Análisis de la conectividad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales

A. Bachiller Matarranz¹, J. Poza Crespo¹, C. Gómez Peña¹, A. Carreres Rodríguez², R. Hornero Sánchez¹

¹ Dpto. de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, alejandro.bachiller@uva.es , {jespoz, cargom, robhor}@tel.uva.es

² Servicio de Neurología, Hospital Universitario Pío del Río Hortega, Valladolid, España, acarreres@saludcastillayleon.es

Resumen

En este estudio se ha analizado la actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea con el objetivo de estudiar las alteraciones provocadas por la enfermedad de Alzheimer (EA). Para ello, se contó con 25 sujetos sanos y 32 enfermos con EA. Se han analizado las características espectrales asociadas a la EA, aplicando medidas de similitud entre la actividad EEG. Para ello, se han definido una serie de regiones que se aproximan a la fisiología del cerebro. Este estudio parte de la hipótesis de que un incremento de la distancia estadística implicará una disminución de la conectividad entre las neuronas corticales. Los resultados revelaron que la EA afecta en mayor medida a la conectividad neuronal entre regiones, provocando un aumento significativo de la distancia. En el análisis inter-región se observan diferencias significativas (p < 0.05) en 18 de los 21 enlaces entre regiones. Por otro lado, al evaluar la distancia dentro de cada región sólo la región frontal presenta diferencias significativas. Estos resultados sugieren que el estudio de la distancia espectral puede aportar información en el estudio de la variación de la conectividad asociado a la EA.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales [1]. Se trata de la demencia más común en los países occidentales y su prevalencia crece exponencialmente con la edad [2]. Actualmente, en Europa afecta al menos a una de cada 20 personas mayores de 65 años [3]. Para su diagnóstico clínico se realizan una serie de pruebas físicas, neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, complementadas con tests de laboratorio y pruebas de neuroimagen [4]. A pesar de ello, su diagnóstico es impreciso y debe confirmarse, tras la muerte, con un estudio histológico de muestras cerebrales [5].

La EA es una enfermedad cortical que produce un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal. Por lo tanto, es de esperar que este comportamiento esté relacionado con cambios medibles en la actividad cerebral [1]. En este sentido, parece razonable plantear la hipótesis de que la señal de electroencefalograma (EEG) contiene suficiente cantidad de información relevante acerca de la actividad cerebral, como para detectar los síntomas producidos por la EA.

El EEG ha sido utilizado en numerosos estudios como una herramienta de ayuda en el diagnóstico de demencias [5]. Diversos estudios han identificado varios patrones de conectividad asociados a la EA, como una disminución de la coherencia en las bandas bajas de frecuencia [6] y un aumento en las altas [7]. Además, se ha observado un mayor efecto de la demencia para la conectividad a larga distancia [6, 8]. Son interesantes los estudios que analizan la organización del cerebro mediante la teoría de grafos y que sugieren que la EA provoca un funcionamiento menos eficiente de la red [9].

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de los patrones de conectividad asociados a la EA, en el presente estudio se han aplicado una serie de distancias estadísticas. Estos parámetros ofrecen una descripción alternativa de los patrones de conectividad a los obtenidos por las medidas aplicadas hasta el momento. En este sentido, los resultados obtenidos se han comparado con los que proporciona una medida convencional de conectividad, como es la coherencia.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y condiciones de registro

Se han analizado 57 registros EEG procedentes del Hospital Pío del Rio Hortega de Valladolid. De ellos, 32 han sido diagnosticados con EA probable (10 varones y 22 mujeres, edad = 79,50 ± 6,51 años, media ± desviación estándar, DE) y 25 son sujetos sanos de edad avanzada (9 varones y 16 mujeres, edad = 76,00 ± 7,40 años). Para evaluar el déficit cognitivo de los sujetos se utilizó con el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Los enfermos alcanzaron una puntuación media de 18,61 ± 6,26, mientras que los controles 28,76 ± 1,45. No se hallaron diferencias significativas en la edad media de ambos grupos (p > 0,05, test U de Mann-Whitney). Todos los sujetos de control y los cuidadores de los enfermos dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético del centro.

