Análisis de la actividad MEG en la enfermedad de Alzheimer mediante la entropía aproximada cruzada

C. Gómez Peña[1], M. Martínez Zarzuela[2], J. Poza Crespo[1],
A. Fernández Lucas[3], F.J. Díaz Pernas[2], R. Hornero Sánchez[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, cargom@tel.uva.es

[2] Grupo de Telemática e Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

[3] Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica, Madrid, España

Resumen

El objetivo de este estudio es analizar la actividad magnetoencefalográfica (MEG) en 12 pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y 12 sujetos de control utilizando la entropía aproximada cruzada (Cross-ApEn). Esta medida permite cuantificar la asincronía entre dos series temporales, en nuestro caso, dos señales MEG. Para su cálculo, se utilizaron valores de m = 1, r = 0.2 y dos estrategias de corrección diferentes: bias 0 y bias max. Nuestros resultados mostraron un nivel de asincronía menor en los pacientes con EA para todas las combinaciones de canales MEG. Además, se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles con ambas estrategias de corrección ($p < 0.05$; test de la t de Student). Finalmente, utilizando curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera se obtuvieron valores de precisión del 70.83% y de área bajo la curva ROC de 0.83. Nuestros resultados han mostrado la capacidad de la Cross-ApEn para detectar las alteraciones que la EA provoca en la actividad cerebral de los pacientes.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. La prevalencia de la EA aumenta con la edad: está en torno al 1% en sujetos de 60 años, pero muestra un crecimiento casi exponencial, llegando a afectar al 30% de los sujetos de 85 años. Además, debido al aumento de la esperanza de vida en los países occidentales, se espera que en el año 2040 más de 81 millones de personas sufran demencia [1]. Aunque un diagnóstico definitivo de la EA solamente es posible por necropsia, en la práctica clínica se realiza un diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia. Para ello, se emplean distintas técnicas: el historial del paciente, exámenes neurológicos, estudios de laboratorio y técnicas de neuroimagen. No obstante, estas pruebas sólo permiten diagnosticar la EA con una precisión en torno al 80% [2]. Debido a este motivo, son necesarias nuevas técnicas y pruebas que ayuden en la detección de la EA.

Actualmente, las señales de magnetoencefalografía (MEG) no se utilizan en el diagnóstico de la EA. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de registros cerebrales podría ayudar a los médicos en esta tarea. La MEG es una técnica no invasiva que registra los campos electromagnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. La utilización de la MEG para el estudio de la actividad cerebral espontánea proporciona algunas ventajas significativas sobre el EEG. Los registros MEG no dependen de ningún punto de referencia. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos. Sin embargo, los campos magnéticos generados por el cerebro son muy débiles, por lo que es necesario el uso de materiales superconductores y de habitaciones aisladas magnéticamente.

Tradicionalmente, los registros cerebrales de pacientes con EA se analizaban con técnicas espectrales. Centrándonos en las señales MEG, los registros pertenecientes a pacientes con EA muestran una lentificación del espectro, lo que se traduce en un aumento de potencia en las bandas bajas de frecuencia y un descenso en las bandas altas [3]. Además, la utilización de varias entropías espectrales también ha permitido discriminar los registros MEG de pacientes y de controles [4].

Por otro lado, debido a la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas y a la presencia de no linealidad en el cerebro, la utilización de métodos de análisis no lineal parece ser una buena alternativa para complementar el diagnóstico de la EA. Estudios recientes muestran una disminución de complejidad e irregularidad asociada a los registros MEG en la EA [5-7].

Sin embargo, todos los estudios no tienen en cuenta la posible interacción entre diferentes canales MEG, considerando cada uno de ellos como una señal independiente. Por ello, en este trabajo se pretende dar un paso adelante y estudiar la interacción entre los diferentes canales. Para ello, se analizará la actividad MEG espontánea en 12 pacientes con EA y a 12 sujetos de control mediante la entropía aproximada cruzada (*Cross-ApEn*). La *Cross-ApEn* cuantifica la sincronización entre dos series temporales [8]. El objetivo de este estudio es probar que los cambios que la EA provoca en el cerebro de los pacientes reflejan alteraciones en cuanto a la sincronización entre los diferentes canales MEG.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos

