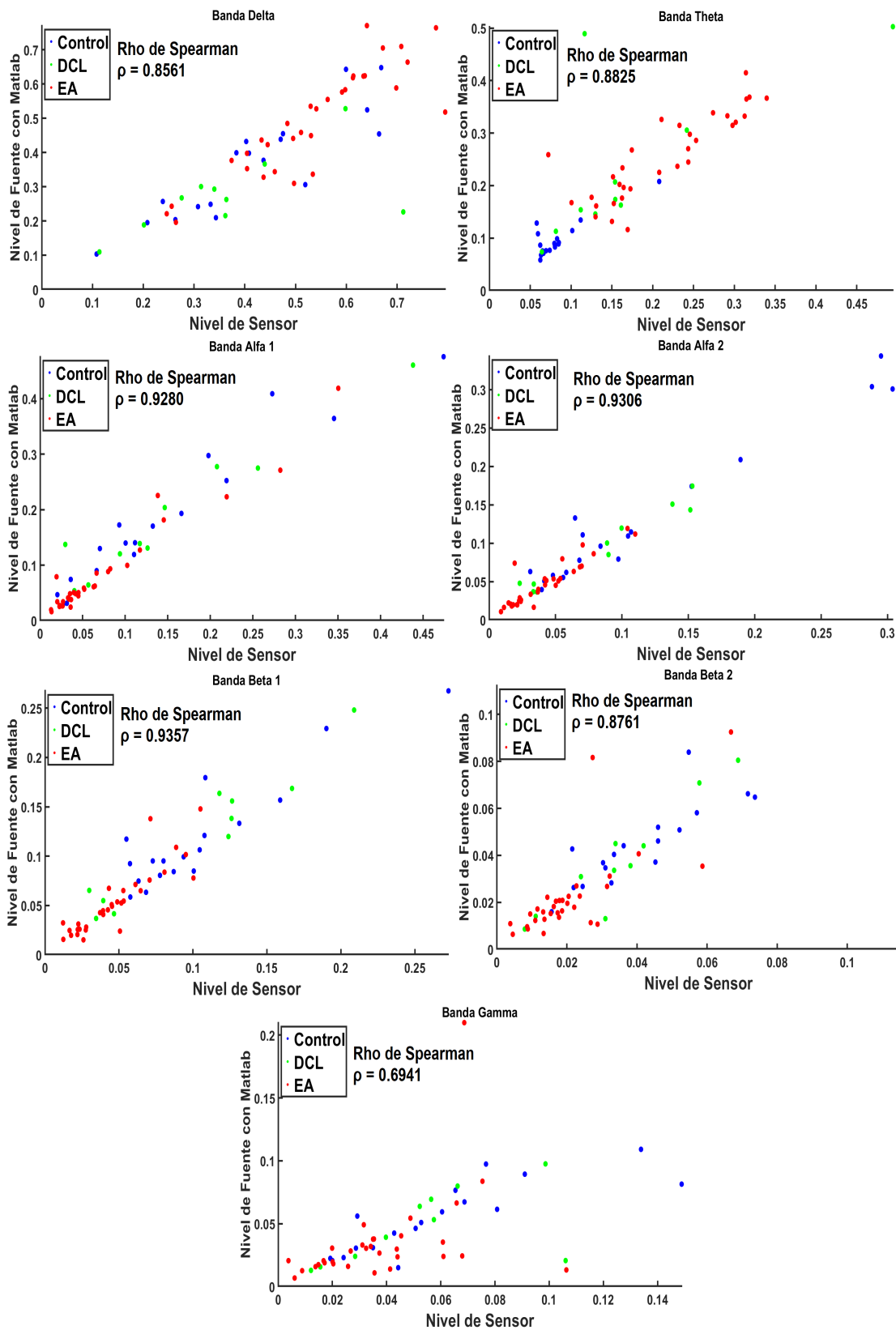
En el caso de la ROI Frontal Derecha, la cual aparece en las tablas 6.5 y 6.6 calculada con *LORETA Key* y Matlab<sup>®</sup> respectivamente, se aprecia entre el nivel de sensor y el nivel de fuente una relación lineal con pendiente positiva. Las bandas con mayor coeficiente de correlación son alfa 1, beta 1 y beta 2, con valores entre 0.85 y 0.9. En esta ROI, la banda con menor coeficiente de correlación es delta ( $\rho = 0.7823$  con *LORETA Key* y  $\rho = 0.7838$  con Matlab<sup>®</sup>).

En las tablas 6.5 y 6.6 se pueden observar los valores de correlación de las bandas de frecuencia correspondientes a la ROI central izquierda, con los dos métodos que se han aplicado para obtener la señal a nivel de fuente. Se sigue observando una relación lineal con pendiente positiva entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Las bandas de frecuencia con mayor coeficiente de correlación son, en este caso, alfa 1 y beta 1. Sin embargo, las bandas que menor correlación presentan son zeta y gamma, con valores entre 0.6 y 0.7.

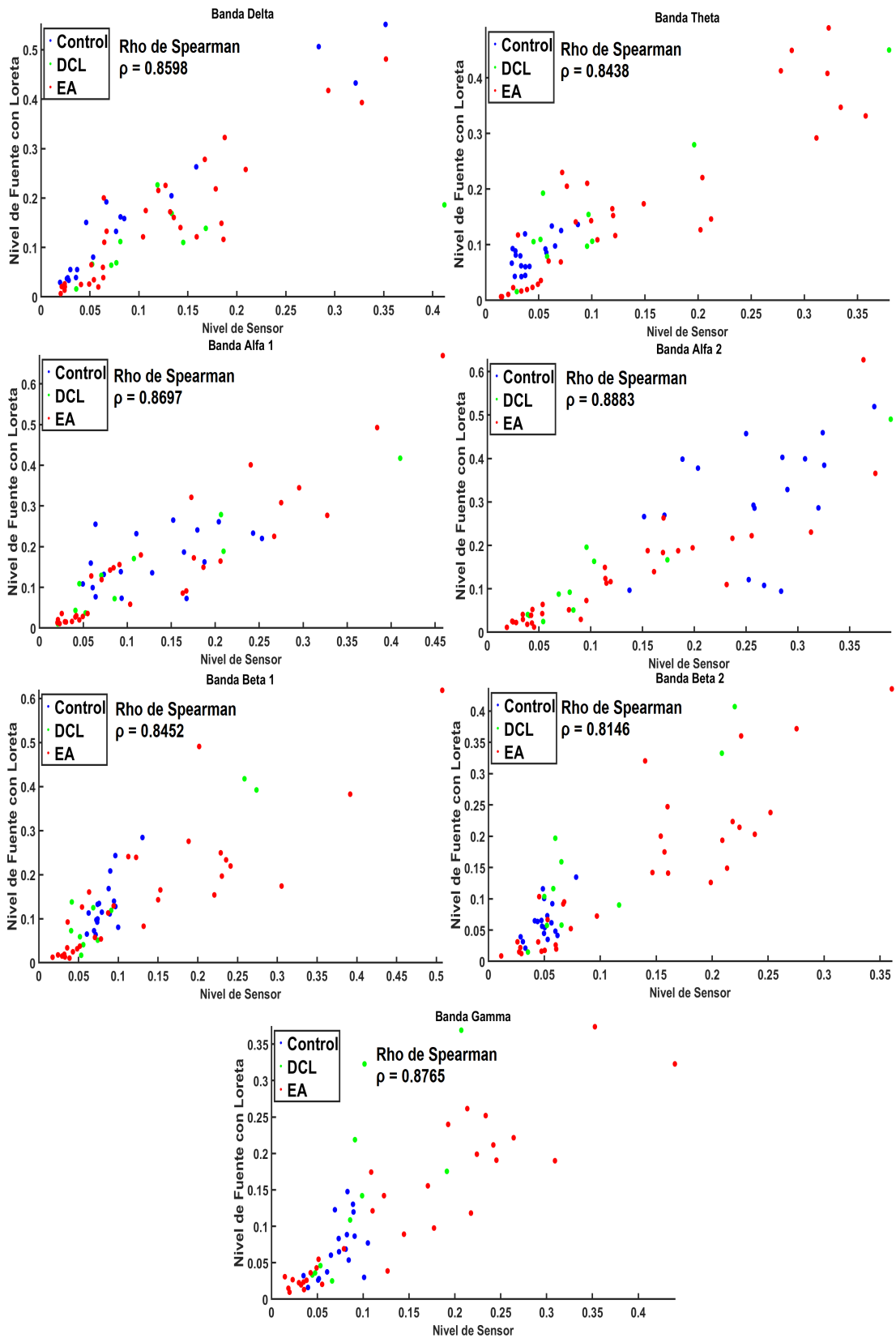
En el caso de la ROI central derecha, cuyos valores de correlación y su correspondiente  $p$ -valor pueden observarse en las tablas 6.5 y 6.6, la relación entre las señales en ambos niveles se mantiene lineal con pendiente positiva y, en este caso, las bandas de frecuencia con mayor correlación son alfa 1 y beta 2, con valores entre 0.7 y 0.8. Por otro lado, las bandas con menor grado de correlación son gamma ( $\rho_{LK} = 0.6358$ ,  $\rho_M = 0.6326$ ) y alfa 2 ( $\rho_{LK} = 0.6650$ ,  $\rho_M = 0.6605$ ).



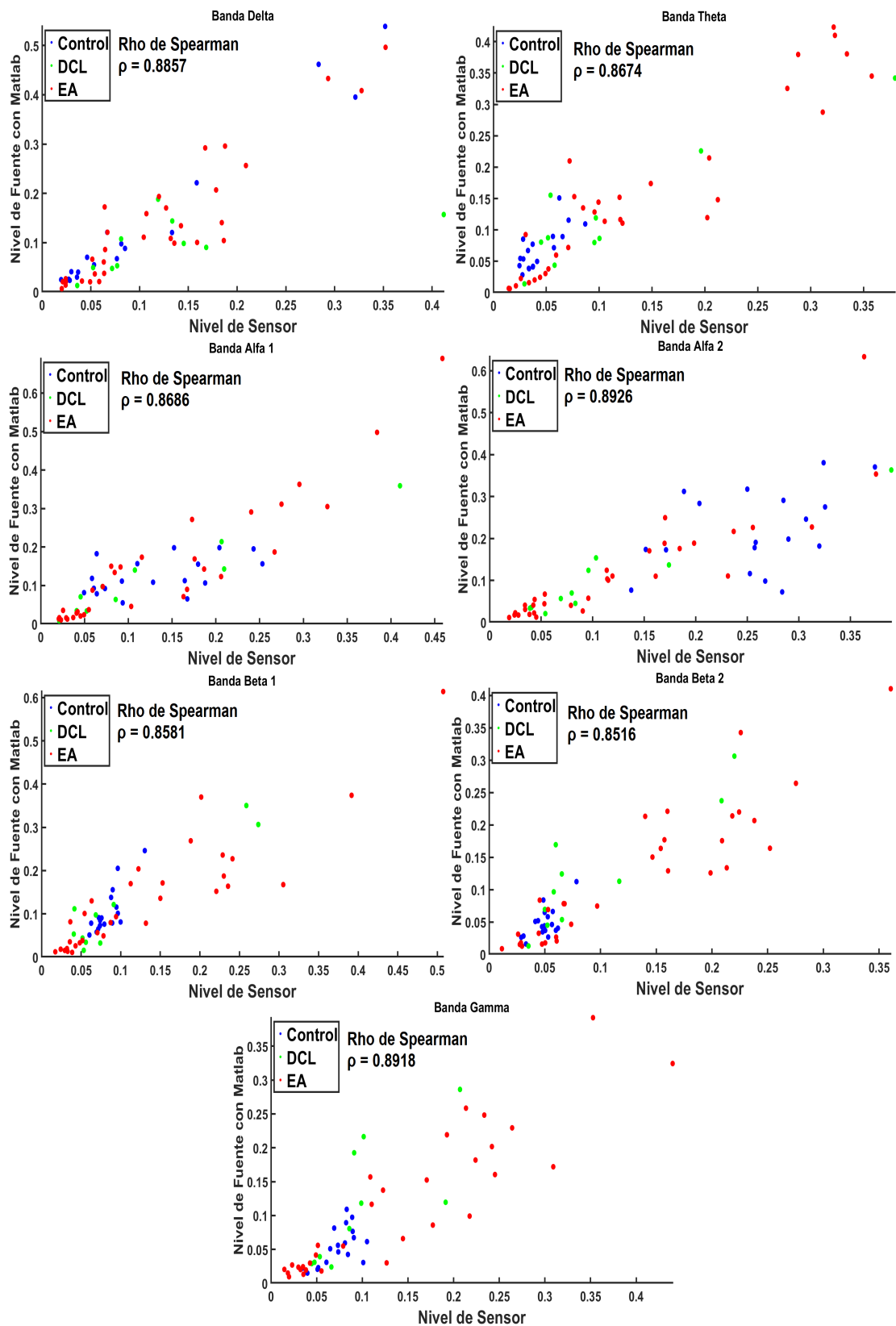
**Figura 6.15.** Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con *LORETA Key*. Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman.



**Figura 6.16.** Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con Matlab<sup>®</sup>. Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman.



**Figura 6.17.** Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia adaptadas a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con *LORETA Key*. Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman.



**Figura 6.18.** Diagramas de dispersión de los valores de potencia relativa promediados para cada banda de frecuencia adaptadas a nivel de sensor y a nivel de fuente para los tres grupos, calculados con Matlab®. Para cada gráfica se incluye el coeficiente rho de Spearman.



La relación entre en nivel de sensor y el nivel de fuente en la ROI parietal izquierda se mantiene, sigue siendo lineal y de pendiente positiva. Las bandas con mayor índice de correlación son alfa 2 ( $\rho_{LK} = 0.7725$ ,  $\rho_M = 0.7712$ ) y beta 1 ( $\rho_{LK} = 0.8271$ ,  $\rho_M = 0.8280$ ). Sin embargo, las bandas de frecuencia con menor grado de correlación son alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.6758$ ,  $\rho_M = 0.6719$ ) y gamma ( $\rho_{LK} = 0.6856$ ,  $\rho_M = 0.6860$ ).

La ROI parietal derecha, al igual que la parietal izquierda, mantiene la relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente, que sigue siendo lineal y con pendiente positiva. Sin embargo, el grado de correlación de las bandas cambia. En este caso, las bandas con un mayor índice de correlación son beta 1 ( $\rho_{LK} = 0.7598$ ,  $\rho_M = 0.7608$ ) y beta 2 ( $\rho_{LK} = 0.7589$ ,  $\rho_M = 0.7601$ ). Sin embargo, las bandas de frecuencia con menor grado de correlación son delta ( $\rho_{LK} = 0.5853$ ,  $\rho_M = 0.5873$ ) y alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.6317$ ,  $\rho_M = 0.6322$ ).

