



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

**Caracterización de los mecanismos de
organización neuronal de pacientes con la
enfermedad de Alzheimer**

Autor:

D. Saúl José Ruiz Gómez

Tutor:

D. Carlos Gómez Peña

Valladolid, 7 de septiembre de 2016

TÍTULO: **Caracterización de los mecanismos de organización neuronal de pacientes con la enfermedad de Alzheimer**

AUTOR: **D. Saúl José Ruiz Gómez**

TUTOR: **D. Carlos Gómez Peña**

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

TRIBUNAL

PRESIDENTE: **D. Roberto Hornero Sánchez**

VOCAL: **Dña. María García Gadañón**

SECRETARIO **D. Jesús Poza Crespo**

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

SUPLENTE **Dña. Miriam Antón Rodríguez**

FECHA: **7 de septiembre de 2016**

CALIFICACIÓN:

*'Tú guarda los sentimientos
que yo guardo los recuerdos'*

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia quisiera agradecer a Carlos Gómez Peña la oportunidad que me ha brindado para realizar este trabajo y la paciencia que ha demostrado al resolver mis constantes dudas a lo largo del mismo.

Al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, por introducirme en el mundo de la ingeniería biomédica y hacer posible esta investigación.

A todos mis compañeros y amigos, porque vuestra ayuda y consejos a lo largo de todo este tiempo han hecho que hoy sea quien soy. Mención especial a Álvaro, contigo empezó todo.

A Alba, por estar presente en todo momento, por aguantarme y por hacerme soñar despierto con el paraíso.

Por último, el mayor de los agradecimientos va dirigido a mi familia, especialmente a mis padres y hermana, por el esfuerzo que han demostrado en educarme y ayudarme a crecer como persona. Con toda seguridad puedo afirmar que sin su apoyo no podría estar escribiendo estas líneas.

RESUMEN

En este Trabajo Fin de Máster, se ha analizado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) espontánea en 36 pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA), en 18 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y en 26 sujetos de control de edad avanzada utilizando medidas de acoplamiento y parámetros derivados de la teoría de grafos. El objetivo de este estudio es determinar si la actividad cerebral reflejada en los registros MEG permite distinguir entre los tres grupos de estudio.

La EA es el tipo de demencia más común en los países occidentales. La prevalencia de la EA aumenta con la edad: está entorno al 1% en sujetos de 60 años, pero muestra un crecimiento exponencial llegando a afectar al 30% de los sujetos de más de 85 años. Además, debido al aumento de la esperanza de vida, se espera que en el año 2050 más de 131 millones de personas sufran demencia. Por otra parte, el DCL es un estado transicional entre los cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. La prevalencia del DCL está en torno al 14-18% en personas mayores de 65 años, mientras que el riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con DCL es del 10-15% por un 1% en los sujetos de 60 años. Aunque el diagnóstico definitivo de la EA sólo es posible mediante necropsia, en la práctica clínica se realiza un diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia utilizando técnicas como 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 del 80 - 90%. Debido a este motivo, son necesarias nuevas técnicas y pruebas que ayuden a la detección de la EA.

Actualmente, las señales MEG no se utilizan en el diagnóstico de la EA y del DCL pese a que numerosos estudios sugieren que el análisis de estos registros podría ayudar. La MEG, al igual que la electroencefalografía (EEG), es una técnica no invasiva que registra los campos electromagnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. La MEG presenta alguna ventaja sobre la EEG como por ejemplo que los registros no dependen de ningún punto de referencia o que las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectadas por los campos magnéticos que por 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, lo que hace que la instalación y el mantenimiento de un equipo MEG sean muy costosos.

Con respecto a los métodos utilizados, se han calculado distintas medidas de acoplamiento entre los distintos canales MEG: la coherencia (COH), la verosimilitud de sincronización (SL), el índice de retardo de fase (PLV) y la causalidad de Granger (GC). Para realizar el análisis de la red mediante teoría de grafos se han calculado una serie de parámetros de red a partir de las medidas de acoplamiento: el grado del nodo (GN), la

longitud de camino más corto (PL), la eficiencia global (GE), el coeficiente de agrupamiento (CC) y el coeficiente de asortatividad (CA). Con el fin de obtener parámetros que sean independientes del tamaño de la red, se han calculado los parámetros de red normalizados a partir de un conjunto de redes subrogadas. Por último, se ha estudiado cómo afecta a los parámetros de red la elección del umbral a la hora de binarizar las matrices de conectividad. Este análisis se ha llevado a cabo para cada una de las bandas de frecuencia en las que se ha dividido este estudio.

Los resultados muestran un aumento de la conectividad en la EA, lo que provoca valores mayores para los parámetros que miden de alguna forma la conectividad entre diferentes regiones como son el GN, la GE y el CC independientemente de la medida de conectividad utilizada y prácticamente para todas las bandas de estudio. Además de estos parámetros, también aumenta la PL a medida que progresa la enfermedad, obteniendo valores más bajos para los sujetos de control. En cuanto al efecto de la normalización, únicamente para la PL se ha experimentado la inversión de la tendencia en los grupos, mientras que para el resto de parámetros la tendencia se ha mantenido. Por último, en lo que respecta a la elección del umbral se han obtenido comportamientos diferentes para una misma banda de frecuencia y un mismo parámetro de red, por lo que a priori la elección de un umbral óptimo es algo complejo.

En resumen, se ha visto como el análisis de redes complejas mediante teoría de grafos permite detectar ciertas alteraciones que la EA y el DCL provocan en la actividad cerebral de los pacientes. Sin embargo, este estudio es únicamente un primer paso en la investigación.

ABSTRACT

In this Master's Thesis, we have analyzed the magnetoencephalography (MEG) background activity in 36 Alzheimer's disease (AD) patients, 18 mild cognitive impairment (MCI) patients and 26 elderly control subjects using connectivity measures and network parameters used in graph theory. Our goal was to determine if the brain activity reflected in the MEG recordings are different among the three aforementioned groups.

AD is the most frequent type of dementia in western countries. This brain disorder affects 1% of the 60 years population, but the prevalence increases exponentially with age, so around 30% of people over 85 years suffer from this disease. In addition, due to increased life expectancy, it is expected that the number of people with dementia will increase to 131 million in 2050. On the other hand, MCI is a transitional state between the cognitive changes associated with normal aging and an early stage of dementia. The prevalence of MCI is around 14-18% in people over 60 years, while the risk of developing dementia in patients with MCI is 10-15% for 1% in 60 years subjects. A definitive diagnosis of AD is only possible by necropsy, but in clinical practice a differential diagnosis with other types of dementia is used. Techniques like patient history, neurological examination, laboratory studies and neuroimaging techniques are used in diagnosis. However, these tests only allow diagnose AD with an accuracy between 80 and 90%. Hence, new approaches are needed to improve AD detection.

Nowadays, MEG recordings are not used in AD or MCI diagnosis despite the fact that several studies suggest that the analysis of these records could help. MEG, as electroencephalography (EEG), is a non-invasive technique that records the electromagnetic fields generated by the brain neuronal activity. MEG offers some advantages over EEG such as reference-free recordings, which are not distorted by the resistive properties of the skull. However, the magnetic fields generated by the human brain are extremely weak, so it is necessary to use superconductor materials and magnetically isolated room, which makes installation and maintenance of a MEG equipment are very expensive.

In regard to the used methods, some connectivity measures between different MEG channels have been calculated: Coherence (COH), Synchronization Likelihood (SL), Phase Locking Value (PLV) and Granger Causality (GC). To perform network analysis using graph theory, several network parameters from connectivity measures have been calculated: node degree (GN), path length (PL), global efficiency (GE), clustering coefficient (CC) and assortativity coefficient (CA). In order to obtain independent parameters of network size, normalized parameters has been calculated from a set of surrogate networks. Finally, it has been studied how the threshold affects when binarizing connectivity matrices. This analysis was performed for each frequency band in which this study has been divided.

Our results show an increase of connectivity in AD group, obtaining higher values for the parameters that measure somehow connectivity between different regions such as the GN, GE and CC regardless of the extent of connectivity used for all bands. In addition to these parameters, the PL also increases as the disease progresses, obtaining the lowest values for control subjects. After normalization, only PL trend between has changed, while the trend for other parameters has kept equal. Finally, it has obtained different behaviors for the same frequency band and the same parameter, so the choice of an optimal threshold is complex.

In summary, our findings show the usefulness of the analysis of complex networks using graph theory to detect changes in the dynamical behavior in AD and MCI patients' brains. However, this study is only a first step in the investigation.

PALABRAS CLAVE

Magnetoencefalografía, Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve, análisis de teoría de grafos, parámetros de red.

KEYWORDS

Magnetoencephalography, Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, graph theoretical analysis, network parameters.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas	3
1.2. Hipótesis	4
1.3. Objetivos	4
1.4. Metodología	5
1.5. Descripción de la memoria	6
CAPÍTULO 2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	9
2.1. Introducción	11
2.2. Anatomía Patológica.....	12
2.3. Sintomatología.....	12
2.4. Diagnóstico.....	13
2.5. Tratamiento	14
2.5.1. Tratamientos sintomáticos.....	15
2.5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad	15
2.5.3. Tratamientos basados en estudios epidemiológicos.....	15
2.5.4. Atención al cuidador	16
CAPÍTULO 3. DETERIORO COGNITIVO LEVE	17
3.1. Introducción	19
3.2. Anatomía Patológica.....	20
3.3. Sintomatología.....	20
3.4. Diagnóstico.....	21
3.5. Tratamiento	22
3.5.1. Tratamiento farmacológico	22
3.5.2. Tratamiento no farmacológico	22
CAPÍTULO 4. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	23
4.1. Introducción	25
4.2. Sistema de Registro de la Actividad Magnética Cerebral.....	26

4.2.1. Sensores SQUID	27
4.2.2. Transformadores de flujo	27
4.2.3. Contenedor criogénico	28
4.2.4. Habitación aislada magnéticamente	28
4.3. Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral	28
4.3.1. SPECT y PET	29
4.3.2. fMRI y MRS	30
4.3.3. EEG	31
CAPÍTULO 5. SUJETOS Y SEÑALES	33
5.1. Datos sociodemográficos.....	35
5.2. Características de los registros MEG.....	37
5.3. Rechazo de artefactos	38
CAPÍTULO 6. MÉTODOS APLICADOS	39
6.1. Medidas de conectividad	41
6.1.1. Coherencia.....	41
6.1.2. Synchronization Likelihood.....	42
6.1.3. Phase Locking Value	44
6.1.4. Causalidad de Granger.....	44
6.2. Teoría de grafos	46
6.2.1. Medidas básicas	46
6.2.1.1. Grado del nodo	46
6.2.1.2. Longitud de camino más corto	47
6.2.2. Medidas de integración	47
6.2.2.1. Eficiencia global	47
6.2.3. Medidas de segregación.....	48
6.2.3.1. Coeficiente de agrupamiento	48
6.2.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	49
6.2.4.1. Coeficiente de asortatividad.....	49
6.3. Análisis de los parámetros normalizados	49
6.4. Umbralización.....	51
6.5. Métodos estadísticos.....	52
6.5.1. Test <i>U</i> de Mann-Whitney	52

6.5.2. Curvas ROC.....	52
6.5.3. Diagramas de cajas y bigotes	53
CAPÍTULO 7. RESULTADOS.....	55
7.1. Introducción	57
7.2. Medidas de conectividad	57
7.2.1. Coherencia.....	57
7.2.2. Synchronization Likelihood.....	60
7.2.3. Phase Locking Value	60
7.2.4. Causalidad de Granger.....	60
7.3. Análisis de red.....	67
7.3.1. Medidas básicas	67
7.3.1.1. Grado del nodo	67
7.3.1.2. Longitud de camino más corto	78
7.3.2. Medidas de integración	81
7.3.2.1. Eficiencia global	81
7.3.3. Medidas de segregación.....	83
7.3.3.1. Coeficiente de agrupamiento	83
7.3.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	95
7.3.4.1. Coeficiente de asortatividad.....	95
7.4. Análisis de los parámetros normalizados	98
7.4.1. Medidas básicas	99
7.4.1.1. Grado del nodo Normalizado	99
7.4.1.2. Longitud de camino más corto Normalizado.....	99
7.4.2. Medidas de integración	109
7.4.2.1. Eficiencia global Normalizado	109
7.4.3. Medidas de segregación.....	112
7.4.3.1. Coeficiente de agrupamiento Normalizado.....	112
7.4.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	115
7.4.4.1. Coeficiente de asortatividad Normalizado	115
7.5. Efecto de la umbralización.....	131
7.5.1. Medidas básicas	126
7.5.1.1. Grado del nodo	126
7.5.1.2. Longitud de camino más corto	127