Se ha analizado la actividad base magnetoencefalográfica de 12 enfermos de Alzheimer (3 hombres y 9 mujeres; edad = 70.42 ± 9.04 años; media ± desviación estándar) y 12 sujetos de control de edad avanzada (5 hombres y 7 mujeres; edad = 70.542 ± 7.45 años). La diferencia en la edad media de ambos grupos no resultó ser estadísticamente significativa. Para evaluar el estado mental de los sujetos se utilizó el *Mini-mental State Examination* (MMSE) de Folstein. Los valores medios obtenidos en esta prueba fueron de 17.00 ± 3.98 puntos para los pacientes y de 29.50 ± 0.52 para los sujetos de control. Los pacientes procedían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y fueron diagnosticados siguiendo el criterio del *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Ninguno de los participantes en el estudio tomaba medicamentos que pudieran influir en el registro del MEG. Todos los sujetos de control y los cuidadores de los enfermos dieron su consentimiento para participar en el presente estudio.

2.2. Adquisición de los registros MEG

El registro de los MEG se realizó con un equipo de 148 canales (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging) situado en una habitación aislada magnéticamente en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los sujetos se encontraban tumbados en una camilla, despiertos y con los ojos cerrados. Para cada uno de los sujetos, se registró una señal de 5 minutos, con una frecuencia de muestreo de 678.17 Hz. Estas señales fueron submuestreadas por un factor de 4 (169.549 Hz) para reducir su tamaño. Finalmente, los registros fueron filtrados digitalmente entre 0.5 y 40 Hz y segmentados en épocas de 5 segundos (848 muestras) para su posterior análisis.

2.3. Entropía aproximada cruzada (*Cross-ApEn*)

Cross-ApEn es un método no lineal que permite cuantificar la sincronización entre dos series temporales [8]. Para calcular la *Cross-ApEn* es necesario fijar dos parámetros: una longitud m y una ventana de tolerancia r. Dadas dos series temporales, $u(i)$ y $v(i)$, *Cross-ApEn* mide, con una tolerancia r, la frecuencia de patrones de la señal v similares a un patrón dado, de longitud m, perteneciente a la señal u. Aunque la elección de m y r es fundamental en el cálculo de la *ApEn* y de la *Cross-ApEn*, no existe ninguna regla que permita optimizar sus valores. Sin embargo, en la literatura se han sugerido valores de m iguales a 1 o 2, y valores de r entre 0.1 y 0.25 [8]. En este estudio piloto, se han tomado los siguientes valores: $m = 1$ y $r = 0.2$.

Dadas dos señales de longitud N, $u = [u(1), u(2),\ldots, u(N)]$ y $v = [v(1), v(2),\ldots, v(N)]$, el algoritmo para calcular la *Cross-ApEn* es el siguiente [8, 9]:

1) Se normalizan $u(i)$ y $v(i)$ para que tengan media nula y desviación estándar unitaria. Las series temporales normalizadas se denotan por $u^*(i)$ y $v^*(i)$, respectivamente.
2) Se crean las secuencias de vectores $x(i) = [u^*(i), u^*(i+1),\ldots, u^*(i+m-1)]$ e $y(j) = [v^*(j), v^*(j+1),\ldots, v^*(j+m-1)]$. Estos vectores representan m valores consecutivos de u^* y v^* comenzando con el valor i-ésimo y j-ésimo respectivamente.
3) Se define la distancia entre $x(i)$ y $y(j)$, $d[x(i), y(j)]$, como la máxima diferencia absoluta de sus correspondientes componentes escalares:
$$d[x(i), y(j)] = \max_{k=1,2,\ldots,m} \left| u(i+k-1) - v(j+k-1) \right| \quad (1)$$
4) Para cada $x(i)$, se cuentan el número de j (j=1,2,…, $N-m+1$) que cumplen que $d[x(i), y(j)] \leq r$. Llamaremos a este valor $N_i^m(r)$. Luego, para cada i=1,2,…,$N-m+1$, se calcula:
$$C_i^m(r)(v\|u) = \frac{N_i^m(r)}{N-m+1} \quad (2)$$
5) Se calcula el logaritmo neperiano de cada $C_i^m(r)$ y se promedia para todos los i:
$$\phi^m(r)(v\|u) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r)(v\|u) \quad (3)$$
6) Finalmente, *Cross-ApEn* se define como:
$$Cross\text{-}ApEn(m,r,N)(v\|u) = \phi^m(r)(v\|u) - \phi^{m+1}(r)(v\|u) \quad (4)$$