Para la ROI temporal izquierda, la relación entre las potencias relativas a nivel de sensor y a nivel de fuente se mantiene lineal y con pendiente positiva. Las bandas de frecuencia con mayor grado de correlación en este caso son zeta, beta 1 y beta 2, con valores entre 0.8 y 0.9. Por otro lado, las bandas de frecuencia con menor correlación son alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.7499$ ,  $\rho_M = 0.7490$ ) y gamma ( $\rho_{LK} = 0.7258$ ,  $\rho_M = 0.7285$ ).

En la región temporal derecha esta relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente se mantiene, no varía. Como se puede comprobar en las tablas 6.5 y 6.6, las bandas de frecuencia que presentan un mayor índice de correlación son delta, zeta y beta 1, con valores entre 0.8 y 0.9, mientras que gamma es la banda que menor correlación muestra ( $\rho_{LK} = 0.4366$ ,  $\rho_M = 0.4453$ ).

Para la ROI occipital izquierda se conserva linealidad de la relación entre las potencias relativas a nivel de sensor y a nivel de fuente, así como su pendiente positiva. En este caso, las bandas de frecuencia con un mayor coeficiente de correlación son zeta ( $\rho_{LK} = 0.8085$ ,  $\rho_M = 0.8225$ ) y alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.7081$ ,  $\rho_M = 0.7034$ ). Sin embargo, gamma es la banda de frecuencia con menor correlación ( $\rho_{LK} = 0.5565$ ,  $\rho_M = 0.5655$ ).

En el caso de la ROI occipital derecha, la relación sigue siendo lineal y con pendiente positiva, pero las bandas de frecuencia que mejor correlación presentan no son las mismas que en la zona occipital izquierda. En este caso, estas son beta 1 y beta 2, con valores entre 0.8 y 0.9. Sin embargo, la banda con menor correlación, al igual que en la ROI occipital izquierda, es la banda gamma ( $\rho_{LK} = 0.4981$ ,  $\rho_M = 0.4977$ ). Esto puede apreciarse en las tablas 6.5 y 6.6.

Posteriormente, se realizó el mismo análisis, pero calculando los parámetros estadísticos de cada sujeto para cada ROI, tanto para el nivel de sensor obtenido mediante *LORETA Key* como con Matlab<sup>®</sup>. Los parámetros obtenidos aparecen ordenados en las tablas 6.2, 6.3 y 6.4. Una vez obtenidos estos parámetros, se ha procedido a calcular las RP de las bandas adaptadas calculadas a partir de estos parámetros. Por último, se realiza la comparación de la correlación entre grupos de sujetos mediante la estimación del coeficiente de correlación de Spearman y de diagramas de dispersión para cada banda de frecuencias de las ROI.

Para la ROI frontal izquierda, la relación es lineal y con pendiente positiva. Para los dos métodos de obtención de las RP a nivel de fuente, las bandas con mayor grado de correlación son delta ( $\rho_{LK} = 0.9063$ ,  $\rho_M = 0.9151$ ) y beta 1 ( $\rho_{LK} = 0.8796$ ,  $\rho_M = 0.8922$ ), mientras que alfa 1 es la banda con menor coeficiente de correlación ( $\rho_{LK} = 0.3066$ ,  $\rho_M = 0.3219$ ).

En el caso de la región frontal derecha, la relación se mantiene lineal y con pendiente positiva. Las bandas con mayor coeficiente de correlación son delta ( $\rho_{LK} = 0.8989$ ,  $\rho_M = 0.9138$ ) y beta 2 ( $\rho_{LK} = 0.8834$ ,  $\rho_M = 0.8734$ ). Por el contrario, la banda con menor correlación, al igual que en la región frontal izquierda, es alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.5005$ ,  $\rho_M = 0.4191$ ).

En la ROI central izquierda se observa que la relación de las RP a nivel de sensor y a nivel de fuente en la ROI central izquierda se mantiene lineal y con pendiente positiva. Las bandas de frecuencia que muestran un mayor grado de correlación son delta ( $\rho_{LK} = 0.8664$ ,  $\rho_M = 0.8321$ ) y beta 1 ( $\rho_{LK} = 0.8184$ ,  $\rho_M = 0.8457$ ), siendo de nuevo alfa 1 la banda con menor índice de correlación ( $\rho_{LK} = 0.2895$ ,  $\rho_M = 0.2731$ ), como se observa en las tablas 6.5 y 6.6.

En la ROI central derecha se mantiene la relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. Si el nivel de fuente ha sido obtenido con *LORETA Key*, las bandas con mayor correlación son delta, beta 1 y beta 2, quedando la banda alfa 1 de nuevo como la que menor grado de correlación tiene, como puede observarse en la tabla 6.5. Sin embargo, si se ha obtenido el nivel de fuente utilizando Matlab<sup>®</sup>, las bandas con mayor correlación son delta y zeta, aunque alfa 1 permanece con el menor valor de correlación, como se aprecia en la tabla 6.6.

Analizando la ROI parietal izquierda, la relación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente es lineal de pendiente positiva. En este caso, tanto para el nivel de fuente calculado con *LORETA Key* como el obtenido con Matlab<sup>®</sup>, las bandas de frecuencia con mayor índice de correlación son delta, beta 1 y beta 2, dejando nuevamente a la banda alfa 1 como la que menor correlación posee ( $\rho_{LK} = 0.0963$ ,  $\rho_M = 0.1263$ ). Esto puede observarse en las figuras 6.19 y 6.20. En este caso, los *p*-valores asociados a la correlación de alfa 1 son superiores a 0.05, luego no se puede afirmar que exista correlación. Estos *p*-valores pueden observarse en las tablas 6.5 y 6.6.

En el caso de la región parietal derecha, como se aprecia en las figuras 6.21 y 6.22, la relación se mantiene, pero las bandas con mayor correlación son zeta, beta 1 y beta 2. Alfa 1 sigue siendo la que menor correlación posee ( $\rho_{LK} = 0.2250$ ,  $\rho_M = 0.1683$ ). Además, añadiendo que el *p*-valor asociado al coeficiente de correlación de esta banda es mayor que 0.05, no se puede afirmar que haya correlación alguna. Estos *p*-valores pueden observarse en las tablas 6.5 y 6.6.

La ROI temporal izquierda muestra el mismo patrón, es decir, mantiene la relación lineal con pendiente positiva. En este caso, las bandas delta, zeta, beta 1 y beta 2 muestran unos grados de correlación elevados, entre 0.8 y 0.9. Alfa 1 sigue siendo la banda de frecuencia con menor correlación ( $\rho_{LK} = 0.3489$ ,  $\rho_M = 0.2280$ ). Para el valor de la correlación de esta última banda obtenido con Matlab<sup>®</sup>, observable en la figura 6.23, el *p*-valor asociado es superior a 0.05, como puede apreciarse en la tabla 6.6.

En la ROI complementaria a la anterior, la región temporal derecha, la relación entre las RP tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente se mantiene. Las bandas con mayor índice de correlación son delta ( $\rho_{LK} = 0.9095$ ,  $\rho_M = 0.9074$ ) y beta 1 ( $\rho_{LK} = 0.8528$ ,  $\rho_M = 0.8630$ ). Las bandas con menor grado de correlación son alfa 1 y gamma, con valores entre 0.4 y 0.45.

En la ROI occipital izquierda, la relación entre los niveles de sensor y de fuente se mantiene lineal con pendiente positiva. Las bandas de frecuencia con mayor grado de correlación son delta y zeta con valores entre 0.8 y 0.9, y las bandas que menor coeficiente de correlación poseen son

alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.3251$ ,  $\rho_M = 0.3946$ ) y alfa 2 ( $\rho_{LK} = 0.4547$ ,  $\rho_M = 0.4410$ ).

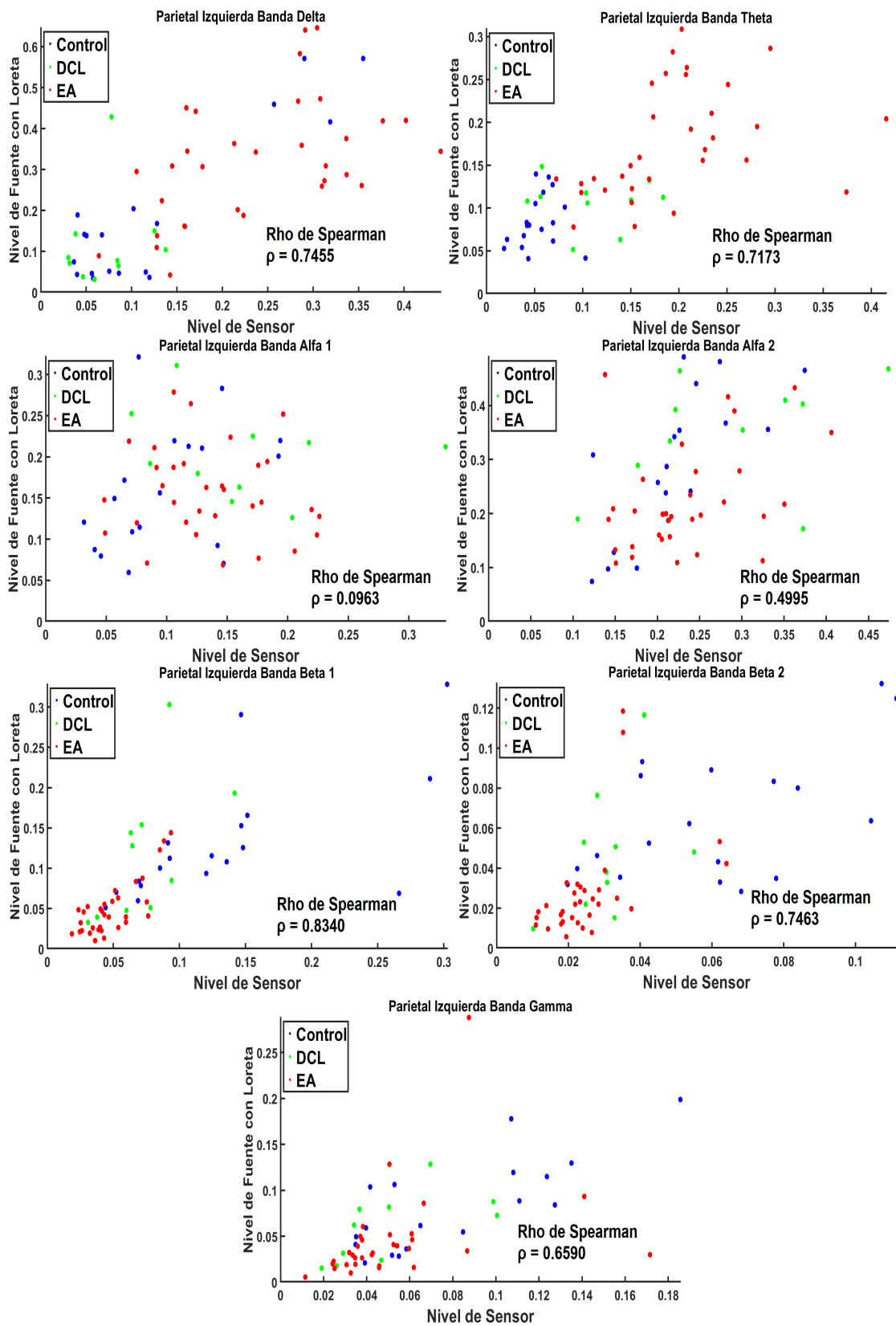
Por último, la ROI occipital derecha presenta la misma relación que su complementaria, como puede observarse en las figuras 6.24 y 6.25. Las bandas que mayor coeficiente de correlación presenta son delta, beta 1 y beta 2 con valores entre 0.8 y 0.9. Por otro lado, la banda con menor correlación es alfa 1 ( $\rho_{LK} = 0.1562$ ,  $\rho_M = 0.2455$ ). En este caso, observando las tablas 6.5 y 6.6, los  $p$ -valores asociados a los coeficientes de correlación de alfa 1 son mayores a 0.05, luego no se puede asumir correlación alguna.

<b>LORETA Key</b>							
<b>ROI</b>							
Rho de Spearman	$\delta(p\text{-valor})$	$\theta(p\text{-valor})$	$\alpha_1(p\text{-valor})$	$\alpha_2(p\text{-valor})$	$\beta_1(p\text{-valor})$	$\beta_2(p\text{-valor})$	$\gamma(p\text{-valor})$
<b>Frontal Izq.</b>	0.8488(<0.001)	0.7766(<0.001)	0.7998(<0.001)	0.7515(<0.001)	0.8919(<0.001)	0.8589(<0.001)	0.7894(<0.001)
<b>Frontal Der.</b>	0.7823(<0.001)	0.8112(<0.001)	0.8750(<0.001)	0.8129(<0.001)	0.8660(<0.001)	0.8752(<0.001)	0.8233(<0.001)
<b>Central Izq.</b>	0.7644(<0.001)	0.6426(<0.001)	0.8007(<0.001)	0.7053(<0.001)	0.8372(<0.001)	0.7966(<0.001)	0.6668(<0.001)
<b>Central Der.</b>	0.6700(<0.001)	0.7250(<0.001)	0.7518(<0.001)	0.6650(<0.001)	0.7398(<0.001)	0.7485(<0.001)	0.6358(<0.001)
<b>Parietal Izq.</b>	0.7319(<0.001)	0.6889(<0.001)	0.6758(<0.001)	0.7725(<0.001)	0.8271(<0.001)	0.7553(<0.001)	0.6856(<0.001)
<b>Parietal Der.</b>	0.5853(<0.001)	0.7455(<0.001)	0.6317(<0.001)	0.6939(<0.001)	0.7598(<0.001)	0.7589(<0.001)	0.6999(<0.001)
<b>Temporal Izq.</b>	0.7749(<0.001)	0.8263(<0.001)	0.7499(<0.001)	0.7948(<0.001)	0.8450(<0.001)	0.8693(<0.001)	0.7258(<0.001)
<b>Temporal Der.</b>	0.8013(<0.001)	0.8141(<0.001)	0.8138(<0.001)	0.7531(<0.001)	0.8527(<0.001)	0.7974(<0.001)	0.4366(<0.001)
<b>Occipital Izq.</b>	0.6405(<0.001)	0.8085(<0.001)	0.7081(<0.001)	0.6082(<0.001)	0.6230(<0.001)	0.6950(<0.001)	0.5565(<0.001)
<b>Occipital Der.</b>	0.6676(<0.001)	0.7084(<0.001)	0.7299(<0.001)	0.7150(<0.001)	0.8338(<0.001)	0.8074(<0.001)	0.4981(<0.001)
<b>Bandas Adaptadas</b>							
<b>ROI</b>							
Rho de Spearman	$\delta(p\text{-valor})$	$\theta(p\text{-valor})$	$\alpha_1(p\text{-valor})$	$\alpha_2(p\text{-valor})$	$\beta_1(p\text{-valor})$	$\beta_2(p\text{-valor})$	$\gamma(p\text{-valor})$
<b>Frontal Izq.</b>	0.9063(<0.001)	0.7786(<0.001)	0.3066(0.0175)	0.5435(<0.001)	0.8796(<0.001)	0.8719(<0.001)	0.7762(<0.001)
<b>Frontal Der.</b>	0.8989(<0.001)	0.7580(<0.001)	0.5005(<0.001)	0.5838(<0.001)	0.8454(<0.001)	0.8834(<0.001)	0.7913(<0.001)
<b>Central Izq.</b>	0.8664(<0.001)	0.6331(<0.001)	0.2895(0.0252)	0.6605(<0.001)	0.8184(<0.001)	0.7729(<0.001)	0.5951(<0.001)
<b>Central Der.</b>	0.8522(<0.001)	0.6252(<0.001)	0.3620(0.0047)	0.5618(<0.001)	0.7484(<0.001)	0.7440(<0.001)	0.5999(<0.001)
<b>Parietal Izq.</b>	0.7455(<0.001)	0.7173(<0.001)	0.0963(0.4632)	0.4995(<0.001)	0.8340(<0.001)	0.7463(<0.001)	0.6590(<0.001)
<b>Parietal Der.</b>	0.6958(<0.001)	0.7778(<0.001)	0.2250(0.0840)	0.2667(0.0397)	0.7756(<0.001)	0.7709(<0.001)	0.7259(<0.001)
<b>Temporal Izq.</b>	0.8471(<0.001)	0.8167(<0.001)	0.3489(0.0065)	0.5657(<0.001)	0.8216(<0.001)	0.8640(<0.001)	0.7136(<0.001)
<b>Temporal Der.</b>	0.9095(<0.001)	0.8136(<0.001)	0.4316(<0.001)	0.5942(<0.001)	0.8528(<0.001)	0.8162(<0.001)	0.4368(<0.001)
<b>Occipital Izq.</b>	0.8691(<0.001)	0.8218(<0.001)	0.3251(0.0116)	0.4557(<0.001)	0.5730(<0.001)	0.6548(<0.001)	0.5369(<0.001)
<b>Occipital Der.</b>	0.8178(<0.001)	0.7175(<0.001)	0.1562(0.2327)	0.5013(<0.001)	0.8654(<0.001)	0.8078(<0.001)	0.5153(<0.001)