7.5.2. Medidas de integración	139
7.5.2.1. Eficiencia global	127
7.5.3. Medidas de segregación	127
7.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento	127
7.5.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	130
7.5.4.1. Coeficiente de asortatividad	130
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	149
8.1. Introducción	151
8.2. Discusión.....	151
8.2.1. Medidas de conectividad	151
8.2.2. Parámetros de red.....	154
8.2.3. Parámetros de red normalizados.....	155
8.2.4. Influencia de la umbralización	156
8.3. Conclusiones.....	156
8.4. Limitaciones y líneas futuras de investigación	157
APÉNDICE A. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	159
BIBLIOGRAFÍA.....	163

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema general de un sistema MEG típico. (Gómez, 2009).....	26
Figura 2. Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG. El conjunto de sensores SQUID está inmerso en helio líquido (Zhang <i>et al.</i> , 2014).....	27
Figura 3. Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú <i>et al.</i> , 1999).....	29
Figura 4. Dispositivos de SPECT (izquierda) y PET (derecha).....	29
Figura 5. Dispositivos de fMRI (izquierda) y MRS (derecha).....	30
Figura 6. Esquema de la distribución de los electrodos en el Sistema Internacional de Registro 10-20.....	31
Figura 7. Distribución espacial de los sensores MEG para el equipo MAGNES 2500 WH (4D-Neuroimaging) acompañada de un ejemplo de porción de señal registrada por cada sensor, para el sujeto DCOG29.....	37
Figura 8. Segmento MEG contaminado con los latidos del corazón rodeados en rojo (Gómez, 2009).....	38
Figura 9. Esquema seguido para el cálculo de los ratios de cada parámetro a partir de los registros MEG.....	50
Figura 10. Esquema seguido para llevar a cabo la umbralización tanto para matrices direccionales (GC) como no direccionales (COH, PLV y SL).....	51
Figura 11. Matrices de adyacencia de Coherencia (COH) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).....	58
Figura 12. Distribución de los p -valores para la Coherencia (COH) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la U de Mann-Whitney.....	59
Figura 13. Matrices de adyacencia de Synchronization Likelihood (SL) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).....	61
Figura 14. Distribución de los p -valores para la Synchronization Likelihood (SL) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la U de Mann-Whitney.....	62

Figura 15. Matrices de adyacencia de Phase Locking Value (PLV) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).....	63
Figura 16. Distribución de los p -valores para el Phase Locking Value (PLV) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la U de Mann-Whitney.	64
Figura 17. Matrices de adyacencia de Causalidad de Granger (GC) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).....	65
Figura 18. Distribución de los p -valores para la Causalidad de Granger (GC) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la U de Mann-Whitney.	66
Figura 19. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	68
Figura 20. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	69
Figura 21. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	70
Figura 22. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	71
Figura 23. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	72
Figura 24. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	73
Figura 25. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	74
Figura 26. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	75
Figura 27. Diagramas de cajas y bigotes para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).....	77

Figura 28. Diagramas de cajas y bigotes para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).....	79
Figura 29. Diagramas de cajas y bigotes para la Eficiencia global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).....	82
Figura 30. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	85
Figura 31. Distribución espacial de los <i>p</i> -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	86
Figura 32. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	87
Figura 33. Distribución espacial de los <i>p</i> -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	88
Figura 34. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	89
Figura 35. Distribución espacial de los <i>p</i> -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	90
Figura 36. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	91
Figura 37. Distribución espacial de los <i>p</i> -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	92
Figura 38. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).....	94
Figura 39. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).....	97

Figura 40. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	100
Figura 41. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	101
Figura 42. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	102
Figura 43. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	103
Figura 44. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	104
Figura 45. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	105
Figura 46. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	106
Figura 47. Distribución espacial de los p -valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	107
Figura 48. Diagramas de cajas y bigotes para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	108
Figura 49. Diagramas de cajas y bigotes para Longitud de camino más corto Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	111
Figura 50. Diagramas de cajas y bigotes para la Eficiencia global Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	114
Figura 51. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	117

Figura 52. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	118
Figura 53. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	119
Figura 54. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	120
Figura 55. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	121
Figura 56. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	122
Figura 57. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	123
Figura 58. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	124
Figura 59. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	125
Figura 60. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de asortatividad Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	129
Figura 61. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).....	132
Figura 62. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).....	133

- Figura 63.** Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)..... 134
- Figura 64.** Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)..... 135
- Figura 65.** Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)... 136
- Figura 66.** Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)..... 137
- Figura 67.** Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)..... 138
- Figura 68.** Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)..... 139
- Figura 69.** Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL). 140
- Figura 70.** Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL). 141
- Figura 71.** Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL). 142
- Figura 72.** Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL). 143

Figura 73. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)... 144

Figura 74. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)... 145

Figura 75. Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)... 146

Figura 76. Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL)... 147

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías de diagnóstico de la EA (Cummings, 2004).....	14
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de DCL según Petersen y EADC.....	21
Tabla 3. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.....	36
Tabla 4. Distribución espectral de las bandas de frecuencia.....	38
Tabla 5. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	76
Tabla 6. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	78
Tabla 7. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	80
Tabla 8. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	81
Tabla 9. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Eficiencia Global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	83
Tabla 10. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para la Eficiencia global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	84
Tabla 11. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.....	93
Tabla 12. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.....	95

Tabla 13. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	96
Tabla 14. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	98
Tabla 15. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	109
Tabla 16. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	110
Tabla 17. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Longitud de camino más corto Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	112
Tabla 18. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para la Longitud de camino más corto Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	113
Tabla 19. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Eficiencia global Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	115
Tabla 20. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para la Eficiencia global Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	116
Tabla 21. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	126
Tabla 22. Valores de <i>p</i> -valores, precisión y AROC para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	128
Tabla 23. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de asortatividad Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.	130

Tabla 24. Valores de p -valores, precisión y AROC para el Coeficiente de asortatividad Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.	131
Tabla 25. Relación de estudios previos consultados para las medidas de conectividad..	153
Tabla 26. Relación de estudios previos consultados para los parámetros de red y los parámetros de red normalizados.....	155

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas.....	3
1.2. Hipótesis.....	4
1.3. Objetivos.....	4
1.4. Metodología.....	5
1.5. Descripción de la memoria	6

1.1. Introducción al procesamiento de señales biomédicas

Este Trabajo Fin de Máster se engloba dentro del campo de la Ingeniería Biomédica y, más concretamente, dentro de la línea de procesamiento de señales biomédicas. Aprovechando los conocimientos propios de la ingeniería en el procesamiento de señales biomédicas, seremos capaces de extraer la información necesaria del sistema biológico bajo estudio (Cohen, 2000). Habitualmente, los médicos han analizado las señales biomédicas mediante una inspección visual. Se trataba de buscar características anormales en su amplitud, forma, simetría, frecuencia, etc. Este proceso resultaba muy complejo y ofrecía resultados que dependían en gran parte del especialista (Martí, 1988). El procesamiento de señales biomédicas tiene como objetivo ofrecer un análisis objetivo y uniforme de las alteraciones que puede producir una enfermedad extrayendo ciertas características de las señales analizadas. De forma general, el procesamiento de señales biomédicas se divide en tres etapas, que a su vez se subdividen en varias (Poza, 2008):

1. Obtención y registro de las señales.

- a. Detección, muestreo, cuantificación y digitalización de la señal biomédica.
- b. Preprocesado de la señal para eliminar espurios e interferencias de otros elementos internos y externos del mismo sistema biológico.
- c. Almacenamiento y/o transmisión de la señal preprocesada.

2. Procesado.

- a. Segmentación de la señal.
- b. Filtrados y/o transformación de la señal.
- c. Determinación de los patrones que se quieren detectar.

3. Clasificación.

- a. Extracción de características.
- b. Clasificación de la señal.

En este Trabajo de Fin de Máster se va a estudiar la señal biomédica procedente de la actividad magnética espontánea producida por el cerebro, denominada magnetoencefalograma (MEG). Estos registros reflejan los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Se trata de señales discretas, de origen magnético, que se utilizan, fundamentalmente, en el ámbito de la neurología, la psiquiatría y la psicología (Gómez, 2009). De manera concreta, se analizarán estos registros MEG en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA, *Alzheimer Disease, AD*), con Deterioro Cognitivo Leve (DCL, *Mild Cognitive Impairment, MCI*) y sujetos de control mediante un análisis basado en la utilización de medidas de conectividad tales como coherencia (COH, *Coherence*), *Synchronization Likelihood (SL)*, *Phase Locking Value (PLV)* y Causalidad de Granger (*GC, Granger Causality*) y se estudiarán posteriormente parámetros de red aplicando teoría de grafos como el grado del nodo (*node degree*), la longitud de camino más corto (*shortest path length*), la eficiencia global

(*global efficiency*), el coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*) y el coeficiente de asortatividad (*assortativity coefficient*) a fin de realizar un análisis de red.

1.2. Hipótesis

La EA es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva, cuya característica principal es una destrucción gradual de las células cerebrales. En el cerebro de los enfermos con EA aparecen dos tipos de lesiones: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Además, se experimenta una reducción de la densidad sináptica, pérdida de neuronas y degeneración granovascular de las neuronas hipocampales (Cummings, 2004). Por otro lado, el DCL se define como un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. Se reconoce como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, y se utiliza específicamente para referirse a un grupo de individuos que presentan cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia, ya que no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (Petersen, 2004). El DCL amnésico, que hace referencia a un déficit de memoria, es posiblemente un estadio precursor de la enfermedad de Alzheimer, ya que los datos neuropatológicos confirman esta transición.

Como consecuencia de los cambios que tanto la Enfermedad de Alzheimer como el Deterioro Cognitivo Leve producen en el cerebro de los enfermos, la actividad electromagnética cerebral podría verse afectada. La magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*) es una técnica no invasiva que permite el registro de las señales magnéticas generadas por el cerebro. Junto con la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*), la MEG es la única técnica que mide la actividad neuronal directamente (Gómez, 2009). Además presenta varias ventajas sobre la EEG, ya que la MEG proporciona registros que no dependen de ningún punto de referencia y que las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectadas por los campos magnéticos que por los eléctricos (Hämäläinen *et al.*, 1993; Hari, 2005). Por ello, en este Trabajo Fin de Máster analizaremos registros MEG pertenecientes a pacientes con EA, pacientes con DCL y sujetos de control. Los cambios producidos tanto por la EA como por el DCL en el cerebro de los enfermos deberían quedar reflejados en estos registros.

1.3. Objetivos

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. El diagnóstico clínico diario se realiza por exclusión de otras demencias, para lo cual se hace uso de una serie de criterios estandarizados, alcanzándose una precisión diagnóstica entre el 80 y el 90% (Rossor, 2001). Sería conveniente, con el fin de diagnosticar la EA en sus fases iniciales, entender mejor la dinámica cerebral para así efectuar un diagnóstico precoz.

El DLC es, a priori, un estadio intermedio anterior a la EA. Está reconocido como una condición patológica, no como un proceso normal asociado a la edad, en la cual los enfermos presentan cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia. En la actualidad, existen una gran variedad de herramientas para detectar el déficit de memoria en el DCL pero aún no hay prueba que estandarizada y validada para este fin. Las pruebas de recuerdo diferido se utilizan ampliamente y un rendimiento pobre en éstas se asocian con alto riesgo de progresión a demencia (Ganguli *et al.*, 2004; Visser *et al.*, 1999).

