

Estudio de las alteraciones en la arquitectura temporal de la actividad neuronal provocadas por la enfermedad de Alzheimer

P. Carretero-Calvo¹, P. Núñez², V. Rodríguez-González^{1,3}, M.A. Tola-Arribas⁴, M. Cano del Pozo⁵, C. Gómez^{1,3}, J. Poza^{1,3,6}

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, pablo.carretero.calvo@alumnos.uva.es

² Coma Science Group, GIGA-Consciousness, University of Liège, Bélgica

³ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁴ Departamento de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

⁵ Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

⁶ IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de demencia. Cada vez más estudios evidencian que el diagnóstico y caracterización de la EA puede apoyarse en el análisis de señales de electroencefalografía (EEG). Este estudio se ha enfocado en la caracterización de la EA mediante métodos conectómicos, que permiten cuantificar las propiedades dinámicas de la conectividad funcional que presentan las agrupaciones de neuronas. La base de datos utilizada estaba compuesta por 160 sujetos: 43 sujetos de control cognitivamente sanos, 50 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) por EA y 67 pacientes con EA. A partir de registros EEG obtenidos durante el reposo, se extrajeron patrones de conectividad neuronal recurrentes, denominados meta-estados. En base a la secuenciación temporal de los meta-estados cerebrales, se calcularon dos nuevas medidas conectómicas: la entropía de transición, que caracteriza los patrones de transición entre meta-estados; y la singularidad del meta-estado dominante, que cuantifica el nivel de definición del meta-estado dominante. Los resultados mostraron diversas alteraciones asociadas al DCL y a la EA, en las bandas zeta y alfa, que se resumen en perturbaciones en la comunicación entre regiones cerebrales, pérdida de modularidad, aparición de oscilaciones más aleatorias y pérdida de estabilidad y estructura temporal. Estos hallazgos sugieren que las medidas conectómicas pueden ser una herramienta útil para el apoyo en la caracterización de la EA.

1. Introducción

Para comprender el funcionamiento del cerebro es necesario conocer el comportamiento de los grupos neuronales que lo conforman. Cuando este órgano recibe estímulos, se produce un flujo de campos eléctricos y magnéticos a través de las agrupaciones de neuronas. Cuando dicho estímulo atraviesa una agrupación lo suficientemente grande, el campo eléctrico puede medirse desde fuera del cráneo mediante el uso de electrodos. Esta técnica no invasiva, de bajo coste y alta resolución temporal, se conoce como electroencefalografía (EEG) [1].

La naturaleza de las señales de EEG sufre alteraciones provocadas por diversas enfermedades, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA es una

de las principales causas de demencia y produce cambios paulatinos en la conducta, en la funcionalidad y en las capacidades cognitivas de los pacientes. Al comienzo de la progresión de la EA puede distinguirse una etapa prodrómica conocida como deterioro cognitivo leve (DCL), donde las alteraciones se distinguen del envejecimiento normal sin llegar a considerarse demencia [2].

Hasta el momento, la mayoría de los estudios de EEG que estudian el acoplamiento de la activación funcional entre regiones cerebrales han analizado los patrones de conectividad funcional estática (sFC) [3], siguiendo el enfoque clásico de la conectómica. Sin embargo, en los últimos años, el estudio de la dinámica de las redes neuronales funcionales ha cobrado gran importancia, ya que cada vez más estudios sugieren que la variabilidad del acoplamiento neuronal es fundamental para entender cómo el cerebro procesa y transmite información neuronal [4,5]. Es en este punto donde cobran importancia las técnicas conectómicas o de conectividad funcional dinámica (dFC), que permiten evaluar las propiedades altamente dinámicas de la red cerebral [6].