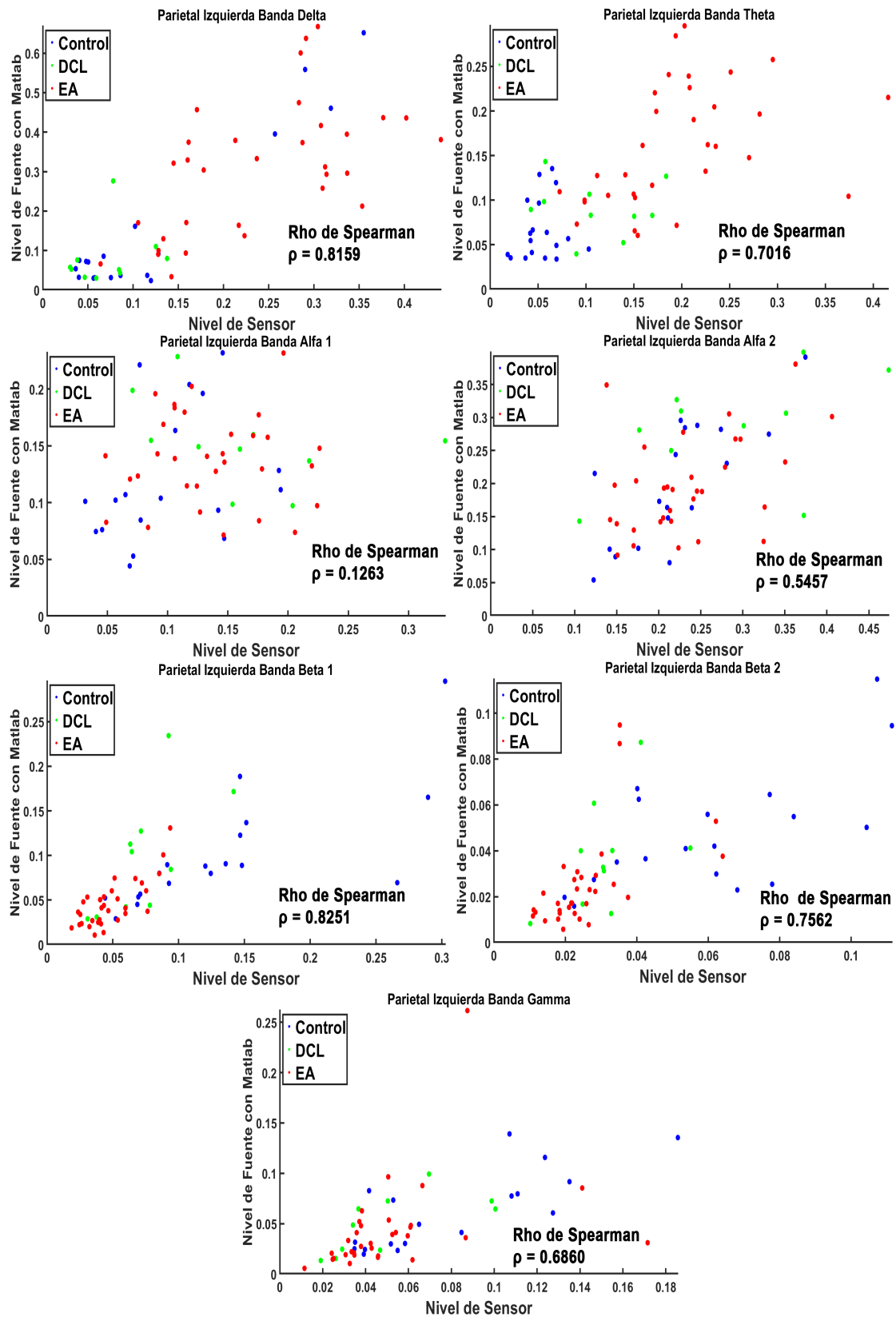
**Tabla 6.5.** Valores del coeficiente  $\rho$  de Spearman y su correspondiente  $p$ -valor de la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente con *LORETA Key*. Estos valores han sido obtenidos antes y después de adaptar las bandas de frecuencia (rho de Spearman( $p$ -valor)).

Matlab <sup>®</sup>							
ROI							
Rho de Spearman	$\delta(p\text{-valor})$	$\theta(p\text{-valor})$	$\alpha_1(p\text{-valor})$	$\alpha_2(p\text{-valor})$	$\beta_1(p\text{-valor})$	$\beta_2(p\text{-valor})$	$\gamma(p\text{-valor})$
Frontal Izq.	0.8445(<0.001)	0.7852(<0.001)	0.7938(<0.001)	0.7480(<0.001)	0.8912(<0.001)	0.8601(<0.001)	0.7956(<0.001)
Frontal Der.	0.7838(<0.001)	0.8156(<0.001)	0.8701(<0.001)	0.8117(<0.001)	0.8621(<0.001)	0.8734(<0.001)	0.8258(<0.001)
Central Izq.	0.7638(<0.001)	0.6386(<0.001)	0.8008(<0.001)	0.7035(<0.001)	0.8380(<0.001)	0.7970(<0.001)	0.6665(<0.001)
Central Der.	0.6652(<0.001)	0.7233(<0.001)	0.7515(<0.001)	0.6605(<0.001)	0.7430(<0.001)	0.7462(<0.001)	0.6326(<0.001)
Parietal Izq.	0.7321(<0.001)	0.6965(<0.001)	0.6719(<0.001)	0.7712(<0.001)	0.8280(<0.001)	0.7562(<0.001)	0.6860(<0.001)
Parietal Der.	0.5873(<0.001)	0.7480(<0.001)	0.6322(<0.001)	0.6905(<0.001)	0.7608(<0.001)	0.7601(<0.001)	0.6987(<0.001)
Temporal Izq.	0.7689(<0.001)	0.8360(<0.001)	0.7490(<0.001)	0.7875(<0.001)	0.8448(<0.001)	0.8692(<0.001)	0.7285(<0.001)
Temporal Der.	0.8033(<0.001)	0.8154(<0.001)	0.8130(<0.001)	0.7519(<0.001)	0.8551(<0.001)	0.7987(<0.001)	0.4453(<0.001)
Occipital Izq.	0.6453(<0.001)	0.8225(<0.001)	0.7034(<0.001)	0.6059(<0.001)	0.6221(<0.001)	0.6967(<0.001)	0.5655(<0.001)
Occipital Der.	0.6603(<0.001)	0.7142(<0.001)	0.7259(<0.001)	0.7170(<0.001)	0.8369(<0.001)	0.8057(<0.001)	0.4977(<0.001)
Bandas Adaptadas							
ROI							
Rho de Spearman	$\delta(p\text{-valor})$	$\theta(p\text{-valor})$	$\alpha_1(p\text{-valor})$	$\alpha_2(p\text{-valor})$	$\beta_1(p\text{-valor})$	$\beta_2(p\text{-valor})$	$\gamma(p\text{-valor})$
Frontal Izq.	0.9151(<0.001)	0.8180(<0.001)	0.3219(0.0125)	0.6196(<0.001)	0.8922(<0.001)	0.8601(<0.001)	0.7956(<0.001)
Frontal Der.	0.9138(<0.001)	0.7863(<0.001)	0.4191(<0.001)	0.6212(<0.001)	0.8496(<0.001)	0.8734(<0.001)	0.8258(<0.001)
Central Izq.	0.8321(<0.001)	0.7798(<0.001)	0.2731(0.0351)	0.6660(<0.001)	0.8457(<0.001)	0.7970(<0.001)	0.6665(<0.001)
Central Der.	0.8460(<0.001)	0.7581(<0.001)	0.3143(0.0148)	0.5874(<0.001)	0.7286(<0.001)	0.7462(<0.001)	0.6326(<0.001)
Parietal Izq.	0.8159(<0.001)	0.7016(<0.001)	0.1263(0.3355)	0.5457(<0.001)	0.8251(<0.001)	0.7562(<0.001)	0.6860(<0.001)
Parietal Der.	0.7187(<0.001)	0.7934(<0.001)	0.1683(0.1982)	0.4143(0.0011)	0.7716(<0.001)	0.7601(<0.001)	0.6987(<0.001)
Temporal Izq.	0.8967(<0.001)	0.8378(<0.001)	0.2280(0.0798)	0.5788(<0.001)	0.8415(<0.001)	0.8692(<0.001)	0.7285(<0.001)
Temporal Der.	0.9074(<0.001)	0.8004(<0.001)	0.4297(<0.001)	0.6597(<0.001)	0.8630(<0.001)	0.7987(<0.001)	0.4453(<0.001)
Occipital Izq.	0.8693(<0.001)	0.8186(<0.001)	0.3946(0.0019)	0.4410(<0.001)	0.6127(<0.001)	0.6967(<0.001)	0.5655(<0.001)
Occipital Der.	0.8401(<0.001)	0.7159(<0.001)	0.2455(0.0589)	0.5178(<0.001)	0.8551(<0.001)	0.8057(<0.001)	0.4977(<0.001)

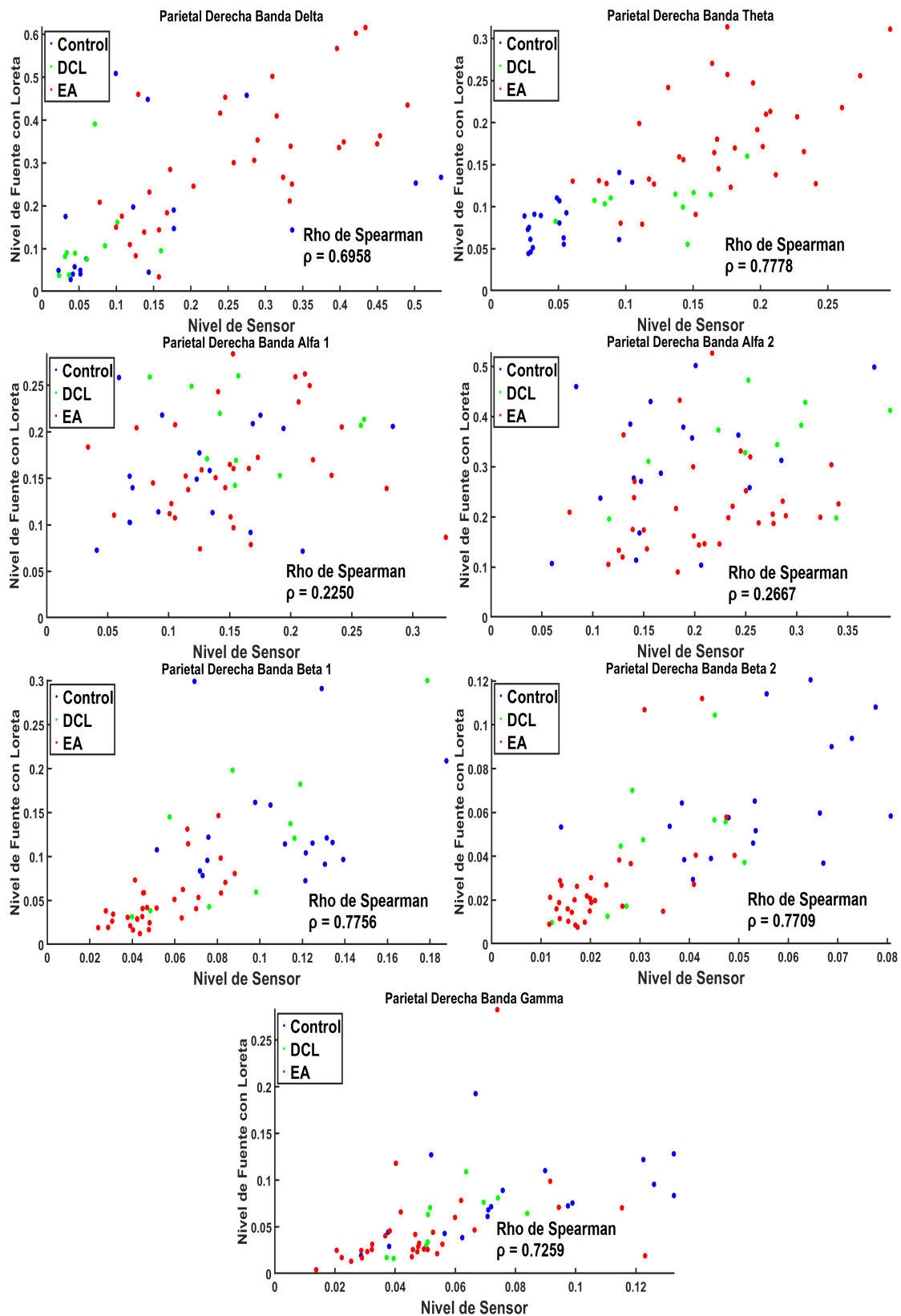
Tabla 6.6. Valores del coeficiente  $\rho$  de Spearman y su correspondiente  $p$ -valor de la comparación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente con Matlab<sup>®</sup>. Estos valores han sido obtenidos antes y después de adaptar las bandas de frecuencia (rho de Spearman( $p$ -valor)).