Con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz tanto de la EA como del DLC, podría ser de gran utilidad el análisis de registros que reflejen la actividad magnética cerebral.

El objetivo fundamental de este Trabajo Fin de Máster es **aplicar un conjunto de medidas de conectividad y parámetros de red para analizar la actividad MEG espontánea de pacientes con EA, pacientes con DCL y sujetos de control**. Para ello, se calcularán distintas medidas de conectividad entre la actividad asociada a los diferentes sensores MEG. A partir de ellos, mediante teoría de grafos, se calcularán también diferentes parámetros de red. De esta manera, se espera que estos parámetros nos permitan definir patrones de normalidad y patológicos, útiles para entender la dinámica cerebral en la EA y el DCL. Para la consecución de este objetivo general, será necesario cumplir los siguientes objetivos específicos:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica de medidas de conectividad y parámetros de red, aplicables a señales biomédicas en general, y a registros MEG en particular.
2. Implementar los métodos seleccionados previamente en Matlab[®].
3. Procesar las señales MEG de sujetos de control, pacientes con DCL y pacientes con EA mediante los algoritmos implementados.
4. Realizar un análisis estadístico de los resultados obtenidos para verificar la idoneidad de cada uno de los métodos empleados.
5. Deducir patrones de normalidad y patrones asociados tanto a la EA como al DCL a partir de los registros MEG de los sujetos analizados.
6. Análisis crítico de los resultados obtenidos y comparación con otros trabajos relevantes realizados por investigadores de la comunidad científica internacional.

1.4. Metodología

Para poder cumplir los objetivos de este Trabajo Fin de Máster se ha seguido la metodología que se expone a continuación:

1. **Selección de pacientes con EA, DCL y sujetos de control de edad avanzada.** Los enfermos provenían de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer

(Madrid), mientras que los sujetos de control han sido reclutados voluntariamente para participar en el estudio entre sujetos de edad avanzada de la Unidad de Geriatria del Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid). No existen diferencias significativas en las edades medias de ambos grupos. De esta forma, evitamos que este factor pueda influir en el análisis de los registros.

2. Registro de señales MEG pertenecientes a enfermos con EA, DCL y sujetos de control. Se ha empleado un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500WH de la empresa 4D Neuroimaging, situado en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los registros se han tomado con los sujetos despiertos, en reposo y con los ojos cerrados. Se les pidió que evitaran realizar movimientos con el fin de reducir el número de artefactos en los registros. Para cada sujeto se registraron un total de 5 minutos de actividad MEG espontánea a 678.17Hz, con un filtrado hardware entre 0.1 y 200Hz. Esto se submuestreó por un factor de 4, obteniendo una frecuencia de muestreo de 169.549Hz.

3. Programación del cálculo de las medidas de conectividad y de los parámetros de red seleccionados para el estudio. Todos los algoritmos fueron programados en Matlab[®] con el objetivo de aplicarlos después sobre los registros MEG de los sujetos del estudio.

4. Procesado de las señales MEG de los sujeto de estudio. Se ha realizado mediante el análisis de las medidas de conectividad entre los distintos canales (COH, SL, PLV y GC) y de los parámetros de red obtenidos para cada una de ellas, que han permitido extraer características propias de las enfermedades y de la evolución de las mismas que con otro tipo de análisis no pueden ser extraídas.

5. Análisis estadístico de los resultados obtenidos con el fin de verificar la eficacia de los diferentes parámetros calculados. Se ha utilizado Matlab[®] para realizar diversos tests estadísticos, curvas operativas características del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) y diagramas de cajas y bigotes.

6. Extracción de conclusiones a partir de los principales resultados obtenidos y comparación con estudios previos.

1.5. Descripción de la memoria

En este apartado se describe la organización de esta memoria, que se divide en 8 capítulos. Su contenido, además del presente capítulo de Introducción, se detalla a continuación:

Capítulo 2: Enfermedad de Alzheimer. En este capítulo se explica la importancia de la EA en la sociedad actual. A continuación, se exponen las principales características de la EA, prestando especial atención a las placas seniles y a los ovillos neurofibrilares. Los siguientes apartados se dedican a explicar la sintomatología y

evolución de esta demencia, las técnicas utilizadas para su diagnóstico y las terapias actuales de tratamiento.

Capítulo 3: Enfermedad de Deterioro Cognitivo Leve. En el tercer capítulo se exponen las principales características del DCL, teniendo en cuenta que es un estadio previo a la EA. Los siguientes apartados se dedican a explicar la sintomatología y los tipos de esta patología, las técnicas utilizadas para su diagnóstico y las terapias de tratamiento.

Capítulo 4: Magnetoencefalografía. En este capítulo se presentan los fundamentos y las características de los registros de MEG. Una parte muy importante de este capítulo será la descripción detallada de las partes que se componen un sistema de registro de la actividad MEG, estas son: dispositivos superconductores de interferencia cuántica, o sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), transformadores de flujo, un contenedor criogénico y una habitación aislada magnéticamente. Además, se comparará la MEG con otras técnicas de neuroimagen que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, como la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*), espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*) y la EEG.

Capítulo 5: Sujetos y Señales. Se exponen los datos sociodemográficos de los 80 sujetos participantes en el estudio, así como los valores obtenidos en las pruebas neurológicas. A su vez, también se describen las características de los registros para la adquisición de las señales MEG y el procedimiento llevado a cabo para el rechazo de artefactos.

Capítulo 6: Métodos aplicados. En este capítulo se describe los métodos aplicados para caracterizar la conectividad cerebral MEG: COH, SL, PLV y GC y los distintos parámetros de red: Grado del Nodo, Longitud de Camino más Corto, Eficiencia Global, Coeficiente de *Clustering* y Coeficiente de Asortatividad para realizar el análisis de la red neuronal. Finalmente, se detallan las técnicas de análisis estadístico utilizadas para comprobar los resultados obtenidos.

Capítulo 7: Resultados. Se presentan los resultados más significativos obtenidos para las medidas de conectividad y los parámetros de red. Para ello se muestran distintas gráficas y figuras.

Capítulo 8: Discusión y conclusiones. En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se discuten los principales comportamientos encontrados. Por último, se detallan las conclusiones más importantes del estudio, así como las limitaciones del mismo.

Apéndice A: Glosario de siglas. Recoge las siglas, acrónimos y abreviaturas que aparecen a lo largo de la memoria.

Bibliografía y referencias: En este capítulo se muestran los estudios previos y las fuentes bibliográficas consultadas.

CAPÍTULO 2

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1. Introducción.....	11
2.2. Anatomía Patológica	12
2.3. Sintomatología	12
2.4. Diagnóstico	13
2.5. Tratamiento	14
2.5.1. Tratamientos sintomáticos.....	15
2.5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad	15
2.5.3. Tratamientos basados en estudios epidemiológicos.....	15
2.5.4. Atención al cuidador	16

2.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que provoca alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales en los pacientes (Cummings, 2004). Descrita por primera vez en 1906 por el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, es la demencia más común en el mundo occidental (Blennow *et al.*, 2006). En el año 2015, más de 46 millones de personas sufrían demencia, un número que se espera llegue a 131 millones en el 2050 (Prince *et al.*, 2015). La prevalencia de la EA aumenta con la edad, ya que se encuentra en torno al 1% en sujetos de 60 años, pero muestra un crecimiento casi exponencial llegando a afectar al 30% de los sujetos de más de 85 años (Cummings, 2004b).

La duración media de la EA es de entre 7 y 10 años, desde su desencadenamiento hasta la muerte del paciente, aunque la neurodegeneración comienza entre 20 y 30 años antes de la aparición clínica (Barclay *et al.*, 1985). Durante este tiempo, se produce un deterioro progresivo de las funciones mentales del paciente provocado por la destrucción gradual de células cerebrales. En el cerebro de los enfermos aparecen fundamentalmente dos tipos de lesiones: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Aunque su importancia exacta está todavía siendo investigada, el número de placas y ovillos presentes en el cerebro suele estar relacionado con la gravedad de la demencia (Gómez, 2009).

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras demencias. Para ello se emplean distintas técnicas como el análisis del historial del paciente, exámenes neurológicos o técnicas de neuroimagen. No obstante, estas pruebas sólo permiten diagnosticar la EA con una precisión entre el 80 y el 90% (Rossor, 2001). Para llevar a cabo el diagnóstico definitivo de la enfermedad es necesario realizar una necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento). Con el fin de aumentar la precisión diagnóstica *premortem*, parece necesaria la utilización de nuevas técnicas.

Numerosos estudios han demostrado que la EA afecta a la corteza cerebral alterando la actividad electromagnética cerebral de los pacientes. Actualmente, el análisis de estos registros no se utiliza a pesar de que multitud de estudios han mostrado que el análisis de registros EEG/MEG podría ser una herramienta útil para completar el diagnóstico de la EA (Jeong, 2004; Stam, 2005; Gómez, 2009). En este Trabajo Fin de Máster se analizarán registros MEG utilizando medidas de conectividad y medidas de red, con el objetivo de diferenciar las señales procedentes de pacientes con EA y DCL de aquellas pertenecientes a sujetos de control de edad avanzada.

2.2. Anatomía Patológica

La EA se caracteriza, a nivel macroscópico, por surcos cerebrales amplios y atrofia cerebral generalizada con dilatación ventricular secundaria (Pradilla, 2004). A nivel microscópico, las lesiones más características en la EA son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, lo que deriva en una degeneración de las neuronas y de la sinapsis (Blennow *et al.*, 2006).

Las placas seniles son lesiones extracelulares que poseen un núcleo central de beta-amiloide (A β , *Amyloid Beta Peptide*), un péptido derivado de la proteína precursora del amiloide, cuyo gen está en el cromosoma 21. También está presente la apolipoproteína E (ApoE, *apolipoprotein E*) y reactantes de fase aguda, indicadores de una respuesta inflamatoria. La densidad de las placas seniles es superior en los lóbulos occipitales y temporales, áreas corticales responsables de la memoria y el aprendizaje (Cummings, 2004).

La segunda característica histopatológica más importante de la EA son los ovillos neurofibrilares. Son lesiones intraneuronales formadas por filamentos helicoidales emparejados de proteína tau anormalmente fosforilada, que están relacionadas con la pérdida de capacidad cognitiva (Pradilla, 2004). La proteína tau es un componente normal de las neuronas, encargada de estabilizar los microtúbulos del cito-esqueleto, algo esencial para el transporte axonal. Sin embargo, en la EA este cito-esqueleto se pierde y la agregación de tau es un evento temprano en la patogénesis, relacionado con la pérdida de capacidad cognitiva (Pradilla, 2004). Los ovillos neurofibrilares tienden a formarse principalmente en las células piramidales grandes, comenzando en el córtex transentorrinal y progresando a otras regiones corticales límbicas, alcanzando finalmente el neocórtex en las fases más avanzadas de la EA (Cummings, 2004).

Además de estas dos características histopatológicas clásicas, el cerebro del enfermo de Alzheimer experimenta también una reducción de la densidad sináptica, pérdida de neuronas y degeneración granovascular de las neuronas hipocampales (Cummings, 2004).

2.3. Sintomatología

La EA es una enfermedad lentamente progresiva, en cuya evolución pueden distinguirse 3 etapas a pesar de que los límites entre las etapas son imprecisos. La primera etapa se caracteriza por trastornos en la memoria, en la segunda se agregan apraxias y trastornos, tanto del lenguaje como del cálculo, mientras que en la última fase de la enfermedad, el paciente queda incapacitado, postrado en cama (Donoso, 2003).

El comienzo de la enfermedad no se produce de forma abrupta y los pacientes suelen pasar por una fase de deterioro cognitivo leve, durante el cual presentan déficits cognitivos distinguibles del envejecimiento normal, pero que no cumplen por completo los criterios para ser diagnosticados de demencia (Cummings, 2004). En la primera

etapa de la EA destacan los trastornos en la memoria y los conflictos. El trastorno de memoria más habitual es un tipo amnésico de anomalía en el almacenamiento. Los pacientes sufren una pérdida de la información aprendida recientemente (Donoso, 2003).