En un estudio anterior [7] se introdujo un nuevo método de detección de patrones de conectividad funcional recurrentes (denominados meta-estados) en señales EEG para explorar las alteraciones en la arquitectura temporal debidas al DCL y a la demencia por EA. Los resultados obtenidos indicaron que la progresión de la EA afecta a la secuenciación de los meta-estados, probablemente debido a un déficit en la flexibilidad de la red cerebral. En el presente estudio, se pretende avanzar sobre dicho estudio de las alteraciones que la EA provoca en la estructura temporal de la actividad neuronal. La hipótesis de partida asume que el avance de la EA está asociado a una menor capacidad para reconfigurar la red neuronal funcional, incluso en el estado de reposo. Esto se traduce en una paulatina desestructuración de la arquitectura temporal reflejada en la secuenciación de los meta-estados funcionales. El objetivo del estudio consiste en cuantificar estas alteraciones mediante nuevos parámetros

cronectómicos, capaces de caracterizar la evolución temporal de los meta-estados.

2. Materiales

2.1. Participantes

La base de datos empleada en este estudio estaba formada por 160 sujetos: 43 controles de edad avanzada y cognitivamente sanos, 67 pacientes con DCL debido a EA y 50 enfermos con demencia debida a EA. La Tabla 1 resume los datos clínicos y sociodemográficos más relevantes. El diagnóstico de los pacientes se realizó en base a los criterios NIA-AA (*National Institute on Aging and Alzheimer's Association*). Todos los participantes y familiares fueron informados sobre el protocolo y el propósito del estudio, y dieron su consentimiento informado para ser incluidos. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Río Hortega de Valladolid, de acuerdo con el Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Los análisis estadísticos indicaron que no había diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la edad (p -valor > 0.05 , test de Kruskal-Wallis) ni para el sexo (p -valor > 0.05 , test Chi cuadrado). Sí que se hallaron diferencias significativas en el nivel de educación (p -valor < 0.05 , test Chi cuadrado) y en la puntuación del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (p -valor < 0.05 , test de Kruskal-Wallis).

Grupo	C	DCL	EA
<i>N</i>	43	67	50
Edad (años) (m[IQR])	76 [74 79]	77 [72 81]	79 [76 82]
Sexo (H:M)	13:30	29:38	23:27
Educación (A:B)	16:27	41:26	35:15
MMSE (m[IQR])	29 [28 30]	27 [26 28]	22 [20 24]

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los grupos bajo estudio. H: hombres; M: mujeres. A: educación primaria o inferior; B: educación secundaria o superior. m: mediana; [Q1 Q3]: rango intercuartil.

2.2. Registros EEG y preprocesado

Para cada sujeto se adquirieron 5 minutos de actividad EEG en reposo, con los ojos cerrados, en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Los registros se realizaron mediante un electroencefalógrafo de 19 canales (XLTEK, Natus Medical), colocados según las especificaciones del sistema internacional 10-20, con una referencia común y una frecuencia de muestreo de 200 Hz.

Los registros fueron preprocesados para minimizar la presencia de ruido de acuerdo a los siguientes pasos [7]: (i) análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar las componentes ruidosas; (ii) filtrado paso banda con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) entre 1 y 70

Hz, y filtrado de ranura para eliminar la interferencia de red a 50 Hz; y (iii) selección de los primeros 60 s libres de artefactos mediante inspección visual.

Las épocas de 60 s se proyectaron a nivel de fuentes mediante el algoritmo sLORETA (*standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*) y se agruparon en las 68 regiones de interés (ROI) del atlas de Desikan-Killiany [8].

3. Métodos

3.1. Detección de los meta-estados cerebrales

A continuación, se describe sucintamente la metodología introducida por Núñez *et ál.* [7] para identificar meta-estados cerebrales y generar las secuencias temporales empleadas en el presente trabajo:

- i. Mediante la IAC (*instantaneous amplitude correlation*) [9] se generó un vector de conectividad instantánea para cada una de las muestras de las series temporales a nivel de fuente (68 ROI x 68 ROI x 12000 muestras) en cuatro bandas de frecuencia convencionales (delta: 1-4 Hz; zeta: 4-8 Hz; alfa: 8-13 Hz; y beta-1: 13-19 Hz). Las bandas beta-2 y gamma no pudieron analizarse debido al elevado coste computacional asociado.
- ii. Se calcularon diagramas de recurrencia a partir de los vectores de conectividad instantánea.
- iii. Se aplicó el algoritmo de detección de comunidades, Louvain-GJA, a los diagramas de recurrencia para identificar topologías de red recurrentes (*i.e.*, meta-estados).
- iv. Se alinearon los tres meta-estados identificados para cada sujeto en base a su similitud topológica, calculada mediante la distancia de correlación.
- v. Se calcularon dos secuencias temporales para cuantificar las fluctuaciones de los meta-estados en los 60 s de cada época: (a) la *temporal activation sequence* (TAS), que es una representación discreta del meta-estado dominante en cada instante; y (b) el *instantaneous correlation tensor* (ICT), que es el tensor de la correlación de Spearman de cada meta-estado con la IAC en cada instante. La Figura 1 ilustra los primeros 5 s del TAS y del ICT para un paciente con DCL.