**Figura 6.19.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con *LORETA Key* para la ROI Parietal Izquierda con bandas adaptadas.

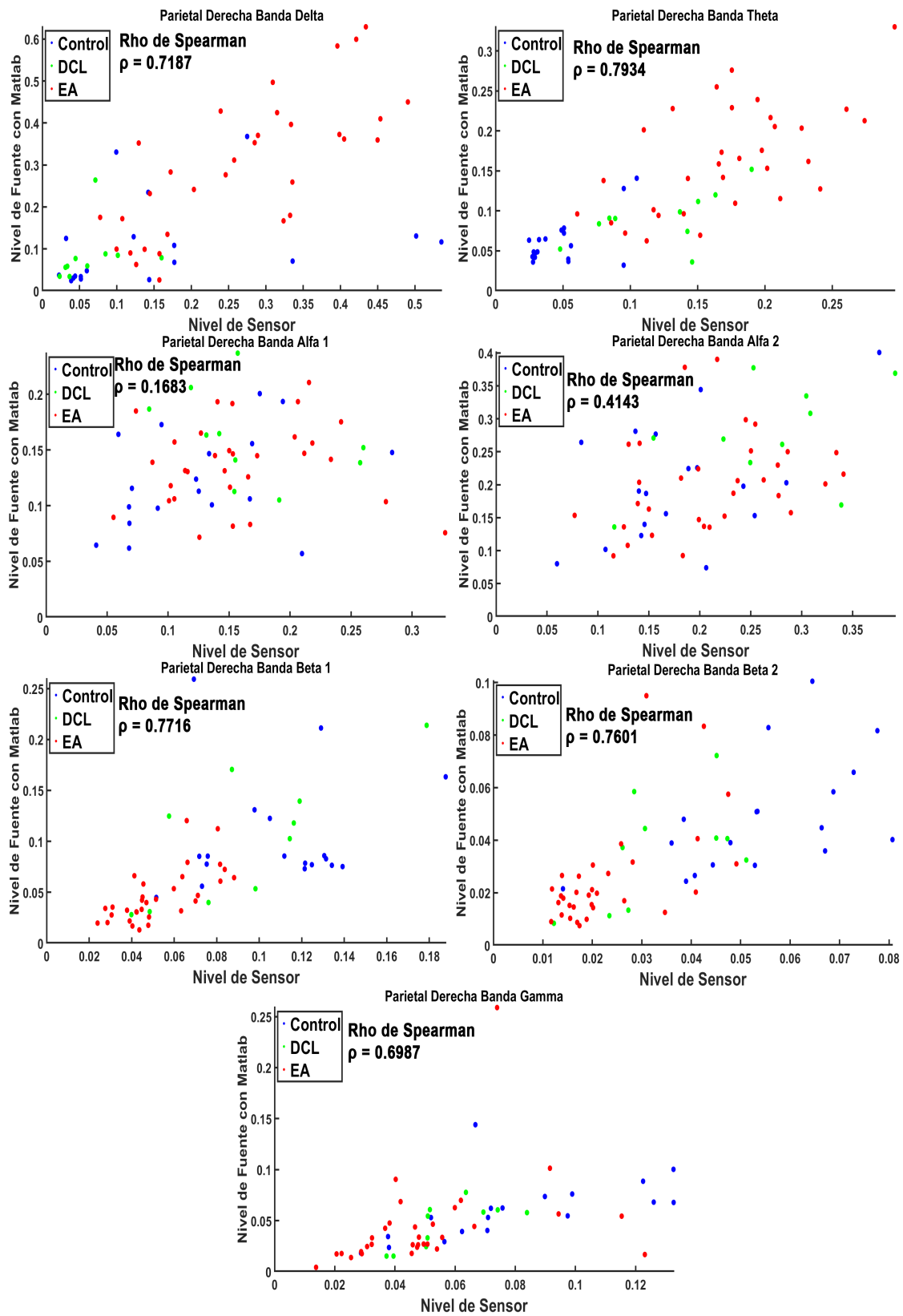


**Figura 6.20.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab<sup>®</sup> para la ROI Parietal Izquierda con bandas adaptadas.

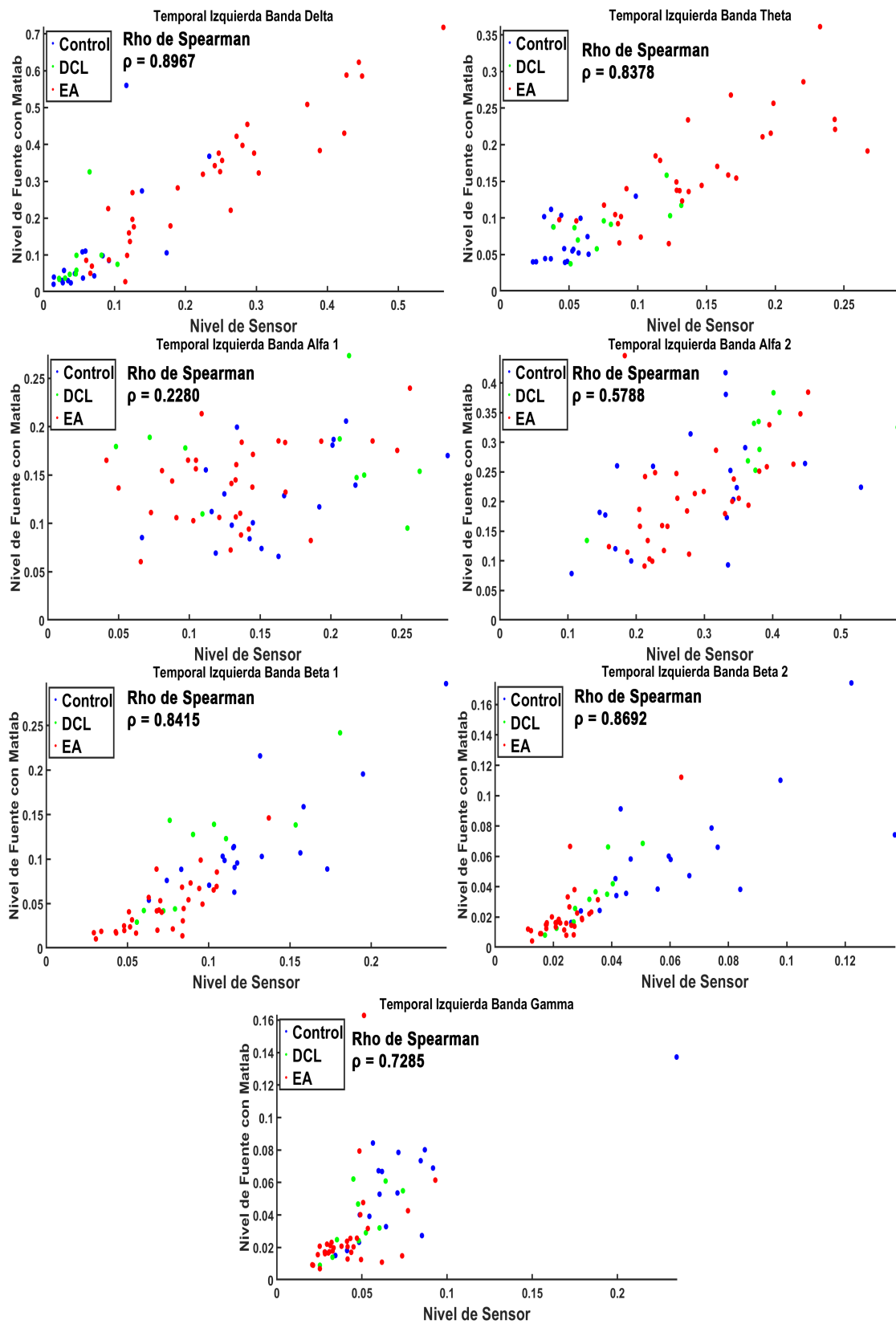


**Figura 6.21.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con *LORETA Key* para la ROI Parietal Derecha con bandas adaptadas.

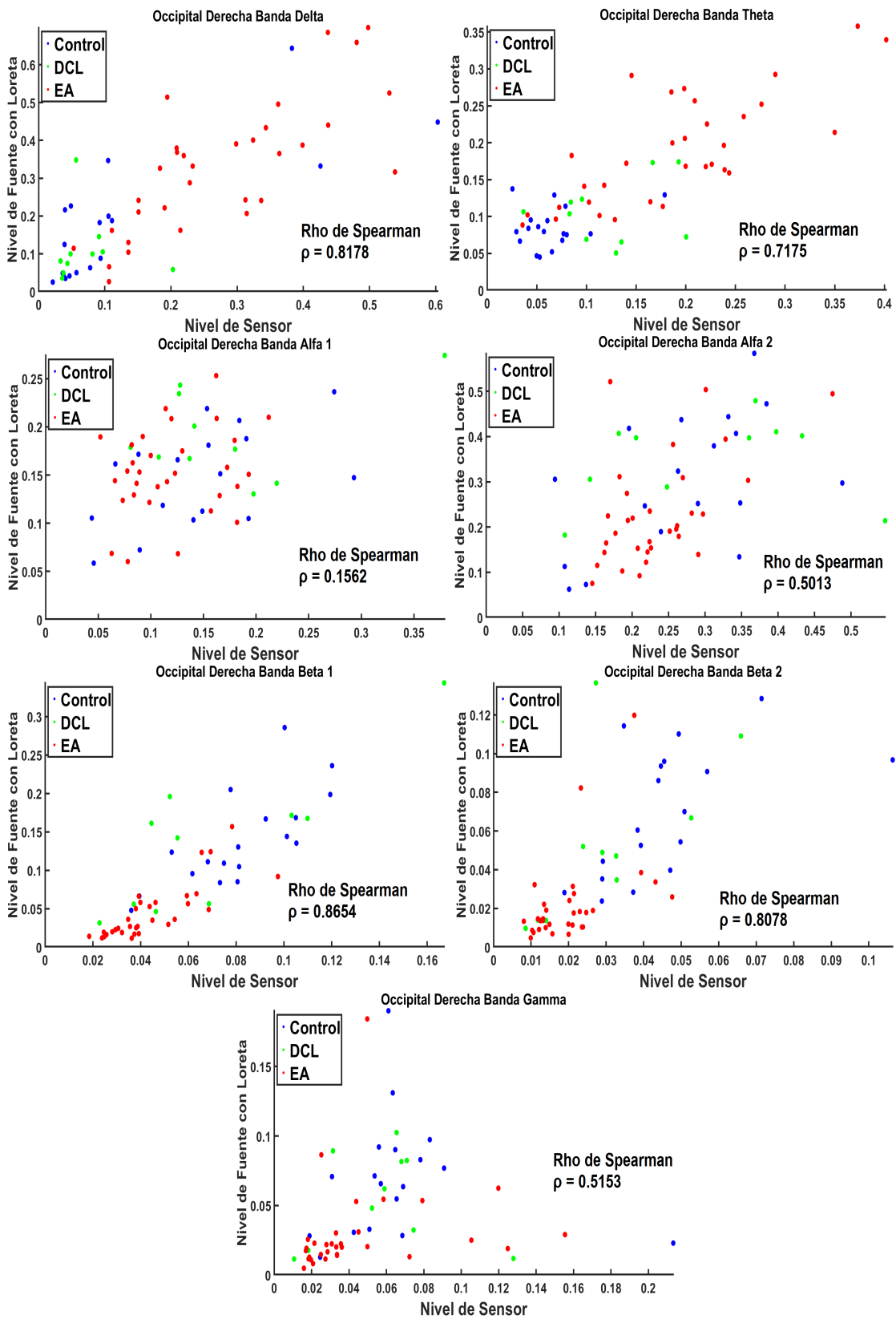




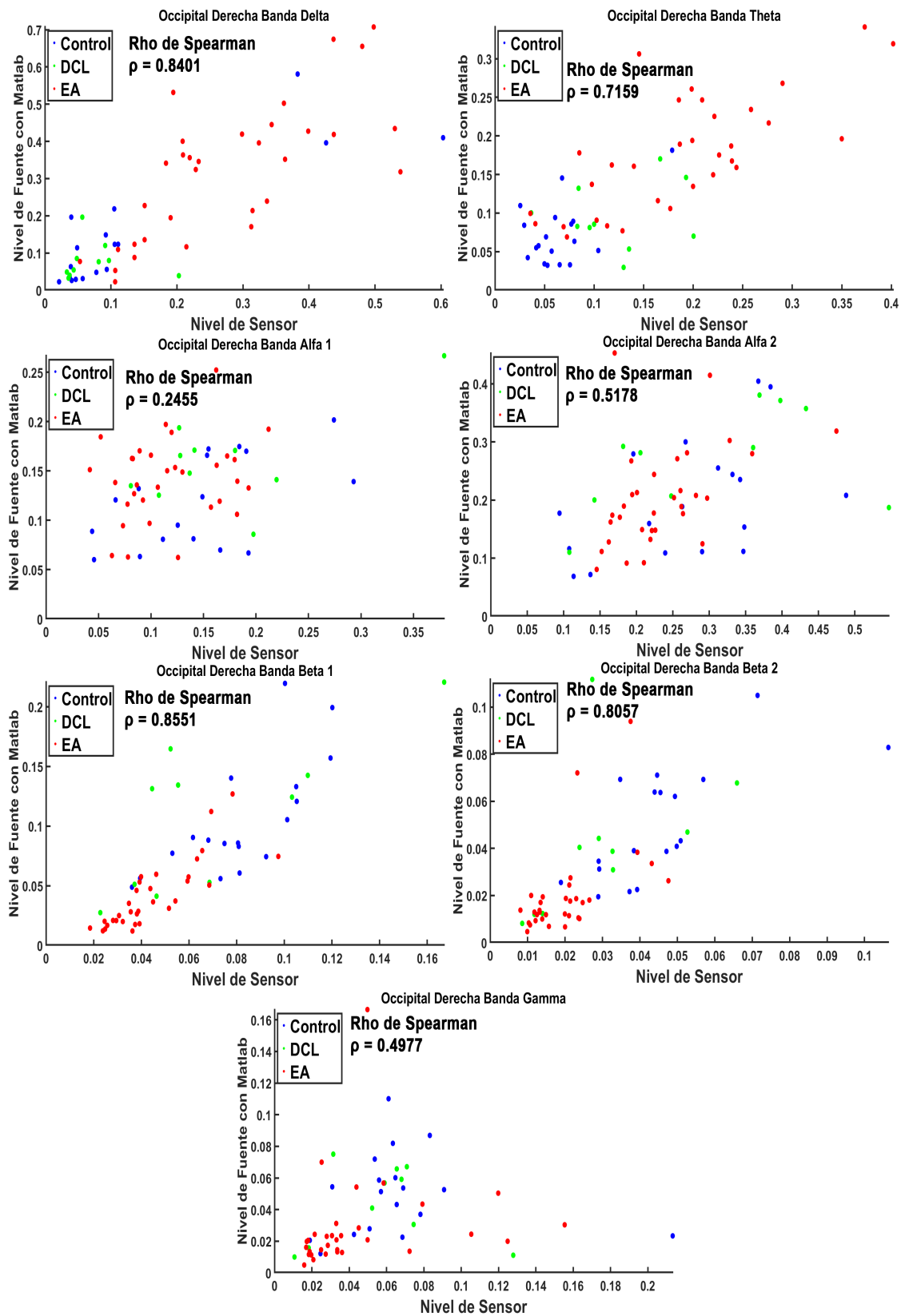
**Figura 6.22.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab<sup>®</sup> para la ROI Parietal Derecha con bandas adaptadas.