Hay que destacar que la *Cross-ApEn* no está definida en ausencia de patrones similares entre las series u y v. Para solucionar este problema, se han propuesto dos estrategias de corrección [10]: *bias 0* y *bias max*. En este estudio, se evaluará el comportamiento de ambas estrategias. Ambas asignan valores no nulos a los términos $C_i^m(r)(v\|u)$ y $C_i^{m+1}(r)(v\|u)$ en ausencia de patrones similares entre las dos series:

1) *Bias 0*: asigna valores $C_i^m(r) = C_i^{m+1}(r) = 1$ si originalmente $C_i^m(r) = C_i^{m+1}(r) = 0$, y valor $C_i^{m+1}(r) = (N-m)^{-1}$ si originalmente $C_i^m(r) \neq 0$ y $C_i^{m+1}(r) = 0$.
2) *Bias max*: asigna un valor $C_i^m(r) = 1$ si originalmente $C_i^m(r) = 0$, mientras que asigna un valor $C_i^{m+1}(r) = (N-m+1)^{-1}$ si originalmente $C_i^{m+1}(r) = 0$.

3. Resultados y discusión

El algoritmo de *Cross-ApEn*, con valores de $m = 1$, $r = 0.2$ y ambas estrategias de corrección *bias 0* y *biax max*, se aplicó a los registros MEG. El resultado final de calcular *Cross-ApEn* para todas las combinaciones de canales MEG es una matriz $B \times B$ con $B = 148$ (número de canales), donde cada elemento $B_{i,j}$ contiene el valor de *Cross-ApEn* para los canales i y j. Dicha matriz no es simétrica, puesto que $\phi^m(r)(v\|u)$ no será, por regla general, igual a $\phi^m(r)(u\|v)$. Este hecho puede considerarse una ventaja frente a otros métodos utilizados para cuantificar conectividad o sincronización, como la coherencia o la probabilidad de sincronización (*SL*, *synchronization likelihood*), métodos ya utilizados previamente para el análisis de señales MEG en enfermedades neurodegenerativas [11,12].

Las Figuras 1 y 2 muestran los valores medios de *Cross-ApEn* para cada combinación de canales MEG en ambos grupos, utilizando las estrategias de corrección *bias 0* y *bias max*, respectivamente. Estas figuras muestras que los valores de entropía son menores en el grupo de pacientes con EA que en el grupo de control para todas las combinaciones de canales MEG. Este hecho sugiere que la EA está caracterizada por un aumento en el nivel de sincronización de los registros MEG. El test de la *t* de Student reveló *p*-valores inferiores a 0.05 en el 55.69% de las 148 × 148 combinaciones de canales MEG con la corrección *bias 0*, y en el 63.66% usando la corrección *bias max*. No obstante, estas diferencias no pueden considerarse estadísticamente significativas, puesto que no se aplicó ningún tipo de corrección para múltiples comparaciones. Con el objetivo de reducir la dimensionalidad de los resultados, se promediaron los 148 × 148 valores de *Cross-ApEn* y se evaluó si las diferencias entre grupos eran significativas. Para la corrección *bias 0* se obtuvo un *p*-valor = 0.0177, mientras que para la estrategia *bias max* este fue de 0.0163 (test de la *t* de Student).

Estudios previos han analizado la sincronización en registros EEG y MEG pertenecientes a pacientes con EA utilizando como medida la coherencia [13]. El principal hallazgo es una menor sincronización en las bandas alfa y beta. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios en las bandas restantes [14]. En los últimos años, otras medidas de sincronización/conectividad se han utilizado para analizar la actividad cerebral en la EA, como la

