

Acoplamiento cruzado amplitud-amplitud: un nuevo método para caracterizar la actividad neuronal y las alteraciones provocadas por la enfermedad de Alzheimer

M. Revilla-Vallejo ^{1,2}, K. Kamarova ¹, C. Gómez ^{1,2}, R. Hornero ^{1,2,5}, Yoshihito Shigihara ³, Hideyuki Hoshi ^{3,4}, J. Poza ^{1,2,5}

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, marcos.revilla@gib.tel.uva.es.

² Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, (CIBER-BBN), Valladolid, España.

³ Precision Medicine Centre, Hospital Hokuto, Obihiro, Japón

⁴ Medical Imaging Business Centre, Healthcare Business Group, RICOH Company, Ltd., Japón

⁵ IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

Resumen

La actividad electromagnética cerebral se ha analizado tradicionalmente en cada una de las seis bandas de frecuencia convencionales. De este modo, en los análisis de conectividad se obtienen seis redes neuronales funcionales, con resultados en ocasiones contradictorios. La construcción de un modelo de red multicapa permite una visión conjunta del cerebro y posibilita análisis agregados de las alteraciones que trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (EA), provocan en la actividad neuronal. El objetivo del presente trabajo es plantear una nueva forma de construcción de la red neuronal funcional multicapa y evaluar cómo esta se ve alterada con la EA. Para ello, se emplearon dos bases de datos, la primera, de actividad electroencefalográfica con 251 sujetos y, la segunda, de actividad magnetoencefalográfica con 188 sujetos. Ambas bases de datos constaban de sujetos cognitivamente sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve por EA y pacientes con demencia por EA. Se utilizó el acoplamiento cruzado amplitud-amplitud (AAC) para construir la red multicapa, basado en la medida de conectividad funcional de correlación entre la amplitud de las envolventes (AEC). La red AAC obtenida muestra diferencias entre el grupo no patológico y los grupos patológicos dando cuenta de una alteración de la red cerebral global, especialmente en las interacciones inter-banda (acoplamiento cruzado). Estas alteraciones en AAC sugieren la pérdida de facultades cognitivas característica de la EA, como el pensamiento activo o la atención.

1. Introducción

La electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) son dos técnicas de registro de la actividad electromagnética cerebral [1]. La actividad neuronal ha sido analizada utilizando diferentes aproximaciones para caracterizar los procesos cerebrales y cómo esos se modifican con diferentes trastornos neurodegenerativos [2]. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la patología neurodegenerativa con mayor prevalencia y la causa principal de demencia. En la actualidad se estima que aproximadamente 55 millones de personas la padecen [3]. Estudios previos han demostrado que la EA modifica la actividad electromagnética cerebral, provocando, entre otras alteraciones, el enlentecimiento de las señales EEG y MEG y la desconexión progresiva entre las diferentes regiones neuronales [2, 3].

Tradicionalmente, la actividad neuronal registrada se ha analizado de forma desagregada por bandas de frecuencia, concretamente, en las seis bandas de frecuencia convencionales (δ , delta: 1-4 Hz; θ , zeta: 4-8 Hz; α , alfa: 8-13 Hz; β -1, beta-1: 13-18 Hz; β -2, beta-2: 18-30 Hz y γ , gamma, > 30 Hz) [1]. A partir de la actividad en cada una de las bandas de frecuencia, una de las aproximaciones más frecuentemente utilizadas es el cálculo de la conectividad funcional entre las diferentes regiones cerebrales para evaluar las relaciones temporales que existen entre la actividad neuronal procedente de estas regiones [4]. El resultado es una red neuronal funcional formada por nodos, correspondientes a cada una de las regiones cerebrales, y por enlaces entre ellas, correspondientes a las magnitudes de las relaciones temporales. El análisis desagregado por bandas de frecuencia da lugar a seis redes neuronales funcionales para describir el comportamiento de la red cerebral global. Estudios recientes han sugerido la necesidad de armonizar la información de estas seis redes funcionales en una única; de modo que sea posible analizar la actividad neuronal del cerebro desde un punto de vista agregado (red multicapa) y facilitar la interpretación de las alteraciones que las enfermedades neurodegenerativas provocan en la misma [5, 6].