**Figura 6.23.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab<sup>®</sup> para la ROI Temporal Izquierda con bandas adaptadas.



**Figura 6.24.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con *LORETA Key* para la ROI Occipital Derecha con bandas adaptadas.



**Figura 6.25.** Diagramas de dispersión y coeficiente rho de Spearman a nivel de sensor y a nivel de fuente calculado con Matlab<sup>®</sup> para la ROI Occipital Derecha con bandas adaptadas.

# Capítulo 7

## Discusión y limitaciones

7.1. Introducción . . . . .	88
7.2. Potencia relativa por bandas y generación de ROI . . . . .	88
7.3. Parámetros espectrales . . . . .	90
7.4. Correlación entre nivel de sensor y nivel de fuente . . . . .	93
7.5. Limitaciones . . . . .	94

## 7.1. Introducción

La demencia debida a EA es una patología de carácter neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso central, produciendo alteraciones cognitivas, funcionales y de conducta (Cumplings, 2004). Por otra parte, el deterioro cognitivo leve presenta lesiones y/o alteraciones que no se corresponden a un envejecimiento normal, pero no cumplen con los criterios para ser declarada como demencia (Petersen, 2004). En este TFG se han estimado las RP de cada banda de frecuencia tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente para, acto seguido, medir su nivel de relación. Además, se han calculado diversos parámetros espectrales que permiten obtener una caracterización de la enfermedad con mayor precisión. Por último, se ha realizado una comparativa entre los resultados obtenidos en el presente trabajo con los resultados de otros estudios realizados previamente que también analizan la actividad eléctrica cerebral en esta patología. El objetivo fundamental de este TFG ha consistido en caracterizar los cambios que sufre dicha actividad eléctrica a medida que la demencia debida a EA avanza.

En la primera sección de este capítulo se analiza cómo caracterizar la actividad eléctrica cerebral tanto a nivel de sensor y a nivel de fuente, realizando el promedio de todos los sensores y fuentes y considerando la generación de ROI. En el segundo apartado, se analizan los resultados obtenidos con los parámetros espectrales y cómo pueden ser útiles para definir las nuevas bandas de frecuencia a partir de ellos. Por último, se analizan las diferencias estadísticas entre grupos a nivel de fuente y la relación que existe entre las RP a nivel de sensor y a nivel de fuente.

Los diferentes estudios empleados en la realización de esta discusión están resumidos en las tablas 7.1, 7.2 y 7.3.

## 7.2. Potencia relativa por bandas y generación de ROI

A la hora de caracterizar la demencia debida a EA a medida que esta avanza, se han evaluado las diferencias que surgen a nivel de sensor y a nivel de fuente entre diversos parámetros espectrales. Observando las figuras 6.2, 6.3 y 6.4, se puede apreciar una progresiva lentificación del espectro a medida que avanza la enfermedad (Babiloni et al., 2016, 2013b), disminuyendo la potencia en la banda alfa 2 e incrementándose en zeta y alfa 1 entre los sujetos de control y enfermos con DCL, para acabar disminuyendo la potencia en alfa 1 e incrementarse en delta y zeta en los enfermos con EA. Se observa una mayor desviación típica en los sujetos de control y enfermos con DCL que en los enfermos con EA. Esto puede deberse a la base de datos utilizada, en la cual cada grupo posee un número diferente de sujetos.

A la hora de estimar las ROI que se van a emplear, esta lentificación también está presente en todas ellas, tanto las localizadas en el hemisferio derecho como en el izquierdo, como puede observarse en las figuras 6.8, 6.9 y 6.10. En este caso, se aprecia en algunas bandas de frecuencia en cada ROI, entre el nivel de sensor y el nivel de fuente, una diferencia en los valores de la media y un valor de desviación típica elevado. Esto puede deberse, al igual que en la comparativa sin ROI, a las particularidades de la base de datos, así como a la diferencia entre el número de electrodos colocados en cada ROI y el número de fuentes cerebrales, ya que en algunas ROI solo se emplea un electrodo para registrar su actividad eléctrica. Algunos estudios han encontrado que al utilizar un mayor número de electrodos para estimar la activación cerebral a nivel de fuentes, se consigue una mayor precisión a la hora de obtener la actividad a nivel de fuentes cerebrales (Song et al., 2015).

Se ha estudiado en gran medida como afecta el avance de la EA a las RP de las señales cerebrales en el EEG a nivel de sensor. En el estudio realizado por Dauwels et al. (2011) se observó que tanto para los enfermos con DCL como para los enfermos de Alzheimer se producía una lentificación progresiva del espectro respecto a los sujetos de control. En la actividad eléctrica de los enfermos con EA tenía lugar un incremento de la potencia relativa en la banda zeta debido a la reducción de la misma en bandas de frecuencia superiores. Por otra parte, los enfermos con DCL sufrían, en menor medida, una lentificación del espectro con una reducción de la potencia relativa en la banda beta. Estos resultados se corresponden en gran medida con los obtenidos en el presente TFG, dado que para los enfermos con EA se aprecia dicha lentificación acompañada del incremento de la banda zeta. Por otra parte, en este TFG se dividió la banda beta en dos: beta 1 y beta 2. Por ello, en los enfermos con DCL se aprecia una reducción de la RP en la banda beta 2, pero no en beta 1, evidenciando que esta reducción corresponde a las frecuencias más altas de la banda beta. Otros estudios llevados a cabo, como los correspondientes a Labate et al. (2013), Morabito et al. (2013), Roh et al. (2011) y Ruiz-Gómez et al. (2018), también obtuvieron que, a medida que la EA avanza, se produce un traslado de manera progresiva de las oscilaciones cerebrales a frecuencias bajas. Además, se obtuvo que los enfermos con DCL ofrecían un paso intermedio entre los sujetos de control y los enfermos de Alzheimer, coincidiendo con lo obtenido en este TFG, tanto para las señales promediadas como para las ROI.

Si analizamos las potencias relativas a nivel de fuente, obtenemos que este parámetro es robusto frente al efecto de conducción de volumen, observándose una gran similitud entre los registros a nivel de sensor y a nivel de fuente. Por otro lado, estas señales a nivel de fuente muestran, al igual que a nivel de sensor, una progresiva lentificación de su espectro debido a las alteraciones que provoca la EA sobre las oscilaciones cerebrales. Se han llevado a cabo diversos estudios analizando la RP a nivel de fuentes cerebrales, como el realizado por Babiloni et al. (2013b). En este estudio se aplicó el método LORETA sobre las señales de EEG para así obtener las señales a nivel de fuente, tras lo cual se encontró que se produce una lentificación del espectro a nivel de fuente debido a la EA. Se encontró también que, para los sujetos de control, existía una mayor actividad de las bandas alfa 1 y alfa 2 en las ROI parietal y occipital, y alfa 1 en la ROI temporal en comparación con los enfermos con EA. Por otro lado, se encontró una mayor activación de la banda delta en las ROI central, parietal y occipital en los enfermos con EA que en los sujetos de control (Babiloni et al., 2013b). Teniendo en cuenta que las bandas de frecuencia empleadas en este estudio han sido obtenidas a partir del parámetros IAF, estos resultados son semejantes a los obtenidos en este TFG, salvo que en este trabajo la ROI frontal posee una mayor activación en las bandas alfa 1 y alfa 2 que en el estudio de Babiloni et al. (2013b). Estas diferencias encontradas pueden deberse a diversos factores, como el hecho de que en este TFG se ha empleado sLORETA en lugar de LORETA, al bajo número de sujetos existentes en la base de datos empleada en este trabajo y a los diferentes promediados aplicados para la obtención de las ROI. En el estudio realizado por Babiloni et al. (2016), se llevo a cabo un análisis muy similar al anterior, obteniendo una mayor activación en las bandas alfa 1 y alfa 2 en sujetos de control comparándolos con sujetos con EA, mientras que estos últimos mostraban una mayor activación en la banda delta. Los resultados de este estudio también se asemejan de los obtenidos en este TFG, pero se debe matizar que el método de localización de fuentes empleado en el caso del estudio de Babiloni et al. (2016) era LORETA y en el de este TFG es sLORETA, y debe tenerse en cuenta que el umbral de significación aplicado en el estudio era  $\alpha = 0.01$ , y en este trabajo es de  $\alpha = 0.05$ . En el artículo de Babiloni et al. (2014) se realiza el mismo análisis que en los estudios mencionados anteriormente, pero teniendo en cuenta en este caso a enfermos con DCL. Se obtuvo que los sujetos de control presentan una mayor activación en la banda alfa 1 que los enfermos con DCL y los enfermos con EA en las ROI parietal, occipital y temporal.

Por otro lado, también se obtuvo que los enfermos con EA presentan una mayor activación en la banda delta que los sujetos de control y los enfermos con DCL en las ROI central, frontal, parietal y temporal. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en este trabajo, pero en este TFG el valor de la potencia relativa del pico alfa de los enfermos con DCL es muy semejante al de los sujetos de control, lo cual puede ser debido al método de localización empleado y al número de sujetos de la base de datos. Estos estudios, de manera resumida, muestran el enlentecimiento que sufre esta actividad eléctrica cerebral, tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente, al comparar sujetos de control y enfermos con EA. En el caso de los enfermos con DCL, se observa una lentificación del espectro con respecto a los sujetos de control, pero no tan marcada, lo cual sugiere que el DCL se trata de un estado intermedio (Petersen, 2016). Este resultado se da también para todas las ROI. Por tanto, en este ámbito se pueden observar las similitudes entre estos artículos y el presente TFG.

Se ha podido observar en estos estudios analizados importantes cambios entre las bandas de frecuencia, en especial las bandas zeta y alfa. Estos cambios podrían utilizarse como posible biomarcador que sirva para caracterizar las alteraciones de la EA sobre la señal de EEG, como se ha realizado en otros estudios (Bian et al., 2014; Fahimi et al., 2017).

Por otro lado, tal y como se explicó en el Capítulo 3, otra alteración que la EA provoca sobre la actividad eléctrica cerebral es un síndrome de desconexión cortical (Delbeuck et al., 2003). Esto ha llevado a realizar estudios que investiguen qué clase de alteraciones provoca esta desconexión cortical. Se observó una reducción en la coherencia en frecuencias altas y un crecimiento de esta a bajas frecuencias (Musaeus et al., 2019), y cambios en diferentes parámetros de red relacionados con la teoría de grafos, como el coeficiente de agrupamiento, coeficientes de *Small World*, longitud característica del camino, etc. (Chen et al., 2019; Si et al., 2019). Por otro lado, se llevaron a cabo estudios de la conectividad entre diferentes regiones cerebrales. Algunos de estos estudios, como los que corresponden a Franciotti et al. (2019) y a Vecchio et al. (2017) observaron una reducción de la conectividad en la banda alfa, y un incremento de esta en la banda delta. Esto podría acompañar a la explicación de la lentificación de la señal de EEG a medida que la EA avanza como se ha visto en este TFG, ya que la aparición de grupos neuronales iguales en diferentes zonas aumenta la probabilidad de que estos se sincronicen.

### 7.3. Parámetros espectrales

Como se ha mencionado en el apartado anterior, la demencia debida a EA genera una serie de alteraciones en la actividad eléctrica cerebral (Cummings, 2004). Con el estudio realizado en este TFG, se ha obtenido que el espectro de la señal sufre una lentificación, es decir, se reduce la potencia relativa en altas frecuencias y se incrementa en bajas frecuencias (Babiloni et al., 2013b, 2016). Una mejor manera de observar esta lentificación es mediante el cálculo de los denominados parámetros espectrales. Estos parámetros proporcionan información relevante sobre el espectro, y según algunos estudios pueden ser útiles para una mejor caracterización de la EA en el EEG (Babiloni et al., 2018; Ruiz-Gómez et al., 2018).

En primer lugar, se calcularon los parámetros espectrales IAF, TF, MF y SE para las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente sin el uso de ROI. Los valores obtenidos para todos los grupos de sujetos tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente se pueden comprobar en la tabla 6.1. Analizando el parámetro de la IAF, se observa que este se ha reducido considerablemente con la aparición de la EA. Comparando a los sujetos de control y a los enfermos con DCL, este parámetro también ha disminuido, pero en menor proporción que en los enfermos con EA. Este hecho



ayuda a confirmar los resultados de la anterior sección, es decir, este parámetros también muestra la ralentización que sufre el espectro tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente. Con respecto al parámetro de la TF, comparando a los sujetos de control con los enfermos con EA, el valor de la TF se ve reducido. En el caso de los enfermos con DCL, esta reducción es muy leve, casi inapreciable. Por otro lado, la MF muestra también un decremento en su valor para los enfermos con EA respecto a los sujetos de control. Sin embargo, el valor correspondiente a los enfermos con DCL se muestra levemente mayor que el de los sujetos de control. Este efecto puede ser debido al número de sujetos de la base de datos. Por último, el valor de la SE para los sujetos con EA muestra un decremento respecto a los sujetos de control. Esto puede deberse a que durante el avance de la enfermedad de Alzheimer, la irregularidad de la señal se ve reducida. Sin embargo, para los sujetos con DCL, el valor es mayor. Esto puede deberse a los mecanismos de compensación que entran en juego al aparecer el deterioro cognitivo leve (Ashraf et al., 2015).

Al calcular las nuevas bandas de frecuencia, para los sujetos de control se aprecia una gran potencia en la banda alfa 2, reduciéndose esta potencia al aumentar la frecuencia. La banda alfa 1 muestra una potencia relativa también alta pero no tanto como alfa 2. Por último, la banda delta muestra desviación típica grande, posiblemente debido al número de sujetos de la base de datos. Para los enfermos con DCL, la banda alfa 2 muestra la misma potencia relativa, incrementándose en zeta y alfa 1, y reduciéndose en beta 1. Alfa 1 posee una mayor desviación típica, probablemente debido al bajo número de sujetos con DCL existentes en la base de datos. Por último, para los enfermos de Alzheimer, la potencia de alfa 2 se reduce, incrementándose la potencia de la banda zeta y delta. Comparando entre sujetos, se aprecia igualmente el enlentecimiento de la señal a medida que la EA progresa.