En la segunda etapa se agregan trastornos del lenguaje, apraxias (incapacidad de ejecutar movimientos coordinados) e incapacidad para realizar operaciones matemáticas (Donoso, 2003). Las anomalías del lenguaje suelen comenzar con déficits para encontrar las palabras adecuadas para desembocar en una anomia de selección léxica, es decir, el paciente no puede nombrar un objeto determinado pero puede reconocerlo en una lista. En cuanto a las apraxias, las primeras en manifestarse son la ideatoria y la constructiva, mientras que posteriormente aparecen las apraxias ideomotora y del vestir. Otros trastornos que aparecen en esta fase son los relacionados con la escritura y la incapacidad para realizar operaciones aritméticas (Donoso, 2003).

Las anatomías motoras y sensoriales no aparecen hasta la tercera fase de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad aparece rigidez, disfagia e incontinencia (Cummings, 2004). Finalmente, el enfermo pierde capacidad para trasladarse y queda postrado en la cama.

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la enfermedad sólo es posible mediante necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento). Sin embargo, en la práctica clínica diaria es necesario diferenciar la EA de otras etiologías de demencia. Para ello, suelen emplearse diversas técnicas: el historial del paciente, exámenes clínicos, escáneres cerebrales, técnicas de neuroimagen, etc.

En la actualidad, el diagnóstico clínico de la EA se basa en los criterios desarrollados por el NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (McKhann *et al.*, 1984) y según estos criterios, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer puede clasificarse en tres categorías (Cummings, 2004) como se puede ver en la Tabla 1.

El diagnóstico clínico se complementa con la realización de tests neuropsicológicos para evaluar la pérdida de la capacidad cognitiva, como es MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein *et al.* (1975). Incluye 30 preguntas, 35 en su versión española (Lobo *et al.*, 1979), que comprueban la orientación, el aprendizaje, las series de sustracción/atención, el recuerdo, las denominaciones, la repetición, la comprensión, la lectura, la escritura y la copia de una figura compleja (Cummings, 2004). Sin embargo, este test es poco sensible ante las anomalías que aparecen en las primeras fases de la EA y no es un test específico para esta demencia. A pesar de la batería de pruebas necesarias para el diagnóstico de la EA, la precisión alcanzada no es demasiado alta.

EA definitiva	<p>Crterios clínicos de EA probable. Evidencia histopatológica de la EA (autopsia o biopsia).</p>
EA probable	<p>Demencia establecida por un examen clínico y documentada por un test de estado mental. Demencia confirmada por test neuropsicológico. Déficit en dos o más áreas cognitivas. Empeoramiento progresivo de la memoria, así como de otras funciones cognitivas. Sin alteraciones en la consciencia. Comienzo de la enfermedad entre los 40 y los 90 años de edad. Ausencia de trastornos sistémicos u otra enfermedad cerebral que pueda producir un síndrome con demencia.</p>
EA posible	<p>Presencia de un trastorno sistémico u otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero se tienen serias dudas de que sea la causante. Declive gradualmente progresivo de una sola función intelectual en ausencia de cualquier otra causa identificable.</p>

Tabla 1. Categorías de diagnóstico de la EA (Cummings, 2004).

Con el objetivo de aumentar la precisión y conseguir una detección precoz de la enfermedad, se han llevado a cabo numerosos estudios en búsqueda de potenciales biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR, *Cerebrospinal fluid, CSF*) característicos de la EA, como: concentraciones anormales de los marcadores tau total (T-tau, *total tau*), tau fosforilada (P-tau, *phosphorylated tau*), péptido beta-amiloide, ubiquitina y aspartato aminotransferasa, y la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE4, *allele 4 of the apolipoprotein E*) (Blennow *et al.* 2006; Llibre & Guerra 1999).

Por otro lado, el uso de técnicas de neuroimagen, como la PET o la MRI, es apropiado para excluir otras causas de demencia ya que permiten detectar anomalías estructurales.

A pesar de las ventajas que presenta la aplicación de biomarcadores y técnicas de neuroimagen, a día de hoy su uso habitual en la práctica clínica diaria no está recomendado en ningún manual de diagnóstico (Attal *et ál.*, 2010).

2.5. Tratamiento

Las terapias actuales para el tratamiento de la EA parecen aliviar los síntomas de la enfermedad, proporcionando una mejora temporal y reduciendo la tasa de deterioro cognitivo (Cummings, 2004b).

Actualmente, existen cuatro estrategias para luchar contra la EA que incluyen tratamientos sintomáticos, terapias modificadoras de la enfermedad, tratamientos basados en estudios epidemiológicos y orientación al cuidador del enfermo (Blennow *et al.*, 2006). Cada una de ellas tiene su efecto sobre los síntomas neuropsiquiátricos, la capacidad cognitiva o la progresión de la enfermedad.

2.5.1. Tratamientos sintomáticos

Los tratamientos sintomáticos tienen el objetivo de disminuir los síntomas asociados a la EA, así como reducir la tasa de deterioro cognitivo que se produce a medida que transcurre la enfermedad. Estos medicamentos, entre los que destacan el donezepilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina, se encargan de restaurar la transmisión colinérgica, disminuyendo los trastornos conductuales del enfermo. Sin embargo, no tienen ningún efecto en las causas que producen la EA.

Durante las últimas fases de la enfermedad, son comunes las alteraciones conductuales tales como agresividad, agitación psicomotora y psicosis (alucinaciones y delirios). Para el manejo de estas alteraciones se pueden utilizar medicamentos psicotrópicos como la risperidona y la olanzapina, eficaces para el tratamiento de la psicosis y la agitación de los pacientes (Pradilla, 2004). Otros tratamientos alternativos incluyen anticonvulsivos (valproatodisódico y carbamazepina) y benzodiazepinas (lorazepam y oxazepam) (Blennow *et al.*, 2006).

2.5.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Se han realizado importantes esfuerzos para trasladar los avances en la patogénesis molecular de la EA a estrategias terapéuticas. El objetivo principal de estos tratamientos es inhibir la producción y agregación del péptido A β , así como eliminar los depósitos de este en el cerebro (Gómez, 2009). Entre estas estrategias cabe destacar los moduladores de secretasa que cortan la proteína precursora del amiloide, la inmunoterapia basada en provocar una respuesta inmune frente a los depósitos de péptidos patógenos o los inhibidores de la toxicidad de las fibrillas de amiloide que interfieren con las interacciones A β -A β presentes en las placas seniles.

2.5.3. Tratamientos basados en estudios epidemiológicos

Algunos estudios epidemiológicos han servido como base teórica para el desarrollo de muchos tratamientos. Algunos de estos estudios sugieren que algunos medicamentos tienen un efecto protector ante la EA, como los agentes anti-inflamatorios, medicamentos para reducir el colesterol, estrógenos o antioxidantes. Sin embargo, cuando estas hipótesis se han investigado en ensayos clínicos, los efectos beneficiosos de estos tratamientos no se observaban de manera tan clara (Blennow *et al.*, 2006).

2.5.4. Atención al cuidador

Los cuidadores se encargan de administrar la medicación, del tratamiento no farmacológico y de estimular al paciente para que este disfrute de una calidad de vida aceptable. Los trastornos conductuales de los enfermos son causa de desconcierto, angustia e irritación para los familiares y los cuidadores de los pacientes con EA. Estas reacciones a su vez pueden aumentar los trastornos de los enfermos (Donoso, 2003). Por ello, el tratamiento de la EA incluye como uno de los aspectos fundamentales la orientación al cuidador del enfermo (Pradilla, 2004).

Algunos estudios han mostrado que los cuidadores padecen más enfermedades, sufren mayor depresión y ansiedad, tienen más síntomas somáticos y acuden más al médico que las personas que no tienen a su cargo a un paciente con EA. Así pues, la atención al cuidador es imprescindible. Los grupos de auto-ayuda, los grupos de apoyo y la ayuda psicológica pueden servir de mucha utilidad (Cummings, 2004b).

CAPÍTULO 3

DETERIORO COGNITIVO LEVE

3.1. Introducción.....	19
3.2. Anatomía Patológica	20
3.3. Sintomatología	20
3.4. Diagnóstico	21
3.5. Tratamiento	22
3.5.1. Tratamiento farmacológico	22
3.5.2. Tratamiento no farmacológico	22

3.1. Introducción

Se denomina Deterioro Cognitivo Leve (DCL) a un estado transicional entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estado temprano de la demencia. El DCL no es un proceso normal asociado a la edad si no que se trata de una condición patológica. Esta condición provoca un cierto grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir los criterios de demencia ya que las personas que la sufren no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (Petersen, 2004).

El término DCL fue introducido en la literatura a finales de la década del 80, enfatizando la importancia del deterioro de la memoria con relativa preservación de los demás dominios cognitivos, orientando el diagnóstico del mismo hacia una etapa previa de la EA. Posteriormente fue imponiéndose la idea de que el DCL representaba una entidad más heterogénea, ya que no todas las formas evolucionaban a la enfermedad de Alzheimer, y que resultaba necesaria una conceptualización más amplia. Así fue como se propusieron criterios más amplios que dan lugar a cuatro subtipos diferentes de DCL descritos más adelante: DCL amnésico dominio único, DCL amnésico dominio múltiple, DCL no amnésico dominio único y DCL no amnésico dominio múltiple (Sánchez, 2007).

Para estimar la epidemiología del DCL se han utilizando diferentes estudios poblacionales, con metodología variada y con distintas definiciones de DCL. Dichos estudios arrojan que en personas mayores de 65 años la tasa de prevalencia de DCL está entre un 14 y un 18%, siendo los más frecuentes los pertenecientes al subtipo DCL amnésico. En cuanto a los individuos afectados por esta patología varían del 0,8 al 7,7% personas por año (Roberts *et al.*, 2008). El riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con DCL presenta una enorme variabilidad, en torno al 10-15% de tasa de progresión a la EA, pero es mucho más elevado que en individuos sin esta patología mayores de 65 años, estimada entre el 1 y el 2% (Petersen *et al.*, 1999).

Durante la última década se han realizado numerosos estudios acerca del DCL tratando de demostrar de qué modo afecta esta patología a la actividad cerebral, en concreto a la actividad electromagnética. Actualmente, el análisis de estos registros no se utiliza a pesar de que multitud de estudios ha demostrado que el análisis de los registros EEG/MEG podrían ser una herramienta útil para el diagnóstico del DCL (McBride *et al.*, 2014; Rossini *et al.*, 2008; Buscema *et al.*, 2006; Fernández *et al.*, 2006; Osipova *et al.*, 2006)

En este Trabajo Fin de Máster se van a analizar registros MEG utilizando medidas de conectividad y parámetros de red, con el objetivo diagnóstico de diferenciar las señales procedentes de pacientes con DCL de aquellas pertenecientes a sujetos de control de edad avanzada. A su vez, también se compararán las señales de pacientes con EA y DCL con motivo de comprobar si existen diferencias entre estos dos grupos.

3.2. Anatomía Patológica

En general, existe una gran heterogenicidad neuropatológica en los sujetos con DCL. Varían desde la completa ausencia de patología del tipo EA hasta hallazgos que cumplen criterios de EA como la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, lo que deriva en una degeneración de las neuronas y de la sinapsis. Existen también otros casos con hallazgos neuropatológicos compatibles con otro tipo de demencias como vascular o por cuerpos de Lewy (Jicha *et al.*, 2006).

Los cambios degenerativos iniciales en DCL comienzan años antes que los síntomas. Los cambios más estudiados incluyen modificaciones en el metabolismo de la proteína precursora de amiloide que deriva en el péptido beta-amiloide ($A\beta$) y la elevación de la proteína tau, entre otros. La mayoría de los estudios muestra que pacientes con DCL tiene concentración de $A\beta$ intermedia entre sujetos con EA y controles (Herukka *et al.*, 2007). Por otro lado, la concentración de tau aumenta en personas con DCL en las cuales la enfermedad progresa, en comparación con las que permanecen estables. Así mismo, estas concentraciones son mayores en pacientes con DCL en comparación con sujetos sanos, pero menores si los comparamos con enfermos de Alzheimer (Herukka *et al.*, 2007).