Se registraron 5 minutos de actividad EEG espontánea en 19 electrodos (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6) mediante el sistema internacional 10-20. Los registros se realizaron con un electroencefalógrafo digital XLTEK[®] (Natus Medical Inc.), mientras los sujetos estaban sentados, quietos, relajados, despiertos y con los ojos cerrados. La frecuencia de muestreo fue de 200 Hz. Se realizó un filtrado *software* paso-banda entre 1 y 40 Hz y para quitar la componente continua, se restó la media de cada

segmento. Finalmente, Se aplicó un rechazo de artefactos mediante inspección visual, quedando una media de $26,4 \pm 8,5$ segmentos de 5 s. libres de artefactos.

2.2. Medida de la coherencia

La coherencia ha sido utilizada en numerosos estudios como medida de la sincronización entre dos canales EEG [6]. Puede definirse como una versión normalizada de la densidad espectral de potencia cruzada, PSD_{xy} . La coherencia al cuadrado se puede expresar como [9]:

$$C_{xy}^{2}(f) = \frac{\{PSD_{xy}(f)\}^{2}}{PSD_{xx}(f) \cdot PSD_{yy}(f)},$$
(1)

donde PSD_{xx} y PSD_{yy} se corresponden con la densidad espectral de potencia (PSD) de las señales x[n] e y[n]. El valor de $C_{xy}(f)$ estará limitado entre 0 y 1. De tal manera, que un valor cercano a 1 significará que las dos señales presentan una elevado sincronismo a esa frecuencia y un valor pequeño, cercano a 0, implica que los dos canales EEG se encuentran poco sincronizados [10]. Por último, se ha tomado como valor de coherencia ($<C_{xy}>$), el valor medio de $C_{xy}(f)$ en la banda 1-40 Hz.

2.3. Distancia espectral de Jensen-Rényi

Los registros de la actividad electromagnética cerebral, en general, no son estacionarios [11]. Por tanto, es conveniente analizarlos con métodos de análisis tiempo-frecuencia. En este estudio se ha empleado la transformada corta de Fourier (STFT, *Short-Time Fourier Transform*). Para ello, se dividió cada época de 5 s (M=1000 muestras) en segmentos sin solapamiento de 0.25 s (L=50 muestras). Una vez calculada la PSD de cada segmento, ésta se normalizó (PSD_n) para obtener una función que se pudiera identificar con una distribución de probabilidad definida en N_T instantes, con N_T =M/L.

La distancia estadística se puede utilizar como medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad. De esta manera, a partir de la PSD_n se puede calcular la distancia entre dos sensores EEG. Para el cálculo de la similitud, en este estudio se ha utilizado la denominada divergencia de Jensen, que puede expresarse en función de la entropía espectral [12]. Estudios previos sugieren que la entropía de Rényi (E_R) permite diferenciar con mayor precisión pacientes con EA de sujetos de control [13]. Por lo tanto, se ha decidido emplear la divergencia de Jensen-Rényi (D_{J-R}). Para simplificar la notación, todas las expresiones se van a definir en función de P y Q, siendo dos distribuciones de probabilidad ($P = \{p_J, \cdot, p_N\}$, con N=2L-1), que se corresponden con los valores de la PSD_n en los sensores considerados.

En primer lugar, es necesario definir la E_R . Se trata de una medida de información generalizada que se basa en la transformación logarítmica de una distribución de probabilidad [14]. Se define a continuación, donde q representa el valor del índice entrópico.

$$E_{\mathcal{R}}^{\mathscr{A}}\left[\mathcal{P}\right] = \frac{1}{1-q} \ln\left(\sum_{j=1}^{\mathcal{N}} \left(\mathcal{P}_{j}\right)^{\mathscr{A}}\right), \quad q > 0.$$
⁽²⁾