Por otro lado, se calcularon estos mismo parámetros para cada una de las ROI tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente. En el caso de la IAF y la TF ocurre lo mismo que en el caso de no hacer el cálculo con ROI, es decir, progresivamente estos parámetros van disminuyendo. Sin embargo, la MF es mayor para los enfermos con DCL que en los sujetos de control en las ROI frontal izquierda, central izquierda, central derecha, parietal derecha, temporal derecha, occipital izquierda y occipital derecha. Para las ROI frontal derecha, parietal izquierda y temporal izquierda la MF es menor en enfermos con DCL que en sujetos de control, posiblemente debido a las características de la base de datos. Sin embargo, para enfermos con EA la MF presenta una disminución con respecto a los dos grupos, como en el caso sin ROI. Por último, la SE presenta la misma tendencia que en el caso sin ROI, es decir, esta se mantiene igual o incluso tiene un valor mayor para enfermos con DCL en comparación con los sujetos de control. Sin embargo, esta medida decrece en los enfermos con EA, mostrando que la complejidad disminuye conforme la enfermedad progresa. Se han realizado estudios que calculan estos parámetros para tratar de obtener una información más detallada de cómo la enfermedad de Alzheimer altera la actividad eléctrica cerebral. Por una parte, el estudio realizado por Ruiz-Gómez et al. (2018) calculó los parámetros espectrales de la IAF, MF y SE para analizar el contenido espectral de las señales de EEG. Este estudio observó que los parámetros de la IAF y la MF tenían valores menores para los enfermos con EA en comparación con los sujetos de control y los enfermos con DCL. Por otro lado, se obtuvo en este estudio que el parámetro de la SE era menor para enfermos con EA, mostrando así un cambio en la distribución de la señal y una pérdida en la irregularidad de la PSD de la señal. Esto concuerda con los resultados obtenidos en este TFG, ya que se observa como estos parámetros ven reducido su valor con el progreso de la enfermedad. Por otra parte, existen otras medidas que poseen mayor precisión a la hora de estimar dicha irregularidad y la complejidad de la señal que la SE. Diversos estudios han llevado a cabo estas medidas. Por una parte, Al-Nuaimi et al. (2018) y Simons and Abásolo

(2017) realizan diferentes medidas de la complejidad de la señal, obteniendo que esta se reduce progresivamente para todas las frecuencias a medida que la enfermedad de Alzheimer avanza. Por otra parte, Chai et al. (2018) y Tzimourta et al. (2019) realizaron distintas medidas de la entropía, como la entropía muestral, entropía de permutación, entropía multiescala, etc. A través de estas medidas se observa que, con la aparición de la EA, estos valores decrecen. El parámetro de la SE obtenido en este TFG puede servir de complemento a estas medidas, para así obtener un posible biomarcador de la enfermedad de Alzheimer a través de las medidas de la irregularidad y de la complejidad de los registros, tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente.

Al obtener las nuevas bandas de frecuencia, para los sujetos de control se aprecia una gran semejanza entre las RP a nivel de fuente y a nivel de sensor. Sin embargo, en algunas ROI la media las RP correspondientes a la banda alfa 2 para el nivel de sensor y el nivel de fuente difieren levemente. Este efecto puede deberse a que cada sujeto posee sus propios valores de la IAF y de la TF, y estos, al aplicar el método sLORETA, pueden variar. El valor de la desviación típica tan elevado que se observa en la banda delta podría estar debido a lo mismo, a particularidades de cada uno de los sujetos de la base de datos. Para los enfermos con DCL, ambas señales se asemejan, mostrando alguna ligera diferencia entre el valor de la media en las potencias de la banda alfa 2, debido al motivo previamente mencionado. Por otro lado, la desviación típica de la banda delta, a excepción de las ROI central izquierda y central derecha, se ha reducido considerablemente. Cabe destacar que la potencia relativa de la banda alfa 2 se incrementa respecto a los sujetos de control. Esto puede ser debido a que la banda en la que se estima esta potencia comienza en la frecuencia de la IAF y acaba en 13 Hz, donde comienza la banda beta 1. Como el parámetro IAF muestra una reducción de su valor en el caso de los enfermos con DCL, la banda ocupa un ancho mayor, luego poseerá más potencia. Por último, para los enfermos con EA se muestra un incremento de la potencia en las bandas delta, zeta y alfa 1, mostrando así la lentificación que sufre el espectro. Por otra parte, el pico alfa que aparecía en la banda alfa 2 se sigue apreciando, pero con una reducción considerable de su potencia. En el estudio llevado a cabo por Babiloni et al. (2018) se calcularon los parámetros espectrales de la IAF y la TF para, posteriormente, estimar las nuevas bandas de frecuencia a partir de estos coeficientes y estudiar los cambios en las RP. Debido a ello, se obtuvo que estos dos parámetros sufren una reducción en los sujetos con EA respecto a los sujetos de control. Para la obtención de las nuevas bandas, se aplicó el método eLORETA para obtener las RP a nivel de fuentes cerebrales, obteniendo mayor potencia relativa en las bandas alfa 2 y alfa 3 de la ROI occipital y en alfa 2 de la ROI temporal para los sujetos de control con respecto a los sujetos con EA. Estos últimos, sin embargo, muestran mayor potencia en la banda delta de las ROI frontal y parietal. En el caso de este TFG, la banda alfa 2 corresponde a la banda alfa 3 del estudio analizado, y alfa 1 es la suma de las bandas alfa 1 y alfa 2. En nuestro caso, se obtiene mayor potencia en alfa 2 que en alfa 1, debido a que la banda alfa 2 de este TFG posee frecuencias desde la IAF hasta 13 Hz, y sin embargo, en el estudio analizado posee frecuencias entre la IAF y la IAF + 2 Hz. Por otro lado, el método aplicado para la localización de fuentes es distinto, en el caso de este trabajo es sLORETA, y en el artículo es eLORETA. Por último, las características de las bases de datos empleadas serán distintas, lo que también influye en la obtención de resultados.

Es por esto que los resultados de estos estudios concuerdan con los resultados del presente TFG, ya que muestran una lentificación del espectro, una reducción de los parámetros espectrales y una pérdida de irregularidad. Como se especifica anteriormente, sería conveniente utilizar otras medidas más precisas para la obtención de la irregularidad y la complejidad de la señal (Al-Nuaimi et al., 2018; Chai et al., 2018; Tzimourta et al., 2019).

## 7.4. Correlación entre nivel de sensor y nivel de fuente

Se pueden observar en las figuras 6.15 y 6.16 los diagramas de dispersión para cada banda de frecuencia con el coeficiente de correlación de Spearman calculado. En el primero de ellos, obtenido con *LORETA Key*, se obtiene una buena correlación en cada una de las bandas, siendo las bandas delta, alfa 1, beta 2 y gamma las que menor grado de correlación muestran, posiblemente debido, en las dos primeras, a la lentificación que sufre el espectro a medida que avanza la enfermedad. Por otro lado, beta 2 y gamma presentan menor correlación debido a que en la transmisión de ondas electromagnéticas en medios con pérdidas, las altas frecuencias se ven más afectadas por dichas pérdidas del medio (Maxwell, 1873). Sin embargo, al obtener las RP con Matlab<sup>®</sup>, se obtienen correlaciones superiores a  $\rho = 0.85$ , a excepción de la banda gamma, probablemente debido a las pérdidas del medio para altas frecuencias (Maxwell, 1873). Se obtienen, en este caso, mejores resultados calculando las RP en Matlab<sup>®</sup>.

Al calcular las bandas adaptadas con los parámetros IAF y TF, se obtienen, para ambos casos, correlaciones superiores a  $\rho = 0.8$ , luego este cambio, promediando todos los electrodos y todas las fuentes, presenta unos resultados de correlación elevados, independientemente del método utilizado. Esto puede verse en las figuras 6.17 y 6.18.

Posteriormente se realiza el mismo análisis de correlación a las señales para cada ROI. Las ROI frontal izquierda y frontal derecha presentan un coeficiente superior a 0.75 para todas las bandas, por lo que se ven poco afectadas por el efecto de conducción de volumen. Esto puede ser debido a que los electrodos frontopolares no se encuentran en zonas del cuero cabelludo. Por otro lado, las ROI temporal izquierda y temporal derecha difieren en la banda gamma, ya que la zona derecha muestra una correlación menor a 0.5, mientras que la izquierda muestra un coeficiente de correlación mayor de 0.7. Este hecho puede deberse a que estas zonas están alejadas entre sí, no están unidas fisiológicamente. Por último, el resto de ROI muestran una correlación similar. El hecho de que no sea una correlación muy elevada puede deberse al bajo número de electrodos que se emplearon para registrar el EEG.

Por último, se calcularon las nuevas bandas a partir de los parámetros de la IAF y la TF. En este sentido, todas las ROI muestran unos coeficientes de correlación elevados para todas las bandas, a excepción de alfa 1 y alfa 2. En el caso de alfa 1, esto puede ser debido a que cada sujeto posee propiedades espectrales totalmente distintas, además de que estos parámetros presentan diferencias entre grupos, ya que el valor de la IAF y de la TF en enfermos con EA es menor que en los otros grupos. Por otro lado, la banda de frecuencia alfa 2 comprende las frecuencias desde la IAF hasta 13 Hz. A medida que progresa la enfermedad, esta banda es cada vez mayor, con lo cual, las diferencias a la hora de estimar la potencia de cada grupo serán mayores.

Se han buscado diferentes estudios que realicen una comparación entre los parámetros calculados a nivel de sensor y a nivel de fuente. Sin embargo, estos apenas existen. Se encontró un estudio realizado por Lai et al. (2018) en el cual se obtienen las señales a nivel de fuente utilizando el método wMNE. Las conclusiones obtenidas explican que diferentes medidas de conectividad, tanto de amplitud como de fase, están correladas tanto a nivel de sensor como a nivel de fuente, pero dependiendo del parámetro de conectividad empleado, el resultado puede variar. Los resultados obtenidos en este TFG corresponden a una medida espectral de amplitud, la cual muestra también correlación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente. En este sentido, se puede asumir los parámetros calculados presentan una fuerte robustez frente a la influencia del efecto de

conducción de volumen.

## 7.5. Limitaciones

Mientras se analizaban los resultados obtenidos, se han encontrado algunas limitaciones y/o aspectos mejorables. En primer lugar, el método de localización de fuentes empleado, sLORETA, posee una baja resolución espacial. Aunque se han agrupado las fuentes por ROI, teniendo en cuenta además la lateralidad de las mismas, sería conveniente utilizar otros métodos de localización de fuentes como para complementar el estudio.

Por otra parte, el número de sujetos empleados en el estudio es relativamente bajo, teniendo 18 sujetos de control, 10 enfermos con DCL y 32 enfermos con EA. Esto limita la potencia estadística de los resultados, por lo que una buena opción sería incrementar el número de sujetos en la base de datos e igualar el número de sujetos en cada grupo. Asimismo, sería interesante incorporar datos longitudinales de seguimiento para los enfermos con DCL. Esto podría ser útil para caracterizar los patrones neurofisiológicos asociados a los enfermos con DCL que desarrollan una demencia por EA y a aquellos que permanecen estables en la condición de DCL.

Por último, sería conveniente aplicar otros parámetros espectrales y no lineales que permitieran avanzar en la identificación de posibles marcadores de la enfermedad.

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Babiloni et al., 2013b)	123 (35 controles, 88 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	Los pacientes con EA poseen una mayor potencia en la banda delta y menor potencia en la banda alfa a nivel de fuentes. A medida que progresa la enfermedad, este efecto se acentúa. Por último, los generadores de las zonas parietal y occipital se desplazan a las zonas frontal y central.
(Babiloni et al., 2014)	149 (45 controles, 54 pacientes con DCL, 50 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	A nivel de fuente, los pacientes con EA poseen menor potencia en la banda alfa. Al comparar los resultados de los sujetos con DCL en dos instantes de tiempo separados por 1 año, se observó que la potencia de la banda alfa decrece conforme la enfermedad avanza.
(Babiloni et al., 2016)	59 (40 controles, 19 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa con el método LORE-TA	Se obtiene una mayor activación en las bandas alfa 1 y alfa 2 en los sujetos de control y una mayor activación en la banda delta en los pacientes con EA.
(Babiloni et al., 2018)	83 (30 controles, 30 pacientes con DCL por EA, 23 pacientes con DCL por demencia con cuerpos de Lewy (DLB))	Medida de la potencia relativa y parámetros espectrales	A medida que la enfermedad progresa, los parámetros IAF y TF se ven reducidos. Por otro lado, la potencia en la banda alfa se ve reducida por el progreso de la enfermedad. Por último, la banda delta en las zonas frontal, parietal y temporal se ve incrementada.
(Dauwels et al., 2011)	Dos bases de datos. 1ª) 81 (56 controles, 25 pacientes con DCL). 2ª) 41 (24 controles, 17 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, la potencia en las bandas alfa y beta se reduce, y se incrementa en las bandas delta y theta.
(Roh et al., 2011)	118 (39 controles, 38 pacientes con DCL, 41 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	Con la aparición de la enfermedad, la potencia de las bandas delta y zeta se ve incrementada en detrimento de la potencia de las bandas alfa y beta, que disminuye.
(Ruiz-Gómez et al., 2018)	111 (37 controles, 37 pacientes con DCL, 37 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa y parámetros espectrales	Se observó un incremento de la potencia en bandas de frecuencia baja y una menor en bandas de frecuencia altas conforme la enfermedad progresa. Por otro lado, los parámetros IAF y TF disminuyen a medida que la enfermedad avanza.

Tabla 7.1. Estudios analizados en la discusión (I)

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Morabito et al., 2013)	12 (4 controles, 4 pacientes con DCL, 4 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	Comparando las potencias relativas de cada banda para cada grupo de sujetos, se observa que la potencia en las bandas de alta frecuencia se reduce, y la de bajas frecuencias se incrementa con la aparición de la EA, mostrando al DCL como una fase intermedia entre los sujetos de control y los pacientes con EA.
(Fahimi et al., 2017)	100 (50 controles, 50 pacientes con EA)	Medida de la potencia relativa	Se obtiene el ratio de potencia zeta/alfa, observando que este es significativamente mayor en pacientes con EA.
(Bian et al., 2014)	28 (12 controles, 16 pacientes con DCL, ambos con diabetes tipo 2)	Medida de la potencia relativa	Se obtiene el ratio de potencia zeta/alfa, observando que en las regiones frontal y temporal izquierda es mayor este ratio para los pacientes con DCL.
(Chen et al., 2019)	84 (22 controles, 22 pacientes con EA, 22 pacientes con LWD, 18 pacientes con Parkinson (PDD))	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la PET	A medida que progresa la EA, los valores de los coeficientes de <i>Small World</i> se reducen. A su vez, los nodos <i>hub</i> se redistribuyen, apareciendo en mayor cantidad de estos en el hemisferio derecho.
(Si et al., 2019)	147 (62 controles, 45 pacientes con DCL, 40 pacientes con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad	Los coeficientes de agrupamiento, eficiencia local, eficiencia global y transitividad disminuyen con el avance de la enfermedad, mientras que la longitud de la ruta característica y la modularidad se incrementan.
(Musaeus et al., 2019)	82 (38 controles, 27 pacientes con DCL, 17 pacientes con EA)	Medida de la conectividad y de la coherencia	Se encontró un incremento de la coherencia en las bandas de frecuencia bajas a medida que avanza la enfermedad, probablemente debido a una atrofia en el hipocampo y una degeneración en las estructuras subcorticales.
(Franciotti et al., 2019)	125 (42 controles, 42 pacientes con DCL, 41 pacientes con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad	Debido a las alteraciones de los parámetros de la teoría de grafos, la conectividad disminuye a medida que avanza la EA.