3.3. Sintomatología

El DCL es una patología muy heterogénea, caracterizada principalmente por la presencia de déficits en la memoria, no alterar las capacidades funcionales del individuo y por ser un proceso o estado que precede a la demencia. A pesar de estos rasgos característicos, se puede realizar una clasificación más detallada teniendo en cuenta si existe un deterioro en la memoria y si éste es el único presente o se ven afectados más dominios cognitivos. Según estos criterios se pueden distinguir cuatro categorías o subtipos de DCL (Sánchez, 2007):

1. **DCL amnésico dominio único:** se caracteriza por presentar leves pérdidas de memoria. Este tipo de DCL es el más frecuente y el más estudiado.
2. **DCL amnésico dominio múltiple:** se caracteriza por manifestar un trastorno en la memoria y en algún otro dominio cognitivo. Normalmente suelen verse afectados el lenguaje y las funciones ejecutivas. Las alteraciones deben ser leves puesto que no pueden diagnosticarse como demencia.
3. **DCL no amnésico dominio único:** se caracteriza por un deterioro en cualquier dominio cognitivo a excepción de la memoria, pero con un grado de alteración leve que impida el diagnóstico de la demencia.
4. **DCL no amnésico dominio múltiple:** se caracteriza por un deterioro en dos o más áreas cognitivas a excepción de la memoria, pero un grado de alteración leve que impida el diagnóstico de la demencia.

3.4. Diagnóstico

La heterogeneidad del DCL hace muy difícil que el clínico pueda distinguir si los cambios cognitivos de una persona se deben al envejecimiento normal o al inicio de una probable EA. Un diagnóstico precoz facilitaría una rápida intervención que podría detener o retrasar el proceso.

Para realizar el diagnóstico del DCL se suelen emplear distintas técnicas como el historial del paciente, exámenes clínicos, escáneres cerebrales, técnicas de neuroimagen, etc. Al igual que para la EA, el diagnóstico clínico del DCL se complementa con la realización de tests neuropsicológicos para evaluar la pérdida de la capacidad cognitiva, como es MMSE (Folstein *et al.*, 1975). Es cierto que la interpretación de sus resultados depende de factores como la edad y el nivel educativo, pero en general, los pacientes que presentan déficit cognitivo en dos o más áreas suelen obtener una puntuación inferior a 24.

En la actualidad existen varios criterios para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve, pero los más extendidos y empleados son los de Petersen y los del grupo de trabajo del Consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer (EADC, *European Consortium on Alzheimer's Disease*) que se resumen en la Tabla 2.

Petersen	<p>Pérdida de memoria, referida por el paciente o por un informador fiable.</p> <p>Facultad de memoria inferior en 1.5 SD (desviaciones estándar) o más por debajo de la media para su edad.</p> <p>Cognición general normal.</p> <p>Normalidad en las actividades de la vida diaria.</p> <p>Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.</p>
EADC	<p>Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.</p> <p>El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.</p> <p>Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo.</p> <p>El deterioro cognoscitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede referir dificultades concernientes a actividades complejas del día a día.</p> <p>Ausencia de demencia.</p>

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de DCL según Petersen y EADC.

3.5. Tratamiento

Debido a la falta de consenso en cuanto a una definición exacta, dos personas con un diagnóstico de DCL podrían tener síntomas muy diferentes. Las recomendaciones médicas relacionadas con el tratamiento también varían. Actualmente, no existe una guía profesional ampliamente aceptada para el tratamiento de DCL, así como tampoco hay evidencia suficiente para recomendar enfoque estándar. En la mayoría de los casos, si una persona es diagnosticada con DCL, el doctor monitoreará al individuo regularmente para evaluar posibles cambios de memoria y destrezas de pensamiento que indicarían un empeoramiento o el desarrollo de una demencia leve.

Los objetivos principales en el tratamiento del DCL deben ir encaminados a disminuir el riesgo de progresión a demencia, así como los síntomas no cognitivos, mejorar la calidad de vida y evitar el deterioro funcional.

Principalmente se dispone de dos vías de actuación para tratar el DCL, por una parte el tratamiento farmacológico y por otra el tratamiento no farmacológico.

3.5.1. Tratamiento farmacológico

Estos tratamientos tienen el objetivo de disminuir los síntomas asociados al DCL y disminuir su progresión hacia la demencia. Entre los medicamentos más utilizados se encuentra el donezepilo (utilizado también en el tratamiento de la EA) pese a que actualmente no está aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos para el tratamiento del DCL (sí que lo está para tratar la EA).

3.5.2. Tratamiento no farmacológico

Se ha demostrado que la participación en actividades cognitivas en edad adulta disminuye el riesgo de progresión a demencia. Las intervenciones cognitivas son efectivas y duraderas, mejoran las habilidades cognitivas y la función cognitiva global. Muestran una disminución del deterioro funcional y una mejoría de la calidad de vida, reduciendo asimismo el riesgo de padecer EA.

Algunas de estas terapias no farmacológicas son el entrenamiento cognitivo, los programas psicoeducativos, la rehabilitación cognitiva y la terapia de recuerdo. El entrenamiento cognitivo está formado por un conjunto de tareas que reflejan las funciones cognitivas particulares (memoria, atención, solución de problemas) y está basado en que la práctica mejora o mantiene al menos el funcionamiento cognitivo. Los programas psicoeducativos van dirigidos a pacientes y familiares con el objetivo de conocer mejor la enfermedad, disminuir los síntomas de ansiedad y la posibilidad de planificar el futuro. La rehabilitación cognitiva usa técnicas que permiten convivir y aceptar los déficits del paciente, tanto al propio paciente como a la familia, abordando directamente las dificultades que presenta la persona con demencia. Por último, la terapia de recuerdo ayuda a disminuir los síntomas depresivos.

MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

4.1. Introducción.....	25
4.2. Sistema de Registro de la Actividad Magnética Cerebral.....	26
4.2.1. Sensores SQUID.....	27
4.2.2. Transformadores de flujo.....	27
4.2.3. Contenedor criogénico	28
4.2.4. Habitación aislada magnéticamente	28
4.3. Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral.....	28
4.3.1. SPECT y PET	29
4.3.2. fMRI y MRS.....	30
4.3.3. EEG.....	31

4.1. Introducción

La magnetoencefalografía (MEG, *magnetoencephalography*) es una técnica neurofisiológica no invasiva que registra los campos magnéticos generados por la actividad neuronal del cerebro. Esta técnica es actualmente utilizada en la investigación neurológica y psicológica como una herramienta complementaria y superior a la EEG, ya que nos proporciona una mayor resolución espacial.

Dado que la EEG y la MEG registran variaciones de la actividad electromagnética de las neuronas piramidales, estas señales comparten algunas características (Hari, 2005). Ambas señales permiten registrar simultáneamente los ritmos cerebrales en todo el cuero cabelludo y su resolución temporal es elevada, pudiendo llegar a ser del orden de ms (milisegundos). En el caso del MEG, también podemos tener una elevada resolución espacial producto de emplear un mayor número de canales configurados adecuadamente. Entre otras ventajas de la MEG sobre la EEG, cabe destacar que la MEG proporciona señales que no dependen de ningún punto de referencia, ya que para registrarla no se precisa la realización de una medida diferencial entre dos canales y que las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos.

El principal problema que presenta el registro de señales MEG es la debilidad de los campos magnéticos producidos por las neuronas, del orden de fT (femto-Teslas), y la necesidad de emplear técnicas adicionales para atenuar los ruidos producidos por fuentes externas. Además de esto, la instalación y el mantenimiento del equipo de MEG son muy costosos (Gómez, 2009).

La única tecnología capaz de registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT se basa en los materiales superconductores, los cuáles, a temperaturas próximas al cero absoluto se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Así pues, los equipos para el registro de señales MEG están basados en unos dispositivos superconductores llamados sensores SQUID (*Superconductive Quantum Interference Devices*) que permiten el registro de débiles campos magnéticos aunque necesitan unos transformadores de flujo, que adaptan los campos magnéticos cerebrales para que los sensores puedan captarlos. Para mantener estos dispositivos en temperaturas cercanas al cero absoluto para su correcto funcionamiento, éstos se sitúan dentro de un contenedor criogénico lleno de helio líquido (Vrba & Robinson, 2001). Para el correcto mantenimiento del equipo, el helio evaporado tiene que ser reemplazado periódicamente, aproximadamente una vez a la semana (Hari, 2005). Finalmente, las señales registradas por los SQUID se amplifican y preprocesan. La instalación se completa con una videocámara y un intercomunicador para la observación y comunicación con el sujeto que permanece en la sala aislada magnéticamente, como se puede ver en la Figura 1.

Estudios previos realizados han demostrado que el análisis de los registros MEG ayuda a mejorar el diagnóstico médico de patologías neurológicas, psiquiátricas o neuropsicológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o la dislexia.

4.2. Sistema de Registro de la Actividad Magnética Cerebral

El registro del campo magnético del cerebro es mucho más complicado que el registro del campo eléctrico debido a la baja fuerza de tal campo magnético comparado con los campos magnéticos del entorno. El campo magnético del cerebro tiene una fuerza de entre 100 y 1000 fT ($1 \text{ fT} = 10^{-15} \text{ T}$) que resulta débil comparado, por ejemplo, con el campo magnético de la Tierra, cuya fuerza es de aproximadamente 30-60 μT (Stam, 2010).

El flujo de corriente dentro de una sola célula es demasiado pequeño como para producir campos magnéticos medibles fuera de la cabeza (i.e., una neurona situada a 4 cm de la superficie craneal genera un campo magnético de 0.002 fT, demasiado débil como para ser detectado en el exterior con los medios actuales). Se necesitan aproximadamente 50.000 neuronas activas para generar un campo magnético medible fuera del cuero cabelludos (Maestú *et al.*, 1999; Vrba & Robinson, 2001; Zhang *et al.*, 2014).

En los siguientes apartados se explicarán las partes más importantes de las que consta un equipo de registro MEG, las cuales se ilustran en la Figura 1 con un ejemplo de distribución. En la Figura 2 se puede observar un diagrama de bloques de un sistema típico MEG de modo que se clarifica la interrelación de las partes del sistema.

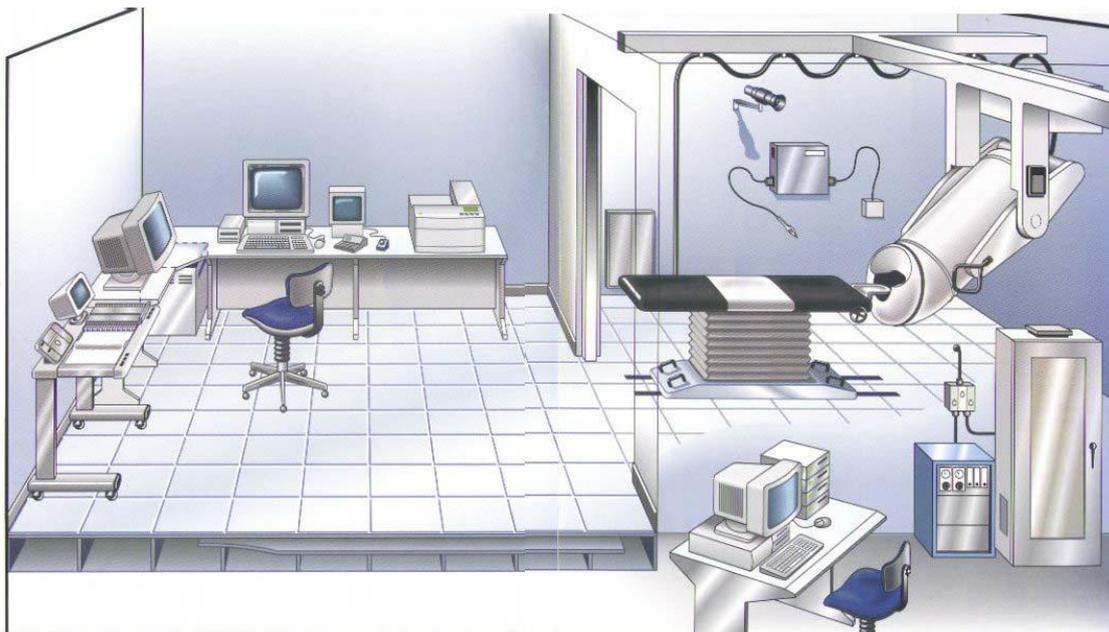


Figura 1. Esquema general de un sistema MEG típico. (Gómez, 2009).