La entropía relativa (E_{KL}) fue introducida en el año 1951 por los matemáticos S. Kullback y R. A. Leibler, como una medida de similitud entre dos distribuciones de probabilidad. Surgiendo como una alternativa al problema de discriminación estadística en términos de cantidad de información [15]. La entropía relativa de Rényi (E_{KL-R}), será una medida de información no simétrica que se define como [14]:

$$E_{\mathcal{K} \models \mathcal{R}}^{\forall} \left[\mathcal{P} \middle| \mathcal{Q} \right] = \frac{1}{q-1} \ln \left\{ \sum_{j=1}^{\mathcal{N}} \left(\mathcal{P}_{j} \right)^{q} \cdot \left(q_{j} \right)^{1-q} \right\}.$$
(3)

Por último, la distancia de Jensen es una versión suavizada y simétrica de la entropía relativa. Estrictamente hablando se trata de una medida de divergencia que se engloba dentro del concepto de fdivergencia de Csiszar [15]. Para obtener su expresión, se ha utilizado la divergencia directa de Rényi (K_R)

$$K_{R}^{\mathscr{I}}\left[P|\mathcal{Q}\right] = E_{\mathcal{K}\mathcal{L}-R}^{\mathscr{I}}\left[P\left|\frac{P+\mathcal{Q}}{2}\right].$$
(4)

Esta medida no es simétrica, por lo tanto no puede ser considerada como una distancia [11]. Este hecho llevó a definir una medida simétrica, D_{J-R} . La forma más sencilla para realizarlo, se basa en el trabajo de Jeffreys y parte de la condición de que la K_R es aditiva [11]. D_{J-R} se puede expresar como

$$D_{J-R}^{\mathscr{I}}\left[P|\mathcal{Q}\right] = \frac{K_{\mathcal{R}}^{\mathscr{I}}\left[P|\mathcal{Q}\right] + K_{\mathcal{R}}^{\mathscr{I}}\left[\mathcal{Q}|P\right]}{2}.$$
(5)

Operando, se puede obtener la expresión de D_J en función de los valores de la E_R .

$$D_{\mathcal{J}-\mathcal{R}}^{\forall}\left[P|\mathcal{Q}\right] = E_{\mathcal{R}}^{\forall}\left[\frac{P+\mathcal{Q}}{2}\right] - \frac{1}{2}E_{\mathcal{R}}^{\forall}\left[P\right] - \frac{1}{2}E_{\mathcal{R}}^{\forall}\left[\mathcal{Q}\right].$$
(6)

Para la expresión (6) cumpla con las condiciones asociadas a una distancia estadística (positiva, simétrica e igual a 0, si y sólo si P=Q), se necesita que E_R sea una función cóncava [11]. Está condición limita la utilización de cualquier valor del índice entrópico q. Martins *et ál.* [16] indican que para cumplir las condiciones de concavidad, es necesario utilizar un valor dentro del intervalo $q \in (0,1)$.

2.4. División del registro EEG en regiones

En el presente estudio se ha realizado una división del registro EEG en varias regiones, con una correspondencia fisiológica con los lóbulos cerebrales. De esta manera, se pretende estudiar la conectividad cerebral a través de medidas de similitud en el registro EEG. En la Tabla 1 se muestran las 7 regiones definidas. Se han establecido dos procedimientos:

- <u>Análisis intra-región</u>: medida de la coherencia y la distancia entre los sensores pertenecientes a una misma región.
- <u>Análisis inter-región</u>: medida de la coherencia y la distancia entre distintas regiones.

Región	Sensores
Fronto-polar (Fp)	Fp1, Fp2
Frontal (F)	F7, F3, Fz, F4, F8
Central (C)	C3, Cz, C4
Temporal Izquierda (TI)	T3, T5
Temporal Derecha (TD)	T4, T6
Parietal (P)	P3, Pz, P4
Occipital (O)	01, 02

 Tabla 1. División del registro EEG en regiones

2.5. Análisis estadístico

Inicialmente, se estudió la distribución de los datos y se observó que no se cumplían las suposiciones de normalidad y homocedasticidad. Por ello, se analizó la significación estadística mediante el test U de Mann-Whitney (α =0,05). Para evaluar la capacidad de clasificación se utilizó un análisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC), con validación cruzada dejando uno fuera (LOO-CV, *Leave-One-Out Cross-Validation*). Los resultados de clasificación se evaluaron en términos del área bajo la curva ROC (AUC, *Area Under ROC Curve*). Los análisis estadísticos y de clasificación se realizaron mediante el *software* Matlab (versión 7.10.0; The Mathworks Inc., Natick, MA).