La hipótesis de este trabajo es que la EA provoca alteraciones en la actividad neuronal que pueden ser analizadas mediante una red multicapa. En consecuencia, el objetivo principal es plantear una nueva forma de construcción de la red neuronal funcional multicapa y evaluar cómo esta es alterada a lo largo del continuo de la EA.

2. Materiales

2.1. Sujetos

En el presente trabajo se han empleado dos bases de datos, una de registros EEG y otra de registros MEG. La primera (BD-EEG), registrada en un proyecto multicéntrico entre España y Portugal consta de 251 sujetos: 51 sujetos de control, 51 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) por EA y 149 pacientes con demencia debida a EA. La segunda (BD-MEG), registrada en el Hospital Hokuto en Japón, consta de 188 sujetos: 38 sujetos de control, 50 pacientes con DCL por EA y 100 pacientes con demencia debida a EA. Los diferentes gru-

pos se determinaron siguiendo los criterios diagnósticos NIA-AA [7]. Todos los sujetos, o bien sus familiares, dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, diseñado según el Código Ético de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Los comités correspondientes aprobaron el protocolo de trabajo.

La Tabla 1 resume los datos sociodemográficos de las dos bases de datos. En ambos casos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexos (p -valor > 0.05 , test Chi-cuadrado). Por otra parte, las dos bases de datos muestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la edad y en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (p -valor < 0.05 , test de Kruskal-Wallis). La edad del grupo de pacientes con DCL es significativamente mayor en la BD-EEG, mientras que en la BD-MEG, la edad de los pacientes con EA es mayor que la de los otros dos grupos. Por su parte, los valores de MMSE muestran diferencias entre los grupos en las dos bases de datos, reflejando el deterioro cognitivo consecuencia de la progresión de la EA.

2.2. Registros EEG y MEG

La actividad EEG se registró con un sistema de 19 canales, con los electrodos posicionados según el sistema internacional 10-20, y empleando un electroencefalógrafo Nihon Kohden Neurofax JE-921A con frecuencia de muestreo de 500 Hz. Por otro lado, la actividad electromagnética de la BD-MEG se registró empleando un sistema MEG de 160 canales (MEG Vision PQ1160C, Yokogawa Electric) y una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. En ambos casos, se solicitó a los sujetos que permanecieran sentados, en reposo y con los ojos cerrados, obteniendo un total de 5 minutos de registro. Las señales obtenidas en las dos bases de datos fueron preprocesadas de la siguiente forma [8]: (i) filtrado digital con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) en la banda 1-70 Hz; (ii) filtrado de ranura para eliminar la interferencia de 50 Hz; (iii) análisis de componentes independientes (ICA) para la detección y eliminación de artefactos; y (iv) segmentación de épocas de 5 s y selección de aquellas libres de artefactos mediante inspección visual. Adicionalmente, en la BD-MEG se empleó el algoritmo SOUND como una etapa adicional de eliminación de artefactos [9].

3. Métodos

3.1. Reconstrucción de las fuentes cerebrales

La actividad cerebral procedente de los 19 electrodos EEG, así como de los 160 canales MEG, fue proyectada a nivel de fuente, obteniendo 68 señales correspondientes a las regiones corticales en las que se divide el volumen cerebral según el atlas *Desikan-Killiany*. El algoritmo de localización de fuentes empleado fue sLORETA (*Standardized Low - Resolution Brain Electromagnetic Tomography*). Estas 68 señales a nivel de fuente se emplearon como punto de partida para el análisis posterior.

3.2. Acoplamiento cruzado de frecuencia: amplitud-amplitud

La construcción de la red neuronal funcional se ha rea-

	Controles	DCL	EA
BD-EEG			
<i>N</i>	51	51	149
Edad (años)	80.14 [7.09]	85.53 [7.25]	80.57 [7.61]
Sexo (H:M)	26:25	15:36	35:114
MMSE	28.82 [1.13]	23.33 [2.84]	12.92 [8.72]
BD-MEG			
<i>N</i>	38	50	100
Edad (años)	73.53 [5.98]	76.76 [6.16]	81.05 [6.81]
Sexo (H:M)	19:18	11:39	43:57
MMSE	28.77 [1.76]	26.16 [2.59]	18.16 [5.67]