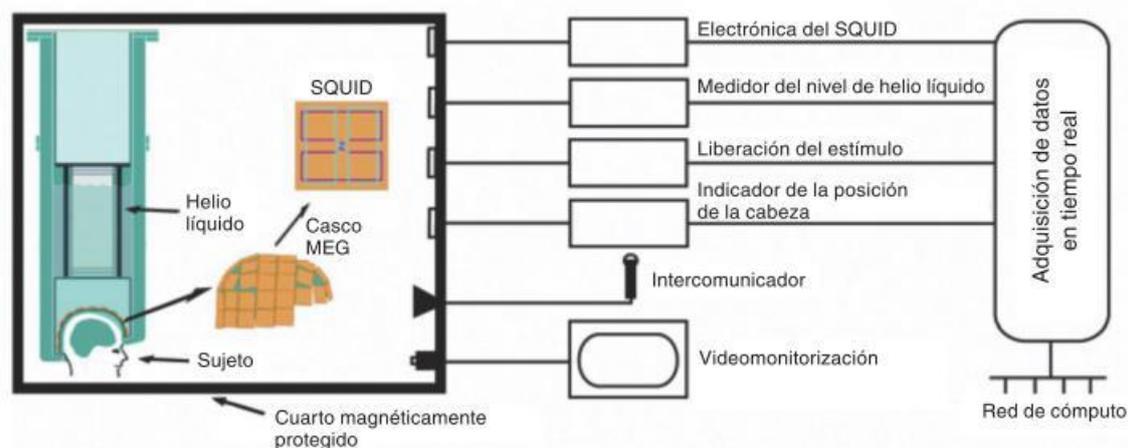


Figura 2. Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG. El conjunto de sensores SQUID está inmerso en helio líquido (Zhang *et al.*, 2014).

4.2.1. Sensores SQUID

Los dispositivos superconductores de interferencia cuántica, o sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), son la base del funcionamiento de la MEG, ya que son capaces de detectar los débiles campos magnéticos generados por el cerebro. Los dos tipos de sensores SQUID más comunes son los de corriente continua (dc, *direct current*) y los de radio frecuencia (rf, *radio frequency*).

Un SQUID dc está formado por un anillo de material superconductor interrumpido por dos capas de material aislante conocidas como uniones Josephson. Su funcionamiento está basado en que las dos piezas de material superconductor separadas por una fina capa de material aislante se comportan como un único superconductor si la corriente es suficientemente pequeña (Gómez, 2009).

Por el otro lado, los SQUID rf, que sólo requieren una unión Josephson en lugar de dos (como en el caso de los SQUID dc), fueron utilizados hace tiempo, pero ofrecían peor sensibilidad al campo magnético.

4.2.2. Transformadores de flujo

Los transformadores de flujo se encargan de adaptar las señales cerebrales para la correcta captación por parte de los sensores SQUID. Los transformadores de flujo consisten en una o varias bobinas de captación expuestas a los campos magnéticos, que pueden tener muchas configuraciones dependiendo de su orientación, de si están en serie o en paralelo y del orden.

Una de las funciones más importantes de estos elementos es la de ayudar a reducir el ruido ambiental. Por ello, los transformadores de flujo más utilizados en los sistemas MEG comerciales son los gradiómetros (dos o más espiras), en perjuicio de los magnetómetros (una única espira), ya que los primeros permiten atenuar las señales que provienen de fuentes lejanas (Vrba & Robinson, 2001).

4.2.3. Contenedor criogénico

Todos los dispositivos fabricados con elementos superconductores (en el caso de MEG los SQUID, los transformadores de flujo y sus conexiones) necesitan estar a temperaturas próximas al cero absoluto para su correcto funcionamiento.

Estas bajas temperaturas se consiguen sumergiendo los componentes superconductores en un tanque especial que contiene helio líquido. Este contenedor es un dispositivo muy complejo compuesto de multitud de capas.

La gran diferencia de temperatura entre el interior del tanque y el exterior hacen que se produzcan gases fríos producidos por la evaporación del helio, que son utilizados para reducir esta diferencia de temperatura. Este diseño del tanque resulta muy eficiente y los equipos MEG actuales tan sólo consumen unos 10 litros de helio líquido al día (Vrba & Robinson, 2001).

4.2.4. Habitación aislada magnéticamente

La forma más directa de reducir el efecto del ruido externo es emplazar los equipos MEG en habitaciones aisladas magnéticamente (*magnetically shielded rooms*) (Hämäläinen *et al.*, 1993).

Las paredes de estas salas suelen estar construidas con una o varias capas de μ -metal (una aleación de níquel y hierro con una elevada permeabilidad magnética) intercaladas con láminas de aluminio, que ofrecen una atenuación por un factor de 100 para frecuencias en torno a 0.1 Hz y por un factor de 10^5 para frecuencias alrededor de 100 Hz (Sternickel & Braginski, 2006).

4.3. Comparación con otras técnicas de registro de la actividad cerebral

Además de la MEG, en la actualidad existen otras técnicas que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, tanto en la investigación como en la práctica clínica. Entre ellas destacan SPECT, PET, fMRI, MRS y EEG.

Estas técnicas pueden ser utilizadas complementariamente y en la Figura 3 se puede observar una clasificación de estas técnicas en términos de su resolución temporal y espacial, así como su grado de invasividad (Maestú *et al.*, 1999).

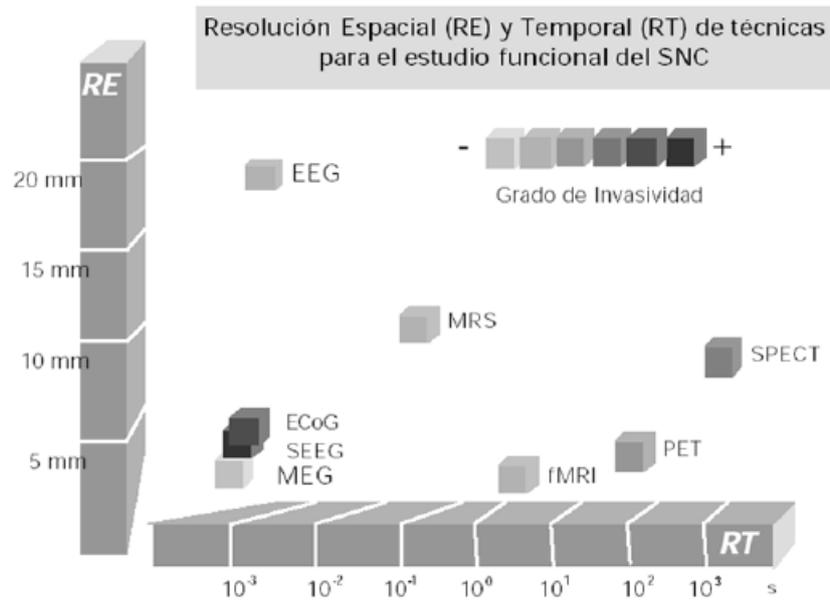


Figura 3. Gráfico comparativo de las distintas técnicas de análisis funcional del cerebro según su resolución espacio-temporal y su grado de invasividad (Maestú *et al.*, 1999).

En este apartado vamos a exponer brevemente las características principales de estas distintas técnicas, sus ventajas y sus limitaciones para el estudio funcional del cerebro.

4.3.1. SPECT y PET

La SPECT es una técnica diagnóstica que permite visualizar la distribución tridimensional de un contraste radiactivo localizado en el cerebro. Dependiendo del radio-fármaco empleado podemos obtener imágenes de la perfusión regional, la concentración de neuro-receptores o la actividad metabólica de una lesión.

El dispositivo SPECT (Figura 4, izquierda) en este caso cuenta con dos receptores de la energía (en otros dispositivos sólo es uno), conocidos como gammacámaras, que van rotando alrededor del órgano a observar, obteniéndose de esta forma la distribución tridimensional del marcador radioactivo.



Figura 4. Dispositivos de SPECT (izquierda) y PET (derecha).

La PET es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación por imagen capaz de medir la actividad metabólica de los diferentes tejidos del cuerpo humano, especialmente del SNC (Sistema Nervioso Central). Tiene mayor versatilidad que la SPECT para usar compuestos que son administrados al paciente a través de una inyección, y tiene una mejor resolución espacial, dependiendo de las máquinas (Maestú *et al.*, 1999). Es una buena técnica para el rastreo de tumores y para estudios funcionales donde no se precise una gran resolución temporal.

El escáner PET es una máquina con forma de tubo (Figura 4, derecha) con una abertura circular en el centro, por la que se desliza una camilla en la que se encuentra el paciente. Dentro del dispositivo hay diversos aros correspondientes a los detectores que captan la emisión de energía.

Ambas técnicas cuentan con la limitación de su imposibilidad para repetir los estudios cuantas veces se quiera, por el efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Otro gran inconveniente es la necesidad de usar compuestos radioactivos o energéticamente excitados.

4.3.2. fMRI y MRS

La fMRI es un procedimiento que utiliza imágenes de resonancia magnética para medir los cambios metabólicos que ocurren en una parte activa del cerebro. Tiene una resolución espacial muy alta, pero no permite estudios en tiempo real. Al igual que las técnicas anteriores, no mide directamente la activación neuronal, sino que mide los cambios vasculares y metabólicos que se supone generan éstos.

El dispositivo de fMRI (Figura 5, izquierda) es un gran tubo cilíndrico rodeado por un imán circular. Dispone a su vez de un soporte diseñado para mantener inmóvil la cabeza del paciente durante el registro. El registro consiste en que el paciente realice una tarea concreta, que le causa un aumento de la actividad metabólica en un área específica del cerebro, produciéndose entonces un incremento del riego sanguíneo y de oxígeno y cambios químicos que se registran mediante la resonancia.

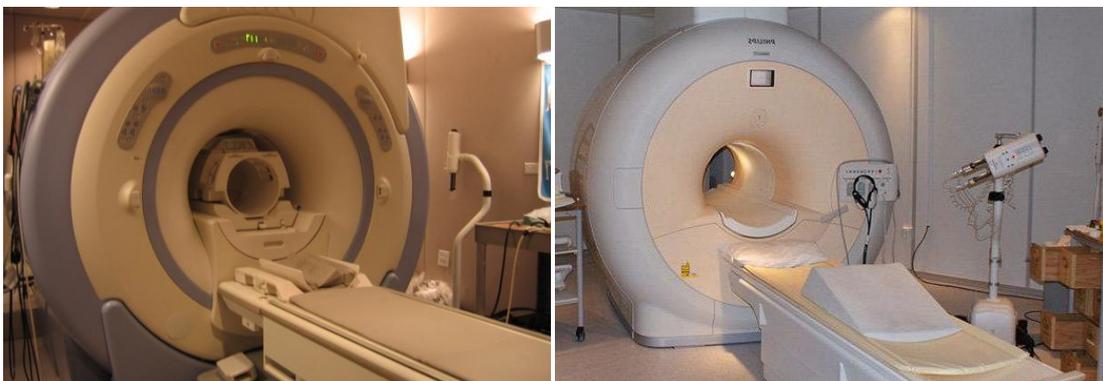


Figura 5. Dispositivos de fMRI (izquierda) y MRS (derecha).

Por otro lado, MRS es una técnica muy similar a la fMRI, al igual que los dispositivos utilizados en ambos casos, aunque se diferencia de ésta en la forma en que se presentan los datos: en lugar de una imagen anatómica se muestra un espectro de componentes bioquímicos, correspondientes a los principales metabolitos cerebrales.