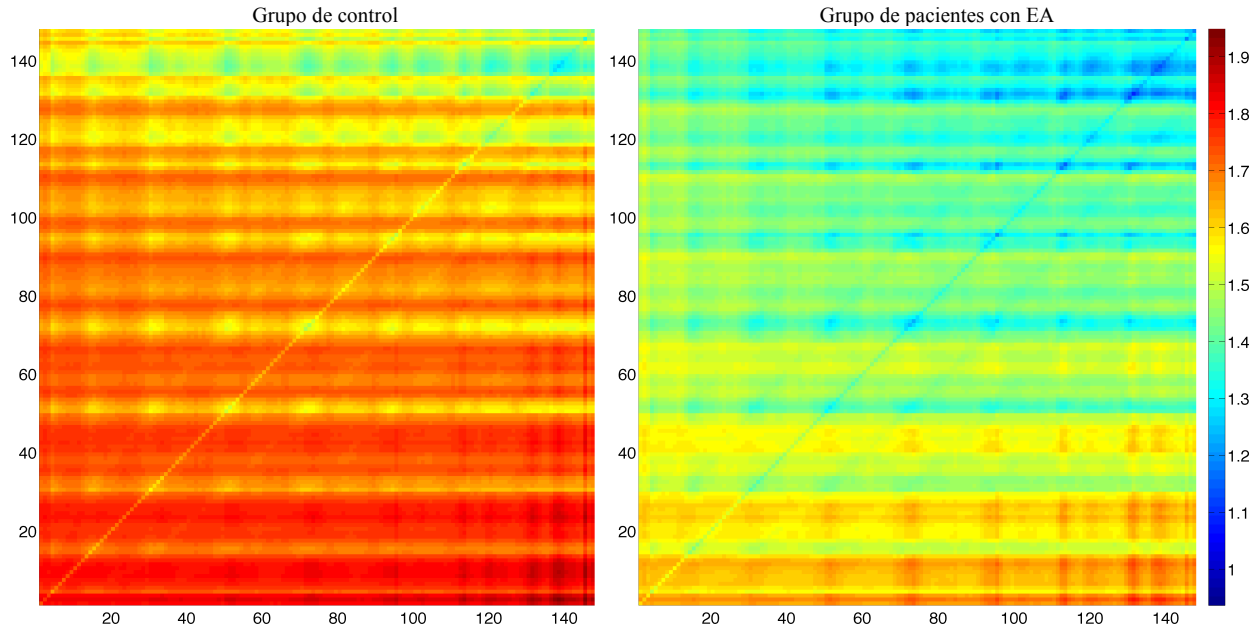

Figura 1. *Valores medios de Cross-ApEn utilizando la corrección bias 0 para el grupo de control y para el de pacientes con EA*

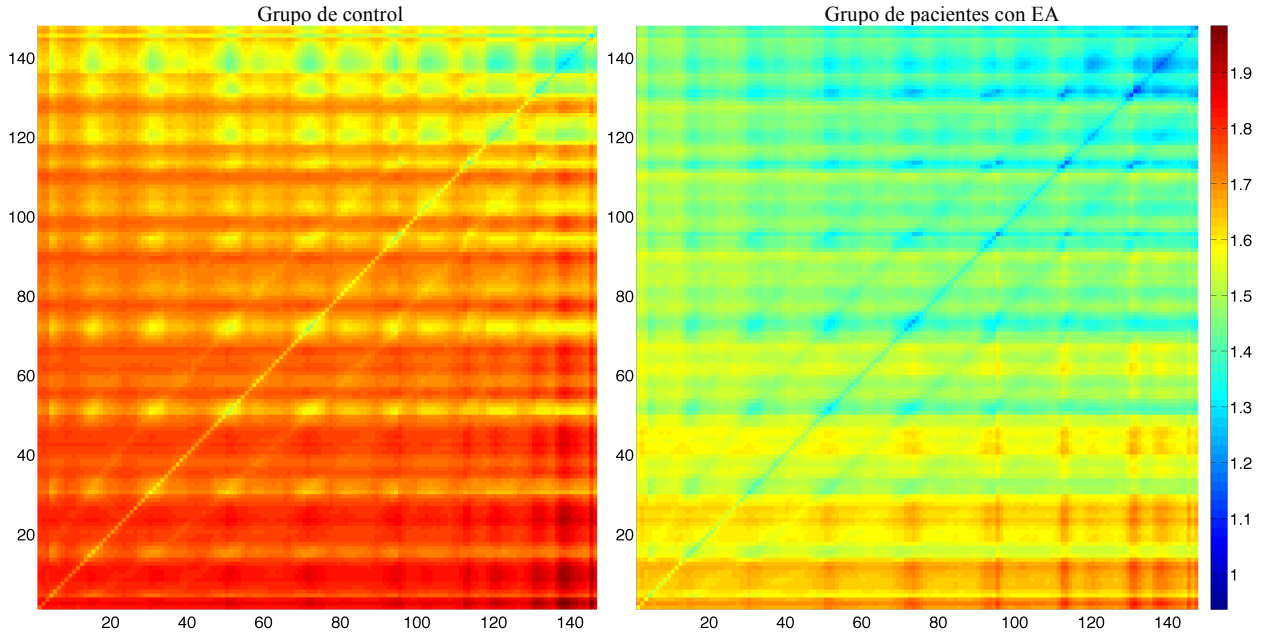

Figura 2. *Valores medios de Cross-ApEn utilizando la corrección bias max para el grupo de control y para el de pacientes con EA*