Tabla 7.2. Estudios analizados en la discusión (II)

ESTUDIO	SUJETOS	TÉCNICAS	RESULTADOS
(Labate et al., 2013)	Tres grupos (controles, pacientes con DCL, pacientes con EA)	Medidas de la complejidad y de la entropía	A partir de las medidas de la entropía multiescala de permutación, entropía muestral en multiescala y la complejidad de Lempel-Ziv multiescala, se comprueba el progresivo enlentecimiento del espectro de la señal.
(Vecchio et al., 2017)	144 (34 controles, 110 pacientes con EA)	Medida de parámetros de la teoría de grafos y de la conectividad con MRI	Los sujetos de control presentan un mayor valor de los parámetros de <i>Small World</i> . Por otro lado, se observó una correlación entre una menor conectividad y daños en el hipocampo a medida que avanza la enfermedad.
(Simons and Abásolo, 2017)	22 (11 controles, 11 pacientes con EA)	Medida de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias	Con el avance de la enfermedad, el valor de la complejidad de Lempel-Ziv basada en distancias se ve reducido.
(Tzamourta et al., 2019)	24 (10 controles, 14 pacientes con EA)	Obtención de medidas de entropía	La entropía muestral, entropía de permutación, entropía aproximada, entropía de Shannon y entropía multiescala muestran una fuerte correlación con la puntuación del MMSE con la aparición de la EA.
(Al-Nuaimi et al., 2018)	Dos bases de datos. 1ª) 11 (8 controles, 3 pacientes con EA). 2ª) 41 (24 controles, 17 pacientes con EA)	Medidas de la complejidad	La entropía de Tsallis, la dimensión fractal de Higuchi y la complejidad de Lempel-Ziv cambia entre los sujetos de control y los pacientes con EA para todas las bandas de frecuencia.
(Chai et al., 2018)	28 (10 controles, 8 pacientes con DCL, 10 pacientes con EA)	Medidas de la entropía	La entropía multiescala posee un mayor valor en los pacientes con DCL que en controles, y mayor en pacientes con EA que en pacientes con DCL.

Tabla 7.3. Estudios analizados en la discusión (III)

## Capítulo 8

# Conclusiones y líneas futuras

8.1. Cumplimiento de los objetivos del trabajo fin de grado . . . . .	99
8.2. Conclusiones . . . . .	99
8.3. Líneas futuras . . . . .	100



## 8.1. Cumplimiento de los objetivos del trabajo fin de grado

Para la elaboración de este TFG, se ha utilizado el método sLORETA para realizar una reconstrucción de las señales a nivel de fuente a partir de la actividad eléctrica registrada con EEG. Con ello, se ha conseguido caracterizar el progreso de la demencia debida a EA, observando las alteraciones que esta provoca en dicha actividad eléctrica. En el Capítulo 1 se enumeraron una serie de objetivos a cumplir para llevar a cabo este trabajo. Es por ello que se va a evaluar el cumplimiento de estos:

- i. Se han leído diferentes artículos, libros y Tesis Doctorales relacionados con la localización de fuentes y la demencia debida a la EA. De este modo se han conocido diferentes métodos de localización de fuentes, para así seleccionar el que mejor se adaptaba a la elaboración de este trabajo.
- ii. Se ha trabajado con el software *LORETA Key* para adquirir suficiente destreza con el fin de poder aplicar el método sLORETA. También se ha trabajado con la herramienta Matlab<sup>®</sup> para poder realizar los algoritmos adicionales de este estudio.
- iii. Las señales de EEG proporcionadas han sido procesadas para poder obtener las señales a nivel de fuente empleando el método sLORETA.
- iv. Se ha realizado comparaciones a los parámetros calculados a nivel de sensor y a nivel de fuente, así como el cálculo de diversos parámetros que ayudaron a caracterizar las alteraciones de la EA sobre la actividad eléctrica cerebral.
- v. Se han realizado un análisis estadístico a las señales para cuantificar el nivel de relación de éstas, así como qué bandas de frecuencia mostraban mayores diferencias.
- vi. Se han analizado los resultados obtenidos y se han comparado con otros estudios realizados para comprobar la coherencia de esos resultados.
- vii. Una vez discutidos los resultados de este TFG, se presentan una serie de conclusiones y limitaciones de este estudio, así como posibles líneas de investigación posteriores.

## 8.2. Conclusiones

Tras analizar los resultados obtenidos, se van a describir a continuación las conclusiones que se han obtenido. Estas son las siguientes:

1. Los valores de RP obtenidos para los grupos analizados, sugieren una lentificación progresiva del espectro a medida que avanza la enfermedad. Asimismo, los resultados obtenidos apoyan la idea de que el deterioro cognitivo leve es una fase anterior a la enfermedad de Alzheimer
2. Al hacer una división por ROI, la lentificación del espectro se cumple para cada una de ellas, tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo. Este resultado sugiere que la lentificación que se produce es general, si bien no es igual de pronunciada en todas las ROI.
3. Al calcular los parámetros espectrales: IAF, TF, MF y SE, se obtiene que su valor se reduce con la progresión de la demencia debida a EA. Esta reducción en la IAF, TF y MF concuerda con la lentificación del espectro que se ha comentado con anterioridad, mientras que la reducción de la SE muestra una pérdida de irregularidad en el espectro de las señales.

4. Al calcular las nuevas bandas de frecuencia a partir de la IAF y la TF, se observa cómo la potencia del pico alfa disminuye con la progresión de la enfermedad y como este enlentece su frecuencia. Se concluye que, gracias al cálculo de las nuevas bandas de frecuencia, se observa de una manera más clara la lentificación progresiva del espectro a medida que avanza la EA.
5. Al estimar la correlación entre el nivel de sensor y el nivel de fuente, se obtiene que existe un grado de correlación elevado, concluyendo que los parámetros calculados son robustos frente al efecto de conducción de volumen.

Gracias a la elaboración de este Trabajo Fin de Grado, se ha aumentado el nivel de conocimiento sobre la localización de fuentes aplicada al EEG para la investigación de la enfermedad de Alzheimer.

### 8.3. Líneas futuras

Los resultados obtenidos en este TFG son comparables, en términos de tamaño muestral de la base de datos, a los obtenidos por otros equipos de investigación (Babiloni et al., 2016, 2018; Brueggen et al., 2017). No obstante, es necesario ampliarlos continuando la investigación realizando nuevas pruebas y solucionando algunas de las limitaciones encontradas. Por una parte, sería conveniente incrementar la base de datos, equilibrando los distintos grupos de estudio para que cada uno tenga el mismo número de sujetos. Este hecho ya se está realizando bajo el amparo del proyecto INTERREG POCTEP Ref: 0378\_AD\_EEGWA\_2.P. Por otro lado, diferenciar entre sujetos con EA leve, moderada o severa sería otra buena opción para caracterizar de una manera más precisa el enlentecimiento espectral. Por último, sería interesante añadir registros longitudinales, es decir, registros de sujetos realizados en un instante de tiempo y repetidos en un instante de tiempo posterior, por ejemplo 1 año. Esto es una buena manera de caracterizar el deterioro cognitivo leve, ya que permitiría observar si un enfermo con DCL acaba desarrollando EA o, por el contrario, permanece en el mismo estado.

En segundo lugar, se puede estudiar el uso de diferentes parámetros espectrales y no-lineales para obtener nuevos biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Como se ha visto en la discusión del capítulo 7, algunos estudios han llevado a cabo análisis sobre el uso del ratio zeta/alfa como posible marcador (Bian et al., 2014; Fahimi et al., 2017), pero pueden idearse otros que muestren resultados positivos. Por otro lado, sería interesante aplicar de otros parámetros que permitan una mejor medida de la regularidad y/o complejidad de las señales, ya sean temporales, espectrales y/o de conectividad para así lograr una mejor caracterización de las alteraciones que produce la EA en la actividad eléctrica cerebral.

Por último, otra línea de investigación interesante sería la implementación de otros métodos de localización de fuentes para poder comparar los resultados obtenidos y que se sirvan de complemento entre ellos.

# Glosario de siglas y acrónimos

<b>A<math>\beta</math>:</b>	Proteína Beta-Amiloide
<b>BEM:</b>	<i>Boundary Element Method</i>
<b>DCL:</b>	Deterioro Cognitivo Leve
<b>DICS:</b>	<i>Dynamic Imaging of Coherent Sources</i>
<b>DMN:</b>	<i>Default Mode Network</i>
<b>DMPC:</b>	Cortex Prefrontal Dorsomedial ( <i>Dorsal Medial Prefrontal Cortex</i> )
<b>EA:</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>ECD:</b>	<i>Equivalent Current Dipole</i>
<b>EEG:</b>	Electroencefalografía
<b>FEM:</b>	<i>Finite Element Method</i>
<b>FFT:</b>	Transformada Rápida de Fourier ( <i>Fast Fourier Transform</i> )
<b>FOUSS:</b>	<i>Focal Undetermined System Solution</i>
<b>IAF:</b>	Frecuencia Alfa Individual ( <i>Individual Alpha Frequency</i> )
<b>LCMV:</b>	<i>Linearly Constrained Minimum Variance</i>
<b>LD:</b>	<i>Linear Distributed</i>
<b>LFM:</b>	<i>Lead Field Matrix</i>
<b>MEG:</b>	Magnetoencefalografía
<b>MF:</b>	Frecuencia Mediana ( <i>Median Frequency</i> )
<b>MMSE:</b>	<i>Mini - Mental State Examination</i>
<b>MNE:</b>	<i>Minimum Norm Estimation</i>
<b>MRI:</b>	Imagen por Resonancia Magnética ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MUSIC:</b>	<i>Multiple Signal Classification</i>
<b>NIA-AA:</b>	<i>National Institute on Aging - Alzheimer's Association</i>
<b>NINCDS-ADRDA:</b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
<b>PET:</b>	Tomografía por Emisión de Positrones ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>POCTEP:</b>	Programa Operativo de Cooperación Transfronteriza España-Portugal
<b>PSD:</b>	Densidad Espectral de Potencia ( <i>Power Spectral Density</i> )

<b>RP:</b>	Potencia Relativa ( <i>Relative Power</i> )
<b>SE:</b>	Entropía Espectral ( <i>Spectral Entropy</i> )
<b>sLORETA:</b>	<i>Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>
<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNP:</b>	Sistema Nervioso Periférico
<b>SPECT:</b>	Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único ( <i>Single Photon Emission Computer Tomography</i> )
<b>TF:</b>	Frecuencia de Transición ( <i>Transition Frequency</i> )
<b>TFG:</b>	Trabajo Fin de Grado
<b>VMPC:</b>	Cortex Prefrontal Ventromedial ( <i>Ventral Medial Prefrontal Cortex</i> )

# Bibliografia

- Al-Nuaimi, A. H. H., Jammeh, E., Sun, L., and Ifeachor, E. (2018). Complexity Measures for Quantifying Changes in Electroencephalogram in Alzheimer's Disease. *Complexity*, 2018(1):1–12.
- Ashford, J. W. (2019). Treatment of Alzheimer's Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3):923–930.
- Ashraf, A., Fan, Z., Brooks, D. J., and Edison, P. (2015). Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42:447–458.
- Babiloni, C., Carducci, F., Lizio, R., Vecchio, F., Baglieri, A., Bernardini, S., Cavedo, E., Bozzao, A., Buttinelli, C., Esposito, F., Giubilei, F., Guizzaro, A., Marino, S., Montella, P., Quattrocchi, C. C., Redolfi, A., Soricelli, A., Tedeschi, G., Ferri, R., Rossi-Fedele, G., Ursini, F., Scrascia, F., Vernieri, F., Pedersen, T. J., Hardemark, H. G., Rossini, P. M., and Frisoni, G. B. (2013a). Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 34(6):1427–1446.
- Babiloni, C., Del Percio, C., Caroli, A., Salvatore, E., Nicolai, E., Marzano, N., Lizio, R., Cavedo, E., Landau, S., Chen, K., Jagust, W., Reiman, E., Tedeschi, G., Montella, P., De Stefano, M., Gesualdo, L., Frisoni, G. B., and Soricelli, A. (2016). Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study. *Neurobiology of Aging*, 48:122–134.
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Soricelli, A., Salvatore, E., Ferri, R., Bonforte, C., Tedeschi, G., Montella, P., Baglieri, A., Rodriguez, G., Famà, F., Nobili, F., Vernieri, F., Ursini, F., Mundi, C., Frisoni, G. B., and Rossini, P. M. (2014). Cortical sources of resting state electroencephalographic alpha rhythms deteriorate across time in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 35(1):130–142.
- Babiloni, C., Hanoğlu, L., Yener, G., Lopez, S., Emek-Savaş, D. D., Pievani, M., Vacca, L., Buttinelli, C., D'Antonio, F., Garn, H., Başar, E., Gschwandtner, U., Stocchi, F., Ferri, R., Nobili, F., Noce, G., Stirpe, P., Triggiani, A. I., Aarsland, D., De Pandis, M. F., Onofrij, M., Fuhr, P., Soricelli, A., Frisoni, G. B., Fraioli, L., Giubilei, F., Lizio, R., Orzi, F., Del Percio, C., Famà, F., Catania, V., De Lena, C., Bonanni, L., Arnaldi, D., Pascarelli, M. T., Franciotti, R., Güntekin, B., Taylor, J. P., and Ransmayr, G. (2018). Abnormalities of Resting State Cortical EEG Rhythms in Subjects with Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's and Lewy Body Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(1):247–268.
- Babiloni, C., Lizio, R., Del Percio, C., Marzano, N., Soricelli, A., Salvatore, E., Ferri, R., Cosentino, F. I., Tedeschi, G., Montella, P., Marino, S., De Salvo, S., Rodriguez, G., Nobili, F.,

- Vernieri, F., Ursini, F., Mundi, C., Richardson, J. C., Frisoni, G. B., and Rossini, P. M. (2013b). Cortical sources of resting state EEG rhythms are sensitive to the progression of early stage Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(4):1015–1035.
- Babiloni, C., Pizzella, V., Gratta, C. D., Ferretti, A., and Romani, G. L. (2009). Chapter 5 Fundamentals of Electroencefalography, Magnetoencefalography, and Functional Magnetic Resonance Imaging. In *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.
- Bachiller, A. (2012). Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Master's thesis, Universidad de Valladolid.
- Bartlett, M. S. (1937). Properties of Sufficiency and Statistical Tests. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A - Mathematical and Physical Sciences*, 160:268–282.
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., and Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia*, 11(6):718–726.
- Bian, Z., Li, Q., Wang, L., Lu, C., Yin, S., and Li, X. (2014). Relative power and coherence of EEG series are related to amnesic mild cognitive impairment in diabetes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6:1–9.
- Blenkman, A. (2012). *Localización de fuentes de actividad cerebral*. PhD thesis, Universidad Nacional de La Plata.
- Blennow, K., Leon, M. J. D., and Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368:387–403.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., and Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease : Past , Present , and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9–10):818–831.
- Bourgeois, J. and Minker, W. (2009). *Time-domain beamforming and blind source separation: Speech input in the car environment*. Springer Science+Business Media.
- Bronzino, J. D. (2006). *The Biomedical Engineering Book. Medical Devices and Systems*. CRC Press.
- Brueggen, K., Fiala, C., Berger, C., Ochmann, S., Babiloni, C., and Teipel, S. J. (2017). Early changes in alpha band power and DMN BOLD activity in Alzheimer's disease: A simultaneous resting state EEG-fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(319):1–9.
- Carr, J. J. and Brown, J. M. (2001). *Introduction to Biomedical Equipment Technology*. Prentice Hall.
- Chai, X., Weng, X., Zhang, Z., Lu, Y., Liu, G., and Niu, H. (2018). *WC 2003-World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Springer Singapore.
- Chen, D., Jiang, J., Lu, J., Wu, P., Zhang, H., Zuo, C., and Shi, K. (2019). Brain Network and Abnormal Hemispheric Asymmetry Analyses to Explore the Marginal Differences in Glucose Metabolic Distributions Among Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease Dementia, and Lewy Body Dementia. *Frontiers in Neurology*, 10:1–13.

- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., and Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9:1–22.
- Cohen, A. (2006). Biomedical Signals: Origin and Dynamic Characteristics; Frequency-Domain Analysis. In *The Biomedical Engineering Handbook. Medical Devices and Systems*. CRC Press.
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1(3):98–101.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice*. Massachusetts Institute of Technology.
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4):208–218.
- Cummings, J. L. (2004). Alzheimer’s Disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(1):56–67.
- Cummings, J. L., Vinters, H., and Felix, J. (2004). *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Atlas Medical Publishing.
- Dauwels, J., Srinivasan, K., Reddy, M. R., Musha, T., Latchoumane, C., Jeong, J., Cichocki, A., Ramasubba Reddy, M., Musha, T., Vialatte, F. B., Latchoumane, C., Jeong, J., and Cichocki, A. (2011). Slowing and loss of complexity in Alzheimer’s EEG: Two sides of the same coin? *International Journal of Alzheimer’s Disease*, 2011:1–10.
- De Munck, J. C. (1992). A Linear Discretization of the Volume Conductor Boundary Integral Equation Using Analytically Integrated Elements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(9):986–990.
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., and Collette, F. (2003). Alzheimer’s Disease as a Disconnection Syndrome? *Neuropsychology Review*, 13(2):79–92.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., Habert, M. O., Holtzman, D. M., Kivipelto, M., Lista, S., Molinuevo, J. L., O’Bryant, S. E., Rabinovici, G. D., Rowe, C., Salloway, S., Schneider, L. S., Sperling, R., Teichmann, M., Carrillo, M. C., Cummings, J., and Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer’s Disease: Definition, Natural History, and Diagnostic Criteria. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 12(3):292–323.
- Escalona, D. I. (2014). *Evaluación Estadística de la Localización de Fuentes Neuroeléctricas con Electroencefalografía Usando Metaheurísticas*. PhD thesis, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
- Fahimi, G., Tabatabaei, S. M., Fahimi, E., and Rajebi, H. (2017). Index of theta/alpha ratio of the quantitative electroencephalogram in Alzheimer’s disease: A case-control study. *Acta Medica Iranica*, 55(8):502–506.

- Franciotti, R., Falasca, N. W., Arnaldi, D., Famà, F., Babiloni, C., Onofrj, M., Nobili, F. M., and Bonanni, L. (2019). Cortical Network Topology in Prodromal and Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease: Graph Theory Applied to Resting State EEG. *Brain Topography*, 32(1):127–141.
- Gaho, A. A., Hyder, S., Ali, M., and Shafiq, M. (2018). EEG Signals based Brain Source Localization Approaches. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 9(9):253–261.
- Gaugler, J., James, B., Johnson, T., Scholz, K., and Weuve, J. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 11(4):332–384.
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J., and Kanner, A. M. (2002). *Manual de Electroencefalografía*. McGraw-Hill/ Interamericana de España.
- Gorodnitsky, I. F., George, J. S., and Rao, B. D. (1995). Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4):231–251.
- Guevara Pérez, M., Hernández González, M., and Sanz Martín, A. (2010). *Programas Computacionales para Análisis de Señales Bioeléctricas y Evaluación Cognoscitiva*. PhD thesis, Universidad de Guadalajara.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., and Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7):4259–4264.
- Hämäläinen, M. S. and Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting Magnetic Fields of the Brain: Minimum Norm Estimates. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 32:35–42.
- Heck, D. and Sultan, F. (2002). Cerebellar structure and function: Making sense of parallel fibers. *Human Movement Science*, 21(3):99–109.
- Hincapié, A. S., Kujala, J., Mattout, J., Pascarella, A., Daligault, S., Delpuech, C., Mery, D., Cosmelli, D., and Jerbi, K. (2017). The impact of MEG source reconstruction method on source-space connectivity estimation: A comparison between minimum-norm solution and beamforming. *NeuroImage*, 156:29–42.
- Hormuzdi, S. G., Filippov, M. A., Mitropoulou, G., Monyer, H., and Bruzzone, R. (2004). Electrical synapses: A dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1662(1–2):113–137.
- Huang, Y., Parra, L. C., and Haufe, S. (2015). The New York Head—A precise standardized volume conductor model for EEG source localization and tES targeting. *NeuroImage*, 140:150–162.
- Hussain, L., Aziz, W., Saeed, S., Idris, A., Awan, I. A., Shah, S. A., Nadeem, M. S. A., and Rathore, S. (2018). Spatial Wavelet-Based coherence and coupling in EEG signals with eye open and closed during resting state. *IEEE Access*, 6:37003–37022.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, 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., and Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14:535–562.
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., Faye, I., and Begum, T. (2014). A survey of methods used for source localization using EEG signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, 11(1):42–52.
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7):1490–1505.
- Katzman, R. (1996). Current Research on Alzheimer's Disease in a Historical Perspective. In *Alzheimer's Disease: Cause(s), Diagnosis, Treatment, and Care*. CRC Press.
- Kavanagh, R. N., Darcey, T. M., Lehmann, D., and Fender, D. H. (1978). Evaluation of Methods for Three-Dimensional Localization of Electrical Sources in the Human Brain. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-25(5):421–429.
- Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Benninghoff, J., Wagner, M., Bokde, A. L., Hampel, H., Coates, U., Reiser, M., and Meindl, T. (2012). Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(3):466–478.
- Kumar, A., Singh, A., and Ekavali (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacological Reports*, 67(2):195–203.
- Labate, D., Foresta, F. L., Morabito, G., Palamara, I., and Morabito, F. C. (2013). Entropic measures of EEG complexity in alzheimer's disease through a multivariate multiscale approach. *IEEE Sensors Journal*, 13(9):3284–3292.
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., and Fraschini, M. (2018). A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Scientific Reports*, 8(1):1–8.
- Lalancette, M., Quraan, M., and Cheyne, D. (2011). Evaluation of multiple-sphere head models for MEG source localization. *Physics in Medicine and Biology*, 56(17):5621–5635.
- Lilliefors, H. W. (1967). On the kolmogorov-smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62(318):399–402.
- Mäkelä, N., Stenroos, M., Sarvas, J., and Ilmoniemi, R. J. (2018). Truncated RAP-MUSIC (TRAP-MUSIC) for MEG and EEG source localization. *NeuroImage*, 167:73–83.
- Manolakis, D. G., Ingle, V. K., and Kogon, S. M. (2005). *Statistical and Adaptive Signal Processing*. Artech House, Inc.
- Martí, J. (1988). Medidas en el Sistema Nervioso y Muscular. In *Introducción a la Bioingeniería*. Marcombo Boixareu.
- Maxwell, J. C. (1873). *A Treatise on Electricity and Magnetism*. Clarendon Press.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. (1984). Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7):939–944.
- Miraglia, F., Vecchio, F., and Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317:292–300.

- Montes-Restrepo, V., Van Mierlo, P., Strobbe, G., Staelens, S., Vandenberghe, S., and Hallez, H. (2014). Influence of skull modeling approaches on EEG source localization. *Brain Topography*, 27(1):95–111.
- Morabito, F. C., Labate, D., Bramanti, A., Foresta, F. L., Morabito, G., Palamara, I., and Szu, H. H. (2013). Enhanced compressibility of EEG signal in alzheimer’s disease patients. *IEEE Sensors Journal*, 13(9):3255–3262.
- Mosher, J. and Leahy, R. (1999). Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2):1–5.
- Mosher, J. C. and Leahy, R. M. (1998). Recursive MUSIC: A framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(11):1342–1354.
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., and Høgh, P. (2019). Altered Low-Frequency EEG Connectivity in Mild Cognitive Impairment as a Sign of Clinical Progression. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 68(3):947–960.
- Nayroles, B., Touzot, G., and Villon, P. (1992). Generalizing the finite element method: Diffuse approximation and diffuse elements. *Computational Mechanics*, 10(5):307–318.
- Nimmy John, T., D. Puthankattil, S., and Menon, R. (2018). Analysis of long range dependence in the EEG signals of Alzheimer patients. *Cognitive Neurodynamics*, 12(2):183–199.
- Noback, C., Strominger, N., and Demarest, R. (1993). *El Sistema Nervioso: Introducción y Repaso*. México: Interamericana-McGraw-Hil.
- Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J., and Ruggiero, D. A. (2005). *The Human Nervous System: Structure and Function*. Humana Press.
- Ojeda, J. L. and Icardo, J. M. (2004). *Neuroanatomía Humana. Aspectos Clínicos y Funcionales*. Masson.
- Palacios, L. (2002). Breve historia de la electroencefalografía. *Acta Neurológica Colombiana*, 2(2):104–107.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24(4):5–12.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *Clinical Neurophysiology*, 112(5):845–852.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., and Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1):49–65.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., and Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56(3):303–308.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3):183–194.
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia):404–418.

- Pietzuch, M., King, A. E., Ward, D. D., and Vickers, J. C. (2019). The Influence of Genetic Factors and Cognitive Reserve on Structural and Functional Resting-State Brain Networks in Aging and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11:1–14.
- Poza, J. (2008). *Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer*. PhD thesis, Universidad de Valladolid.
- Poza, J., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., and García, M. (2007). Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics*, 29(10):1073–1083.
- Poza, J., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., and Mayo, A. (2008). Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 90(2):137–147.
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1):433–47.
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2):676–682.
- Rodríguez, V. (2018). Localización de Fuentes Cerebrales para la Caracterización de la Demencia debida a la Enfermedad de Alzheimer. Master's thesis, Universidad de Valladolid.
- Roh, J. H., Park, M. H., Ko, D., Park, K. W., Lee, D. H., Han, C., Jo, S. A., Yang, K. S., and Jung, K. Y. (2011). Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 122(11):2169–2176.
- Roth, B. J., Ko, D., Von Albertini-Carletti, I. R., Scaffidi, D., and Sato, S. (1997). Dipole localization in patients with epilepsy using the realistically shaped head model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(3):159–166.
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Gutiérrez-Tobal, G. C., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., and Hornero, R. (2018). Automated multiclass classification of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Entropy*, 20(1):1–15.
- Sabbagh, M. N., Lue, L. F., Fayard, D., and Shi, J. (2017). Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. *Neurology and Therapy*, 6(S1):83–95.
- Sanei, S. and Chambers, J. A. (2007). *EEG Signal Processing*. Wiley.
- Satterthwaite, F. E. (1946). An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin*, 2(6):110–114.
- Schmidt, R. O. (1986). Multiple Emitter Location and Signal Parameter Estimation. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, AP-34(3):276–280.
- Si, S., Wang, B., Liu, X., Yu, C., Ding, C., and Zhao, H. (2019). Brain Network Modeling Based on Mutual Information and Graph Theory for Predicting the Connection Mechanism in the Progression of Alzheimer's Disease. *Entropy*, 21(3):300.

- Simons, S. and Abásolo, D. (2017). Distance-based Lempel-Ziv complexity for the analysis of electroencephalograms in patients with Alzheimer’s disease. *Entropy*, 19(3):1–15.
- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., and Tucker, D. (2015). EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256:9–21.
- Spearman, C. (1904). The proof and measurement of association between two things. *American Journal of Psychology*, 15:72–101.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., and Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 7(3):280–292.
- Tzimourta, K. D., Afrantou, T., Ioannidis, P., Karatzikou, M., Tzallas, A. T., Giannakeas, N., Astrakas, L. G., Angelidis, P., Glavas, E., Grigoriadis, N., Tsalikakis, D. G., and Tsipouras, M. G. (2019). Analysis of electroencephalographic signals complexity regarding Alzheimer’s Disease. *Computers and Electrical Engineering*, 76:198–212.
- Vally, M. and Kathrada, F. (2019). Understanding Alzheimer’ S Disease. 61(2):28–34.
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., and Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9):867–880.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Piludu, F., Granata, G., Romanello, R., Caulo, M., Onofrj, V., Bramanti, P., Colosimo, C., and Rossini, P. M. (2017). “Small World” architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer’s disease: a study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging and Behavior*, 11(2):473–485.
- Vu, A. T., Jamison, K., Glasser, M. F., Smith, S. M., Coalson, T., Moeller, S., Auerbach, E. J., Uğurbil, K., and Yacoub, E. (2017). Tradeoffs in pushing the spatial resolution of fMRI for the 7T Human Connectome Project. *NeuroImage*, 154:23–32.
- Wang, R., Wang, J., Yu, H., Wei, X., Yang, C., and Deng, B. (2015). Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer’s EEG. *Cognitive Neurodynamics*, 9(3):291–304.
- Welch, P. D. (1967). The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 15(2):70–73.
- Whitfield-Gabrieli, S. and Ford, J. M. (2012). Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1):49–76.
- Young, P. A. and Young, P. H. (1998). *Neuroanatomía Clínica Funcional*. MASSON - Williams & Wilkins España.
- Zhang, Z. (1995). A fast method to compute surface potentials generated by dipoles within multi-layer anisotropic spheres. *Physics in Medicine and Biology*, 40(3):335–349.