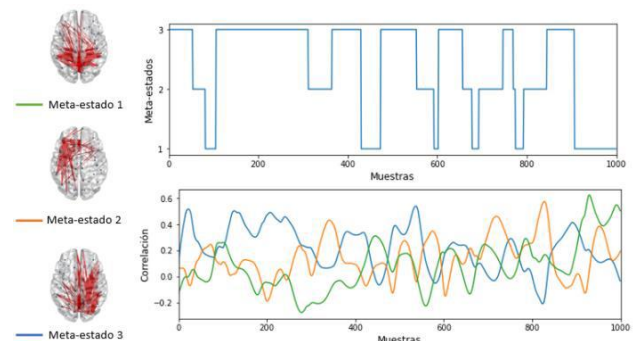


Figura 1. Representación del TAS (fila superior) y del ICT (fila inferior) para los primeros 5 s de un paciente con DCL, que tiene 3 meta-estados.

3.2. Nuevas métricas cronectómicas

El objetivo principal de este trabajo consistió en caracterizar la arquitectura temporal asociada a la activación dinámica de los meta-estados cerebrales. Para ello, proponemos dos nuevas métricas cronectómicas que permiten: (i) caracterizar la pérdida de estructura temporal; y (ii) el grado de definición del meta-estado dominante.

Entropía de transición

La entropía de transición se basa en el TAS. Concretamente, agrupa las muestras temporales de esta serie simbólica en símbolos de longitud L y analiza la distribución de probabilidades de transición entre ellos. La siguiente ecuación define la medida, considerando que X es una variable aleatoria discreta que se corresponde con la transición entre símbolos,

$$H(X) = - \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^M p(x_{i \rightarrow j}) \cdot \log[p(x_{i \rightarrow j})]$$

donde M representa el número total de símbolos y $p(x_{i \rightarrow j})$ la probabilidad de que se produzca la transición desde el símbolo i al j .

Singularidad del meta-estado dominante

Esta medida se define en base al ICT. En cada muestra, se selecciona el mayor valor de correlación, que corresponde al meta-estado dominante, $\rho_1[n]$. A este valor se le resta el valor de correlación inmediatamente inferior en el mismo instante, $\rho_2[n]$, que corresponde a uno de los otros dos meta-estados. La medida se define según la siguiente ecuación,

$$S = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\rho_1[n] - \rho_2[n])$$

donde N representa el número total de muestras del ICT. Un valor de S alto indicaría que el meta-estado dominante está bien definido con respecto al resto; mientras que un valor bajo de S estaría relacionado con una secuenciación de topologías de red con distancias de correlación similares para dos meta-estados, indicando un menor grado de dominancia.

3.3. Análisis estadísticos

En primer lugar, las métricas cronectómicas introducidas se normalizaron para garantizar que los resultados obtenidos se debían a dFC de origen neural y no a fluctuaciones aleatorias como ruido. Para ello, se generaron 100 secuencias subrogadas mediante AAFT (*amplitude adjusted Fourier transform*), aplicando la misma aleatorización para cada ROI [7]. Las métricas indicadas en el apartado 3.2 se normalizaron dividiendo sus valores por el valor promedio obtenido a partir de los datos subrogados.

Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante test no paramétricos. Concretamente, se usó el test de Kruskal-Wallis (KW) para identificar interacciones globales entre los tres grupos y el test U de Mann-Whitney (MW) para evaluar las diferencias entre pares de grupos. Se aplicó la

corrección FDR (*false discovery rate*) para corregir por el número de bandas de frecuencia y grupos.