3. Resultados y discusión

En primer lugar, se realizó el cálculo de la coherencia. Para ello, se tomaron las épocas de 5 s. filtradas y libres de artefactos. Se utilizó una ventana rectangular de 50 muestras (0,25 s.) sin solapamiento. En cada análisis, se promedio el valor de $\langle C_{xy} \rangle$ en todas las épocas, obteniendo un único valor de coherencia por sujeto.

Con respecto a la D_{J-R} , se calculó la STFT para los 19 canales. A partir de la PSD_n en cada segmento de la STFT, se calcularon las distancias intra e inter-región. Equivalentemente, se promedió el valor de distancia en cada segmento, obteniendo un único valor de distancia en cada región y para cada enlace de regiones. Es conveniente destacar que para la D_{J-R} es necesario definir el valor de índice q. Para ello, se varió el valor de q dentro del intervalo que garantiza la simetría de la D_{J-R} , $q \in (0,1)$ [16]. En la Figura 1 se dibuja la evaluación de la significación estadística para los valores del índice q. El menor p-valor se ha obtenido para q=0.1. Por lo tanto, este valor ha sido utilizado para el cálculo de la D_{J-R} .

En la Figura 2 se resumen los resultados obtenidos en el análisis de la $\langle C_{xy} \rangle$ y la D_{J-R} . Los valores obtenidos en el análisis intra-región se cuantifican mediante el tono de color en los recuadros, mientras que para el análisis interregión se representan las líneas de unión entre regiones. Atendiendo a los valores promedio en cada grupo (Figura 2.a, b, d y e), se observa como la coherencia y la distancia presentan un comportamiento equivalente, pero inverso. Para el análisis intra-región, los mayores valores de coherencia (mínimos de distancia) se obtuvieron en las regiones Fp y F. Por lo tanto, la actividad EEG es más similar en estas regiones, lo cual sugiere una mayor



*Figura 1.*Evolución de la significación estadística para la D_{J-R} en los análisis intra e inter-región

interconexión entre las neuronas entre las mismas [17]. Sin embargo, únicamente se han obtenido diferencias significativas en la región frontal (p=0,0358 para $<C_{xy}>$; p=0,0124 para D_{J-R}), siendo la D_{J-R} mayor en el grupo con EA. Estos resultados sugieren que la EA provoca una mayor desconexión en la región F. En estudios previos sobre la coherencia EEG para la EA, se obtuvo una reducción significativa de la coherencia en las regiones frontal y central [10].

Con respecto al análisis inter-región, en la Figura 2 se observan los valores de coherencia y distancia promedio para los sujetos de control (Figura 2.a y d) y el grupo con EA (Figura 2.b, e). En primer lugar, se destaca que el menor valor de D_{J-R} aparece para los enlaces entre regiones adyacentes, como los enlaces Fp-F o F-P. Este comportamiento implica que la actividad EEG en las regiones cercanas presenta una mayor similitud. Por otro lado, la Figura 2.f muestra los resultados del análisis estadístico. El color rojizo muestra un aumento significativo de la distancia inter-región en el grupo con EA para el enlace entre varias regiones. Los menores pvalores y los mayores valores de AUC se obtienen en los enlaces Fp-TI (p=0,0103; AUC=0,6994), C-TD (p=0,0113 AUC=0,6975) y F-TI (p=0,0130; AUC=0,6938). En comparación con el análisis de la coherencia se obtuvieron diferencias significativas en 18 de los 21 enlaces entre regiones, mientras que en la coherencia no se obtuvo en ningún enlace. También se observa se obtiene mayor significación que para la distancia intraregión. Estos resultados concuerdan con la hipótesis que define la EA como un síndrome de desconexión [18]. Según varios autores, desde un punto de vista fisiológico, la disminución de la coherencia en la EA puede deberse a una muerte de las neuronas de la corteza cerebral o a una deficiencia y una pérdida de conectividad en los enlaces largos [5, 6, 18].