Tanto la fMRI como la MRS ofrecen la ventaja sobre SPECT y PET de no utilizar radiación ionizante y no sufrir efecto acumulativo. Por ello, los estudios pueden repetirse tantas veces como sea necesario. Sin embargo, la fMRI y la MRS tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos muy intensos (del orden de 20 a 80000 veces el campo magnético de la tierra).

4.3.3. EEG

La EEG es una técnica que permite el registro de la actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Dado que las señales EEG varían al modificar la ubicación de los electrodos, existen estándares como el sistema de registro internacional 10-20. En la Figura 6 se puede observar un esquema de esta distribución de los electrodos.

Los registros EEG son capaces de reflejar los cambios existentes en la actividad eléctrica cerebral en diversos estados fisiológicos y patológicos (Simon, 1983). Por este motivo, se emplean habitualmente en la práctica clínica. Concretamente, pueden utilizarse para la detección, localización y medida de la extensión de la lesión en los casos de contusiones cerebrales, tumores cerebrales, hematomas subdurales crónicos y absceso (Martí, 1988). También se emplean para conocer el grado de anestesia durante una intervención quirúrgica y en estudios sobre trastornos del sueño, así como en el diagnóstico de diferentes enfermedades cerebrales.

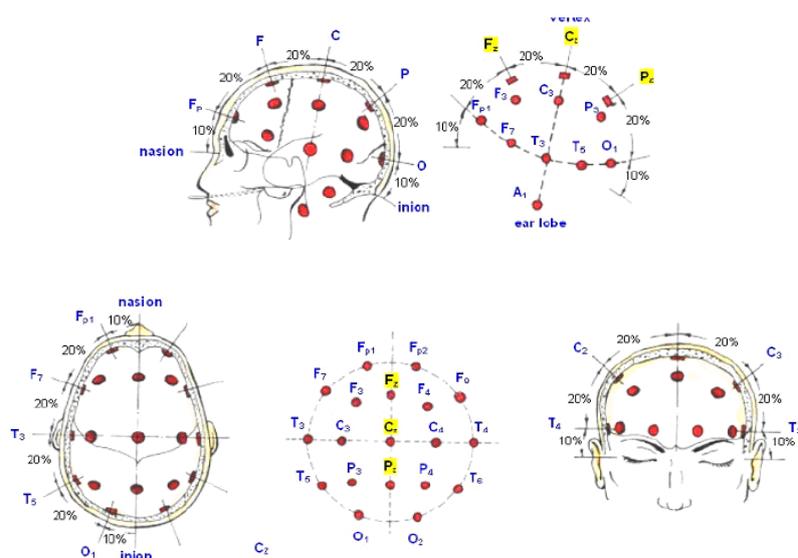


Figura 6. Esquema de la distribución de los electrodos en el Sistema Internacional de Registro 10-20.

CAPÍTULO 5

SUJETOS Y SEÑALES

5.1. Datos sociodemográficos.....	35
5.2. Características de los registros MEG	37
5.3. Rechazo de artefactos	38

5.1. Datos sociodemográficos

En este Trabajo Fin de Máster se ha analizada la actividad MEG espontánea de 80 sujetos. De estos 80 sujetos, 36 son enfermos diagnosticados con Alzheimer, 18 padecen Deterioro Cognitivo Leve y los 26 restantes constituyen el grupo de control de edad avanzada.

El grupo de pacientes con EA está formado por 36 enfermos (12 varones y 24 mujeres) con una edad de 74.06 ± 6.95 años (media \pm desviación típica, *SD*, *Standard Deviation*). Por otra parte, el grupo de pacientes con DCL está formado por enfermos (8 varones y 10 mujeres) con una edad de 74.89 ± 5.57 años. Por último, el grupo de control está compuesto por 26 sujetos (9 varones y 17 mujeres) con una edad de 71.77 ± 6.38 años. Se realizó un análisis estadístico con el test *U* de Mann-Whitney de la edad en cada grupo, no encontrando diferencias significativas en la edad media de los grupos (*p*-valor > 0.05).

Para evaluar el déficit cognitivo se empleó el MMSE de Folstein *et al.* (1975) en su versión española (Lobo *et al.*, 1979). El MMSE es una sencilla prueba que resulta muy útil para valorar el estado cognitivo global del paciente. Por otro lado, el deterioro funcional se evaluó utilizando la escala GDA/FAST (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging*) (Reisberg, 1988). El GDA/FAST consiste en una escala de 7 niveles que permite valorar los cambios progresivos de las funciones, desde la normalidad al deterioro más intenso en la EA. Los valores medios obtenidos en estos tests para los pacientes de EA fueron de 18.06 ± 3.36 puntos para el MMSE y de 4.17 ± 0.45 puntos para el FAST. Mientras tanto, los resultados para el grupo de DCL fueron de 25.67 ± 1.81 puntos para el MMSE y de 3.00 ± 0.00 para el FAST. Por último, el grupo de control obtuvo unos resultados de 28.88 ± 1.18 y 1.73 ± 0.45 para los test MMSE y FAST, respectivamente.

La Tabla 3 recoge los datos sociodemográficos de todos los sujetos (pacientes con EA, pacientes con DCL y controles) que han participado en este estudio, entre los que se incluyen el identificador, el sexo, la edad y los valores tanto del test MMSE como FAST.

Pacientes con EA					Pacientes con DCL				
ID	Edad	Sexo	MMSE	FAST	ID	Edad	Sexo	MMSE	FAST
DCOG29	83	V	10	5	MUTUA01	76	M	28	3
AFAL28	67	V	12	4	DCOG30	74	V	27	3
AFAL30	56	M	14	4	DCOG16	73	V	28	3
AFAL21	71	M	15	4	DCOG02	72	M	28	3
AFAL40	64	M	15	4	MUTUA12	74	V	28	3
PRIVADO27	72	M	15	4	DCOG09	79	M	27	3
PRIVADO34	71	M	15	4	DCOG08	74	V	27	3
AL19	78	M	15	5	MUTUA33	72	V	26	3
AL22	78	M	15	5	DCOG07	79	M	26	3
AL25	79	V	15	5	MUTUA51	85	M	25	3
AFAL42	60	V	16	4	MUTUA52	79	V	25	3
MUTUA15	83	V	16	4	MUTUA54	71	V	25	3
AL01	69	M	16	5	AL39	75	M	24	3
AL05	74	M	16	5	CONT37	62	M	24	3
AL31	75	M	16	4	DCOG06	79	M	24	3
DCOG04	72	M	17	4	MUTUA19	82	V	24	3
AL18	81	M	17	4	AL41	77	M	24	3
AL26	78	M	18	4	MUTUA20	65	M	22	3
AL30	78	V	18	4					
DCOG39	82	V	19	4					
MUTUA13	79	V	19	4					
AFAL41	59	M	20	4					
MUTUA07	83	M	20	4					
AL28	71	V	20	4					
DCOG01	82	M	21	4					
DCOG34	77	M	21	4					
AL04	77	V	21	4					
AL08	81	M	21	5					
AL20	68	V	21	4					
AL36	78	M	21	4					
DCOG38	68	M	21	4					
AL15	75	M	22	4					
AL24	72	M	22	4					
MUTUA09	73	M	23	4					
DCOG49	72	M	23	3					
DCOG22	80	V	24	4					
					Sujetos de control				
					ID	Edad	Sexo	MMSE	FAST
					AFAL35	68	M	30	2
					AFAL38	61	M	29	2
					AFAL43	70	M	30	2
					AFAL44	64	M	30	1
					DETCOG07	60	V	30	1
					DETCOG08	63	M	30	1
					DETCOG09	73	V	29	1
					CONT36	69	M	29	1
					AL38	79	V	29	2
					AL42	79	V	30	2
					DCOG12	75	M	29	2
					DCOG15	67	V	29	2
					DCOG21	68	M	29	2
					DCOG24	84	V	29	2
					DCOG26	68	M	27	2
					DCOG35	73	V	30	2
					AL33	71	M	29	1
					AL35	74	V	30	2
					AL43	78	V	27	2
					AL44	76	M	29	2
					AL17	83	M	26	2
					AL32	68	M	28	2
					CONTR38AFAL	68	M	30	1
					DCOG23	72	M	27	2
					DCOG25	77	M	29	2
					AL23	78	M	27	2

V = Varón

M = Mujer

Tabla 3. Datos sociodemográficos de los sujetos analizados.

5.2. Características de los registros MEG

Las señales MEG a analizar en estudio fueron registradas mediante un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de la empresa 4D Neuroimaging[®], situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Para cada sujeto se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea en 148 canales. La distribución espacial de los sensores MEG del equipo utilizado para el estudio se puede ver en la Figura 7, así como una pequeña porción de las señales registradas por canal para el sujeto DCOG29, a modo de ejemplo.

Los diferentes registros se efectuaron con una frecuencia de muestreo de 678.17 Hz, permaneciendo los sujetos tumbados, despiertos y en reposo con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos debidos al movimiento ocular. Tras el registro, se llevó a cabo un filtrado hardware (entre 0.1 y 200Hz) y un diezmado, de forma que se redujo la frecuencia de muestreo a 169.55 Hz. Por cada sujeto y canal, se seleccionaron segmentos libres de artefactos, *trials*, de 5 segundos (848 muestras). Finalmente, las señales fueron filtradas digitalmente, utilizando para ello 5 filtros FIR de ventana de Hamming, uno por cada banda de frecuencia de estudio. La distribución espectral de las diferentes bandas de estudio se puede ver en la Tabla 4.

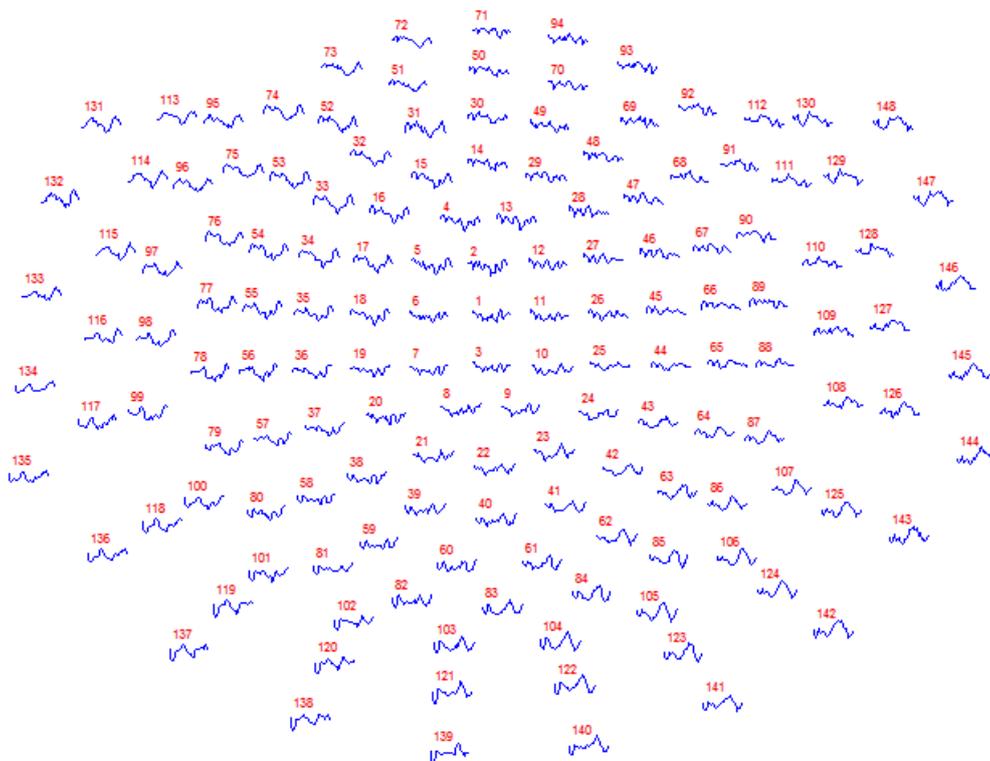


Figura 7. Distribución espacial de los sensores MEG para el equipo MAGNES 2500 WH (4D-Neuroimaging) acompañada de un ejemplo de porción de señal registrada por cada sensor, para el sujeto DCOG29.