4. Resultados y discusión

4.1. Desestructuración temporal

La Figura 2 muestra los resultados obtenidos tras calcular la entropía de transición para una longitud de símbolo de valor 3. Tras analizar diferentes longitudes de símbolo ($L=1, \dots, 7$), se seleccionó el valor $L=3$ porque era el más sensible a las alteraciones de la EA. Se observaron interacciones globales estadísticamente significativas en la banda zeta ($p=0.0070$, test KW, corrección FDR). Al comparar entre pares de grupos en esta banda, se obtuvieron diferencias significativas entre controles y pacientes con DCL ($p=0.0025$, test MW, corrección FDR), y entre controles y pacientes con EA ($p=0.0059$, test MW, corrección FDR). En ambas situaciones los pacientes con DCL y EA presentaban una entropía más alta que los controles. La presencia de valores de entropía menores en los controles indica una menor variedad de transiciones en comparación con pacientes con DCL o EA, apoyando la hipótesis planteada por [7] sobre la existencia de una estructura temporal subyacente que se va perdiendo progresivamente conforme avanza la EA. Asimismo, se observa que los valores de entropía normalizados son menores que 1, lo cual indica que los patrones observados se deben a dFC de origen neural y apoya la idea anterior de la existencia de una estructura temporal, no enteramente aleatoria, en la actividad neuronal en reposo. Los resultados a su vez apoyan la idea de que la transmisión de información en el cerebro podría darse a diferentes escalas temporales, estando algunas más afectadas por la EA y sugiriendo la utilidad de estudiar con diferentes niveles de granularidad la conectividad instantánea.

4.2. Pérdida de definición en la secuenciación de meta-estados

La Figura 3 recoge los resultados obtenidos tras calcular la singularidad del meta-estado dominante. Únicamente se observó una interacción global significativa en la banda alfa ($p=0.0084$, test KW, corrección FDR). En esta banda, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes con DCL ($p=0.0094$, test MW, corrección FDR), y entre controles y pacientes con EA ($p=0.0017$, test MW, corrección FDR). La presencia de valores normalizados más bajos del parámetro en pacientes con DCL y EA, y más cercanos a 1, indica la presencia de meta-estados peor definidos que en el caso de los controles. Estas perturbaciones en la banda alfa podrían estar relacionadas con la reducción en la eficiencia de la comunicación entre las regiones cerebrales de acuerdo con el estudio realizado por Miraglia *et al.* [10]. La reducción en la definición de la secuenciación de meta-estados en los pacientes con DCL y EA se alinea con la pérdida de modularidad en la banda alfa observada por Núñez *et al.* [7], que fue relacionada con una cognición más inestable.

4.3. Limitaciones y líneas futuras de investigación

El presente estudio tiene varias limitaciones que motivan futuras investigaciones. En primer lugar, la base de datos analizada está formada por 160 sujetos, lo cual limita la

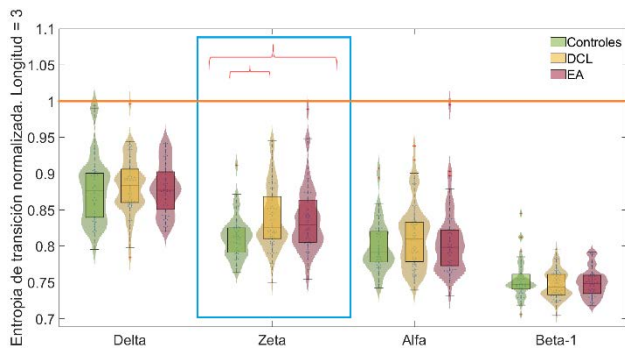


Figura 2. Entropía de transición para $L=3$ en cada banda de frecuencia. El cuadrado azul indica diferencias significativas globales entre grupos ($p < 0.05$, test de Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