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de las bases de datos empleadas; *N*: número de sujetos; *H*: hombre; *M*: mujer; *MMSE*: *Mini-Mental State Examination* (rango: [0, 30]). *Edad*, *MMSE*: media [desviación estándar].

lizado tradicionalmente empleando la actividad electromagnética cerebral filtrada en el rango de frecuencias de las bandas convencionales [4]. De esta forma, se obtiene una red neuronal funcional (con 68 nodos y las conexiones correspondientes) para cada una de esas bandas de frecuencia. En este dominio, una de las medidas de conectividad más robusta a las interacciones espúreas es la correlación entre la amplitud de las envolventes (*amplitude envelope correlation*, AEC) ortogonalizada [10, 11]. La AEC estima la correlación entre las amplitudes de las envolventes de las señales procedentes de las diferentes regiones cerebrales en la banda de frecuencia en cuestión [11]. El paso adicional de ortogonalización reduce el acoplamiento espúreo a través de una regresión lineal. De esta forma, se eliminan efectos no deseados derivados de la conducción de volumen, entre otros [12].

En este estudio, se planteó el acoplamiento cruzado de frecuencia amplitud-amplitud (*amplitude-to-amplitude coupling*, AAC) como una extensión de la AEC ortogonalizada para contemplar las interacciones multicapa [5, 6, 13]. La AAC se basó en la AEC ortogonalizada filtrando de forma apropiada las señales consideradas. El procedimiento consistió en filtrar la envolvente de las señales de las bandas de frecuencia superiores en el rango de frecuencias de las bandas de frecuencia más bajas y, posteriormente, calcular la AEC ortogonalizada entre estas señales [13]. Por ejemplo, para la interacción de las bandas δ y θ , la envolvente de la señal de la banda θ se filtró en el rango 1-4 Hz y, a continuación, se calculó la AEC entre la señal δ original y la señal θ resultante del filtrado. De este modo, se obtuvo una red neuronal funcional de 408 nodos (68 nodos x 6 bandas de frecuencia) formada por 21 subredes correspondientes a las interacciones intra-banda (AEC) e inter-banda (AAC) para cada uno de las épocas y sujetos de las dos bases de datos. Las subredes de la diagonal principal se correspondían con las interacciones intra-banda convencionales, mientras que el resto, con las interacciones inter-banda.

Los cambios entre las redes AAC obtenidas para cada uno de los grupos se caracterizaron a través de la matriz diferencia entre las mismas. En estas matrices solo se

representaron aquellos valores con diferencias estadísticamente significativas en cada una de las comparaciones entre los grupos objeto de estudio ($p < .05$, test U de Mann-Whitney).

4. Resultados y discusión

En primer lugar se evaluaron los factores potenciales de confusión en los resultados obtenidos. Para ello se analizó la existencia de correlaciones estadísticamente significativas entre la red AAC promediada por épocas para cada sujeto y la edad. Los resultados mostraron que la edad no se encontraba estadísticamente relacionada con las redes AAC promediadas por épocas ($p > .05$, test bivariado de correlación de Spearman, corrección FDR).

En la Figura 1 se muestran las matrices AAC promedio por épocas y sujetos para cada uno de los tres grupos considerados (controles, DCL y EA), así como las matrices diferencia entre estos. Las matrices AAC se muestran en escala logarítmica. En las matrices diferencia, en color rojo se muestran los incrementos de conectividad significativos del primer grupo con respecto al segundo, mientras que en color azul las disminuciones significativas ($p < .05$, test U de Mann-Whitney).