Respecto a las limitaciones del estudio, sería conveniente aumentar el tamaño de la base de datos de registros EEG. Sería interesante realizar el análisis de la distancia en las bandas clásicas de frecuencia, así como utilizar otras definiciones de regiones, como la agrupación en hemisferios. Por último, sería conveniente utilizar otras representaciones tiempo-frecuencia para el cálculo de la PSD.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe la aplicación de la D_{J-R} para el estudio de la similitud en la actividad EEG espontánea



Figura 2. Valores promedio de la coherencia y la distancia, así como la distribución de las diferencias significativas para los análisis intra e inter-región. (a) Coherencia promedio en el grupo de control; (b) Coherencia promedio para el grupo de enfermos con EA; (c) Análisis estadístico para la coherencia; (d) Distancia promedio en el grupo de control; (e) Distancia promedio en el grupo con EA; (f) Análisis estadístico para la distancia. En el análisis estadístico, los tonos azules muestran un mayor valor en los controles, mientras que los tonos rojizos muestran un mayor valor para los enfermos con EA

en la EA. Los resultados obtenidos sugieren que la EA provoca una reducción de la conectividad neuronal entre las regiones cerebrales, mientras que la conexión neuronal en la misma región se ve menos afectada por la demencia. El análisis de distancia se complementa con anteriores estudios de la coherencia en la EA, si bien esos estudios medían la coherencia en las distintas bandas de potencia. Por último, los resultados del análisis estadístico y de clasificación sugieren que la medida de la distancia interregión puede ser de utilidad para la caracterización de la EA y de ayuda en su diagnóstico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos de investigación: TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER; "Proyecto Cero 2011 on Ageing" de la Fundación General CSIC, Obra Social La Caixa y CSIC; y VA111A11-2 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

- Cummings JL. Alzheimer's Disease. N. Engl. J. Med., vol 351, 2004, pp 56-67.
- [2] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, vol 368, 2006, pp 387-403.
- [3] Página web de "Alheimer's Europe". <u>http://www.alzheimer-europe.org</u>. (Consultada: Septiembre 2012)
- [4] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et ál.. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence based review). *Neurology*, vol 56, 2001, pp 1143-53.
- [5] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.*, vol 115, 2004, pp 1490-505.
- [6] Locatelli T, Cursi M, Liberati D, Franceschi M & Comi G. EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol 106, 1998, pp 229-37.

- [7] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M & Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease, *Cereb. Cortex.*, vol 17, 2007, pp 92-9.
- [8] Leuchter AF. *et ál.* Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol 87, 1993, pp 385-93.
- [9] de Haan W, et ál. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neuroscience*, vol 10, 2009, p 101.
- [10] Besthorn C, et ál. EEG coherence in Alzheimer disease, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., vol 90, 1994, pp 242-45.
- [11] Blanco S, García H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol 14, 1995, pp 395-9.
- [12] Lin J. Divergence measures on the Shannon entropy, *IEEE Trans. Inf. Theory*, vol 37, 1991, pp 145-51.
- [13] Poza J, et ál. Regional analysis of spontaneous MEG rhytms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies, Annals of Biomedical Engineering, vol 36, n 1, 2008, pp 141-52.
- [14] Rényi A. On measures of information and entropy, Proceedings of the 4th Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics and Probability, Berkeley, EE.UU, 1961, pp 547-61.
- [15] Dragomir SS. Some inequalities for the Csiszár phidivergence, School of Communications and Informatics, Victoria University of Technology, Australia, 2003.
- [16] Martins AFT, et ál. Nonextensive information theoretic kernels on measures. J. Mach. Learn. Res., vol 10, 2009, pp 935-75.
- [17] Jap BT, Lal S & Fischer P. Inter-hemispheric electroencephalography coherence analysis: assessing brain activity during monotonous driving. *Int. J. Psychophysiol.*, vol 76, 2010, pp 169-73.
- [18] Stam CJ. Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.*, vol 289, 2010, pp 128-34.