información mutua cruzada [15], la sincronización de campo global [16] y la *SL* [12]. Jeong *et al.* [15] mostraron que los valores de información mutua cruzada son inferiores en los EEG de pacientes con EA respecto a los controles, especialmente en las regiones frontales y temporales. Resultados similares se obtuvieron con la sincronización de campo global [16]. El interesante trabajo de Stam *et al.* [12] reflejó un aumento de la *SL* en las bandas de frecuencia zeta (regiones central y parietal), beta y gamma (regiones parietal y occipital en estas dos últimas). Por el contrario, los valores de sincronización interhemisféricos fueron inferiores en las bandas alfa y beta. Este último estudio, y varios otros, sugieren que las alteraciones en el nivel de sincronización no siguen la misma tendencia en todas las bandas de frecuencia.

En nuestro estudio se han utilizado también curvas características operativas del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*), con el objetivo de evaluar la capacidad de la *Cross-ApEn* para discriminar entre pacientes con EA y sujetos de control. Pare el cálculo de valores de precisión, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC se utilizó validación cruzada dejando uno fuera. De nuevo, y con el objetivo de simplificar los análisis, se utilizaron los valores de *Cross-ApEn* promediados. Para ambas estrategias de corrección se obtuvieron los mismos valores de precisión (70.83%), sensibilidad (66.67%), precisión (75.00%) y área bajo la curva ROC (0.83).

4. Conclusiones

En este estudio se han analizado los registros MEG de 12 pacientes con EA y de 12 sujetos de control utilizando una medida de sincronización denominada *Cross-ApEn*. Nuestros resultados muestran que la EA altera la actividad cerebral de los pacientes, que se refleja en cambios en las señales MEG.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. La población analizada es pequeña y, por tanto, será necesario extender el estudio para confirmar estos resultados preliminares. Además, el promediado realizado implica una pérdida de la resolución espacial de la MEG. Por último, parece imprescindible aplicar la *Cross-ApEn* en las bandas típicas de frecuencia, puesto que los cambios pueden producirse en direcciones contrarias en cada una de estas bandas. Debido a estas limitaciones, este estudio constituye sólo un paso inicial para demostrar la posible aplicación de la *Cross-ApEn* a registros MEG para ayudar a los especialistas en el diagnóstico de la EA.

Agradecimientos

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

Referencias

[1] Cummings JL. Drug therapy: Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, vol 351, 2004 pp 56–67.

[2] Rossor M. Alzheimer's disease. En: M Donaghy (ed.), *Brain's Diseases of the Nervous System*. University Press, Oxford, 2001, pp 750–4.

[3] Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, vol 117, 2006, pp 306−14.

[4] Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. Annals *of Biomedical Engineering*, vol 36, 2008, pp 141–52.

[5] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero J. Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information. *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, vol 87, 2007, pp 239–47.

[6] Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero J. Analysis of MEG background activity in Alzheimer's disease using non-linear methods and ANFIS. *Annals of Biomedical Engineering*, vol 37, 2009, pp 586–94.

[7] Gómez C, Mediavilla A, Hornero R, Abásolo D, Fernández A. Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients. *Medical Engineering & Physics*, vol 31, 2009, pp 306–13.

[8] Pincus SM. Irregularity and asynchrony in biologic network signals. *Methods in Enzymol*ogy, vol. 321, pp. 149–82, 2000.

[9] Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, del Campo F, Zamarrón C, López M. Nonlinear measure of synchrony between blood oxygen saturation and heart rate from nocturnal pulse oximetry in obstructive sleep apnoea syndrome. *Physiological Measurement*, vol. 30, pp. 967–982, 2009.

[10] Richman JS, Moorman JR. Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, pp. H2039−2049, 2000.

[11] Gómez C, Stam CJ, Hornero R, Fernández A, Maestú F. Disturbed Beta Band Functional Connectivity in Patients with Mild Cognitive Impairment: a MEG Study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, pp. 1683−1690, 2009.

[12] Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez R, Verbunt JPA, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, vol. 32, no. 3, pp. 1335–1344, 2006.

[13] Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ. EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 103, no. 5, pp. 499–515, 1997.

[14] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, pp. 1490–1505, 2004.

[15] Jeong J, Gore JC, Peterson BS. Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiol*ogy, vol. 112, no. 3, pp. 827–835, 2001.

[16] Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, Jelic V. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, vol. 26, no. 2, pp. 165–171, 2005.