Los resultados muestran un elevado grado de replicación entre las dos bases de datos y técnicas de registro. Las mayores diferencias se encuentran entre el grupo no patológico y los grupos patológicos, especialmente en la transición entre controles y pacientes con EA. En las subredes de la diagonal principal (subredes AEC) es posible apreciar la dicotomía entre bandas altas y bajas de frecuencia observada previamente en la literatura. La conectividad aumenta principalmente en las bandas bajas a medida que la EA progresa, mientras que en las bandas altas disminuye [2]. Analizando a continuación las interacciones cruzadas entre bandas de frecuencia, en primer lugar se observa como el acoplamiento entre la banda α y las bandas β -1, β -2 y γ es mayor en el grupo de controles que en el de EA para ambas bases de datos [14]. Esta mayor conectividad puede estar relacionada con una menor actividad en el estado de reposo, del que son característicos los ritmos α en comparación con los estados de pensamiento o atención asociados con los ritmos β y γ . A lo largo de la EA se aprecia un claro deterioro en el pensamiento activo y la atención, siendo predominantes los estados de reposo [3]. Del mismo modo, se observa una menor conectividad entre la banda δ y las bandas β -1 y β -2, mostrando esa mayor actividad en el estado de somnolencia frente a los estados de pensamiento activo o atención. Por otra parte, las diferencias negativas en la comparación Control-EA entre las bandas β y γ indican una mayor actividad en las bandas altas de frecuencia a medida que la EA progresa. La banda γ se ha relacionado tradicionalmente con elevada actividad mental en entornos de pánico o estrés [1]. La EA y sus alteraciones características pueden justificar esta elevada actividad al alterar los mecanismos básicos de funcionamiento del cerebro y, por tanto, someter a un elevado grado de estrés al mismo [3]. En la misma línea de razonamiento se encuentran las diferencias entre C

y DCL, pudiendo resultar estas fundamentales para un diagnóstico precoz de la enfermedad.

Este trabajo consta de tres limitaciones principales. En primer lugar el elevado coste computacional de la aproximación de red multicapa. Como línea futura se plantea optimizar el proceso de filtrado y cálculo de la AEC para reducir el tiempo de computación de red AAC completa. En segundo lugar, se ha empleado una plantilla para la localización de fuentes con una resolución espacial reducida. El empleo de un mayor número de fuentes permitiría una mayor resolución espacial y, por tanto, la realización de un mapeo de las alteraciones observadas con las diferentes regiones cerebrales. Si bien, esto incrementaría el coste computacional de la aproximación. En último lugar, la necesidad de resumir la información de la red multicapa mediante la aplicación de parámetros derivados de la Teoría de Grafos.

5. Conclusiones

La metodología propuesta de caracterización de la actividad neuronal mediante la AAC es replicable, con un alto grado de alineación entre las dos bases de datos empleadas, a pesar del uso de técnicas de registro diferentes (EEG y MEG). Además, los resultados observados muestran que esta nueva red multicapa es capaz de describir la actividad neuronal en su conjunto, proporcionando una visión agregada del funcionamiento cerebral. Las redes AAC obtenidas sugieren la importancia de la comunicación inter-banda en el funcionamiento cerebral. Por último, las alteraciones observadas en esta red multicapa podrían estar relacionadas con el deterioro de ciertas funciones cognitivas consecuencia de la progresión de 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 co-financiado con fondos FEDER. M. Revilla-Vallejo disfruta de un contrato predoctoral financiado por el Fondo Social Europeo, y la Junta de Castilla y León, a través de la Consejería de Educación.

Referencias

- [1] N. Kulkarni *et al.* *Electroencephalogram and Its Use in Clinical Neuroscience. EEG-Based Diagnosis of Alzheimer Disease*. Academic Press, 2018.
- [2] L. Koelewijn *et al.* Alzheimer’s disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity. *Clin. Neurophysiol.*, 128(11):2347–2357, 2017.