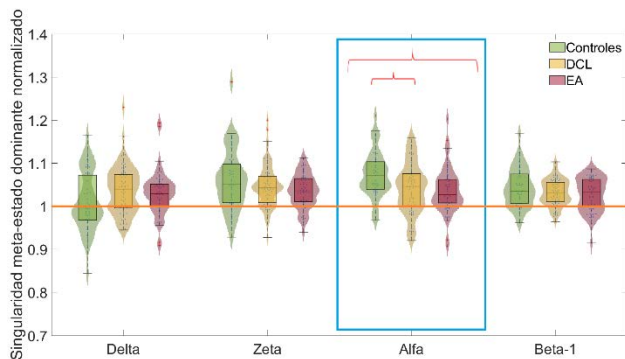


Figura 3. Singularidad del meta-estado dominante en cada banda de frecuencia. El cuadrado azul indica diferencias significativas globales entre grupos ($p < 0.05$, test de Kruskal-Wallis, corrección FDR). Las llaves rojas indican diferencias significativas entre pares de grupos ($p < 0.05$, prueba U de Mann-Whitney, corrección FDR).

capacidad de generalización de los resultados. Además, se podrían considerar una división en dos subgrupos de los pacientes con DCL, en función de su evolución o no a demencia por EA. Esta información permitiría realizar un estudio más específico sobre las alteraciones de la estructura temporal del EEG asociadas a la progresión a demencia por EA. Finalmente, las bandas de frecuencia consideradas en el estudio no se han extendido a bandas superiores a beta-1 debido al elevado coste computacional que supone la obtención de los meta-estados. Resultaría interesante calcular las medidas en estas bandas para observar las alteraciones que la EA provoca en su estructura temporal.

5. Conclusiones

Los resultados de este estudio indican que la progresión de la EA provoca una paulatina desestructuración de la arquitectura temporal subyacente de la actividad neuronal en reposo, la cual no es enteramente aleatoria. Además, el avance de la EA conlleva una reducción significativa en la definición de los meta-estados cerebrales que podría ser debida a una cognición más inestable. En definitiva, el presente estudio constituye un paso más para obtener una caracterización completa de las alteraciones dinámicas de la red neuronal funcional en la EA.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el ‘Ministerio de Ciencia e Innovación – Agencia Estatal de Investigación’ y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) bajo el proyecto PGC2018-098214-A-I00, por la Comisión Europea y el FEDER bajo el proyecto ‘Análisis y correlación entre la epigenética y la actividad cerebral para evaluar el riesgo de migraña crónica y episódica en mujeres’ (‘Programa de Cooperación Interreg V-A España-Portugal POCTEP 2014-2020’), y por el CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) a través del Instituto de Salud Carlos III cofinanciado con fondos FEDER. V. Rodríguez-González es beneficiario de una ayuda PIF-UVa de la Universidad de Valladolid.

Referencias

- [1] Cohen MX. Where does EEG come from and what does it mean?. *Trends in Neuroscience*, vol. 40, no. 4, 2017, pp. 208-18.
- [2] Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 18, no. 4, 2022, pp. 700-89.
- [3] Rossini PM, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, no. 6, 2020, pp. 1287-310.
- [4] Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. Resting brains never rest: Computational insights into potential cognitive architectures. *Trends in Neuroscience*, vol. 36, no. 5, 2013, pp. 268-74.
- [5] Waschke L, Kloosterman NA, Obleser J, Garrett DD. Behavior needs neural variability. *Neuron*, vol. 109, no. 5, 2021, pp. 751-66.
- [6] Calhoun VD, Miller R, Pearson G, Adali T. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*, vol. 84, no. 2, 2014, pp. 262-74.
- [7] Núñez P, Poza J, Gómez C, Rodríguez-González V, Hillebrand A, Tewarie P, Tola-Arribas MA, Cano M, Hornero R. Abnormal meta-state activation of dynamic brain networks across the Alzheimer spectrum. *Neuroimage*, vol. 232, 2021, p. 117898.
- [8] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, 2006, pp. 968-80.
- [9] Tewarie P, Liuzzi L, O'Neill GC, Quinn AJ, Griffa A, Woolrich MW, Stam CJ, Hillebrand A, Brookes MJ. Tracking dynamic brain networks using high temporal resolution MEG measures of functional connectivity. *Neuroimage*, vol. 200, 2019, pp. 38-50.
- [10] Miraglia F, Vecchio F, Rossini PM. Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, vol. 317, 2017, pp. 292-300.