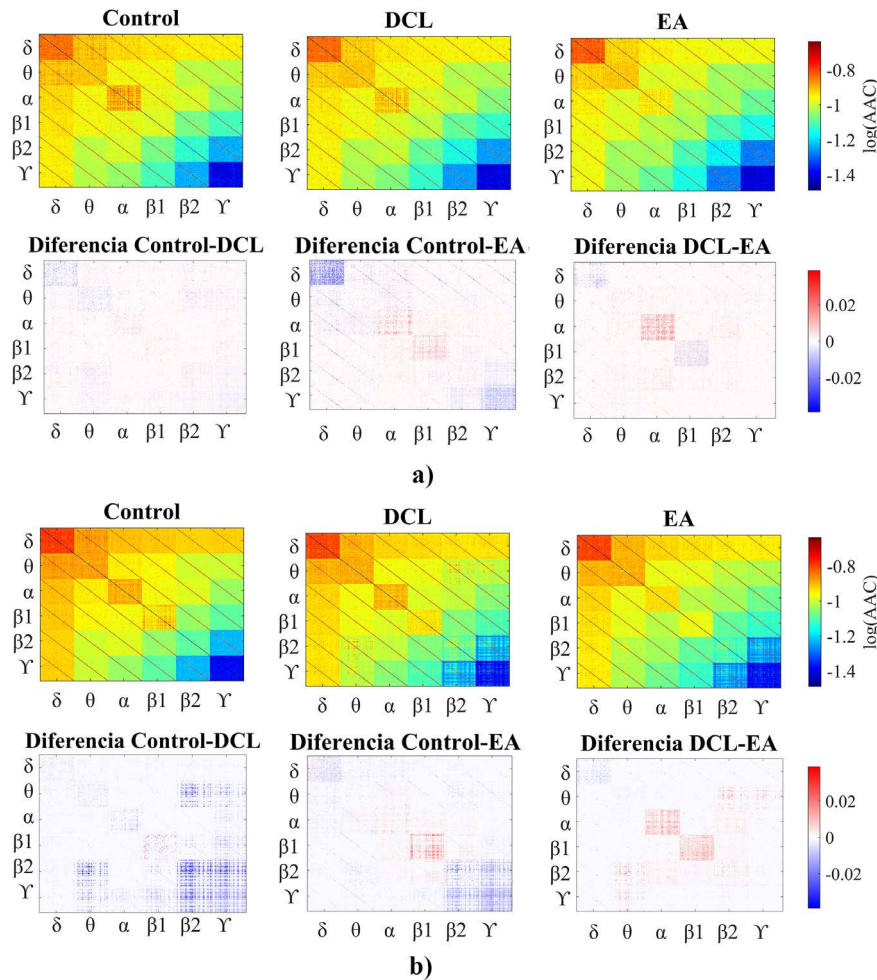


Figura 1. a) Base de datos de EEG; b) Base de datos de MEG. Redes multicapa AAC promedio en la parte superior y matrices de diferencia en la parte inferior para controles, DCL y EA. Las redes multicapa AAC se representan en escala logarítmica. En las matrices diferencia, en color rojo se muestran los incrementos de conectividad del primer grupo con respecto al segundo y en color azul los decrementos. Solo se representan aquellos valores de la matriz diferencia en los que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < .05$, test U de Mann-Whitney).

- [3] S. Gauthier *et al.* World Alzheimer Report 2021. Journey through the diagnosis of dementia. *Alzheimer's Disease International*, 2021.
- [4] M. Rubinov and O. Sporns. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3):1059–1069, 2010.
- [5] S. J. Ruiz-Gómez *et al.* A new method to build multiplex networks using canonical correlation analysis for the characterization of the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Neural Engineering*, 18(2):1–12, 2021.
- [6] P. Tewarie *et al.* Interlayer connectivity reconstruction for multilayer brain networks using phase oscillator models. *New Journal of Physics*, 23(6):1–16, 2021.
- [7] J.R.Jr. Clifford *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 14(4):535–562, 2018.
- [8] A. Maturana-Candelas *et al.* EEG Characterization of the Alzheimer's disease continuum by means of multiscale entropies. *Entropy*, 21(6):544, 2019.
- [9] V. Rodríguez-González *et al.* Consistency of local activation parameters at sensor- And source-level in neural signals. *Journal of Neural Engineering*, 17(5):056020, 2020.
- [10] Z. Liu *et al.* Large-scale spontaneous fluctuations and correlations in brain electrical activity observed with magnetoencephalography. *Neuroimage*, 51(1):102–111, 2010.
- [11] C.T. Briels *et al.* Reproducibility of EEG functional connectivity in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1):1–14, 2020.
- [12] G. C. O'Neill *et al.* Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *NeuroImage*, 180(Pt B):559–576, 2018.
- [13] M. Siems and M. Siegel. Dissociated neuronal phase- and amplitude-coupling patterns in the human brain. *NeuroImage*, 209:1–12, 2020.
- [14] C. Lihui *et al.* Reconstruction of functional brain network in Alzheimer's disease via cross-frequency phase synchronization. *Neurocomputing*, 314:490–500, 11 2018.