Nombre	Rango	
Banda delta (δ)	1 – 4	Hz
Banda theta (θ)	4 – 8	Hz
Banda alfa (α)	8 – 13	Hz
Banda beta (β)	13 – 30	Hz
Banda gamma (γ)	30 – 65	Hz

Tabla 4. Distribución espectral de las bandas de frecuencia.

5.3. Rechazo de artefactos

Para el rechazo de artefactos se realizó un análisis visual (para la eliminación de épocas contaminadas) y un análisis mediante ICA (Análisis de Componentes Independientes) para el rechazo de artefactos oculares y del corazón.

A modo de ejemplo, la Figura 8 muestra un segmento MEG contaminado con los latidos del corazón rodeados en rojo (Gómez, 2009).

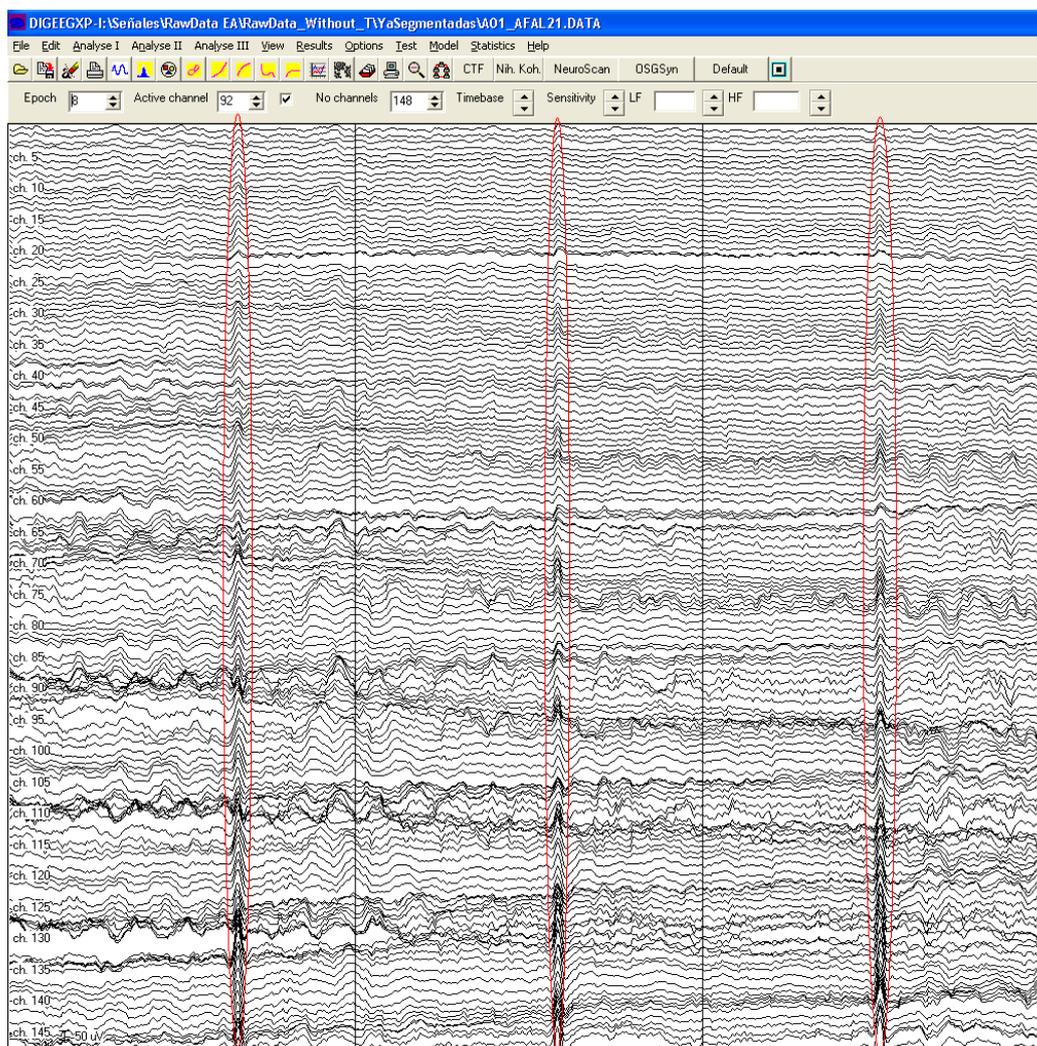


Figura 8. Segmento MEG contaminado con los latidos del corazón rodeados en rojo (Gómez, 2009).

CAPÍTULO 6

MÉTODOS APLICADOS

6.1. Medidas de conectividad	41
6.1.1. Coherencia.....	41
6.1.2. Synchronization Likelihood.....	42
6.1.3. Phase Locking Value.....	44
6.1.4. Causalidad de Granger.....	44
6.2. Teoría de grafos	46
6.2.1. Medidas básicas	46
6.2.1.1. Grado del nodo	46
6.2.1.2. Longitud de camino más corto	47
6.2.2. Medidas de integración	47
6.2.2.1. Eficiencia global	47
6.2.3. Medidas de segregación.....	48
6.2.3.1. Coeficiente de agrupamiento	48
6.2.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	49
6.2.4.1. Coeficiente de asortatividad.....	49
6.3. Análisis de los parámetros normalizados	49
6.4. Umbralización	51
6.5. Métodos estadísticos.....	52
6.5.1. Test U de Mann-Whitney.....	52
6.5.2. Curvas ROC.....	52
6.5.3. Diagramas de cajas y bigotes	53

6.1. Medidas de conectividad

Para el cálculo de las medidas de conectividad analizadas en este TFM se ha hecho uso de un *toolbox* de Matlab® llamado HERMES (Herramientas de Medida de la Sincronización, *Tools for the Assessment of Synchronization*), desarrollado por el CTB (*Center for Biomedical Technology*) de la Universidad Politécnica de Madrid (Niso *et al.*, 2013).

Las diferentes medidas de conectividad calculadas, con el objeto propio de cada una de ellas, son las siguientes: COH (amplitud y fase), SL (amplitud y fase), PLV (fase) y GC (direccionalidad).

6.1.1. Coherencia

La coherencia es una medida de caracterización que mide la consistencia de señales provenientes de distintos canales EEG o MEG a través de distintos intentos (*trials*). Se puede definir como una versión normalizada de la densidad espectral de potencia cruzada (CPSD, *Cross-Power Spectrum Density*) de dos canales MEG distintos registrados de forma simultánea (Locatelli *et al.*, 1998).

El principal interés de la coherencia es la medida de la sincronización entre dos canales para realizar el estudio de las conexiones funcionales del cerebro (Roach *et al.*, 2008). Esto permite analizar la relación entre pares de electrodos (sensores squid) y así calcular la conectividad entre distintas regiones del cerebro y la actividad dentro de cada región.

La COH en particular mide la correlación lineal entre dos variables $x(t)$ e $y(t)$ como función de la frecuencia f . Se formula como el cuadrado del módulo de la función K , que es el cociente entre la densidad espectral de potencia cruzada, $S_{xy}(f)$, entre $x(t)$ e $y(t)$, y sus densidades espectrales de potencia individuales $S_{xx}(f)$ y $S_{yy}(f)$:

$$K_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}} \quad (1)$$

Entonces, la COH se define como:

$$COH_{xy}(f) = |K_{xy}(f)|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)} \quad (2)$$

Los valores de COH se encuentran en el rango $0 \leq COH_{xy}(f) \leq 1$. Un valor de $COH_{xy}(f) = 0$ representa que no existe dependencia lineal entre $x(t)$ e $y(t)$ a frecuencia f . Por otro lado, un valor de $COH_{xy}(f) = 1$ implica que las señales $x(t)$ e $y(t)$ presentan un elevado grado de sincronismo a frecuencia f (Besthorn *et al.*, 1994).

En HERMES, el *toolbox* para Matlab[®] utilizado para el cómputo de todas estas medidas, se usa el promedio de Welch. Este método, calcula el periodograma modificado para estimar el espectro (Niso *et al.*, 2013).

6.1.2. Synchronization Likelihood

La verosimilitud de sincronización (SL, *Synchronization Likelihood*) es una medida del grado de sincronización o conectividad entre dos o más series temporales, por ejemplo dos canales MEG (Stam & van Dijk, 2002). El concepto de “sincronización generalizada” se refiere a una situación donde los estados de un sistema dinámico Y son función de los de otro sistema X , es decir, $Y = F(X)$. La existencia de sincronización generalizada entre X e Y tiene una importante consecuencia: estados similares tienden a tener lugar en tiempos similares en ambos sistemas. En términos de las señales que generan los sistemas, esto significa que si los patrones temporales en $x(t)$ en los instantes t_i y t_j son similares, probablemente los patrones $y(t)$ en esos mismos instantes serán similares (Niso *et al.*, 2013).

Podría decirse que la verosimilitud de sincronización es el índice más popular para estimar la sincronización generalizada en conjuntos de datos neurofisiológicos. Este índice se basa en la detección de patrones que ocurren simultáneamente, lo que puede ser complejo y ampliamente diferente entre señales.

La probabilidad de sincronización es multivariante, ya que da una estimación normalizada de las interdependencias dinámicas entre M (≥ 2) series de tiempo $x_1(t), \dots, x_M(t)$. Por lo tanto, los correspondientes vectores d -dimensionales retardados en el tiempo n se definen como:

$$\begin{aligned} x_{1,n} &= (x_1(n), x_1(n - \tau), \dots, x_1(n - (d - 1)\tau)) \\ x_{2,n} &= (x_2(n), x_2(n - \tau), \dots, x_2(n - (d - 1)\tau)) \\ &\vdots \\ x_{M,n} &= (x_M(n), x_M(n - \tau), \dots, x_M(n - (d - 1)\tau)) \end{aligned} \quad (3)$$

donde τ es el retardo.

La probabilidad de que dos vectores integrados de una señal $x_m(t)$ ($m = 1, \dots, M$) estén más próximos que una distancia dada ε en el instante n viene dada por:

$$P_{m,n}^\varepsilon = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N \Theta(\varepsilon - |x_{m,n} - x_{m,j}|) \quad (4)$$

donde Θ es la función escalón de Heaviside ($\Theta(x) = 1$ si $x > 0$), w_1 es la ventana de Theiler (Theiler, 1986) (usada para evitar los efectos de autocorrelación en los cálculos y que debería ser al menos del orden del tiempo de autocorrelación), y w_2 es una ventana que afina la resolución temporal de la medida de sincronización (es elegida de modo que $w_1 \ll w_2 \ll N$) (Montez *et al.*, 2006).

A continuación, para cada una de las M señales consideradas y para cada tiempo n , la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$ es determinada por $P_{m,n}^{\varepsilon_{m,n}} = p_{ref} \ll 1$, donde p_{ref} denota el porcentaje de vectores de estado reconstruidos en $x_m(t)$ lo suficientemente cerca de $x_{m,n}$ para que se la considere dinámicamente equivalente a ellos. De esta manera, para cada par de tiempo discreto (n, j) dentro de la ventana $w_1 < |n - j| < w_2$ se estima el número de canales $H_{n,j}$, donde los vectores integrados $x_{m,n}$ y $x_{m,j}$ estarán más juntos que la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$:

$$H_{n,j} = \sum_{m=1}^M \Theta(\varepsilon_{m,n} - |x_{m,n} - x_{m,j}|) \quad (5)$$

Este número cae en el intervalo entre 0 y M , y refleja cuántas de las señales integradas se parecen entre sí. Entonces, la SL para cada señal m y par de tiempo discreto (n, j) se define como:

$$\begin{aligned} \text{Si } |x_{m,n} - x_{m,j}| < \varepsilon_{m,n}: S_{m,n,j} &= \frac{H_{n,j} - 1}{M - 1} \\ \text{Si } |x_{m,n} - x_{m,j}| \geq \varepsilon_{m,n}: S_{m,n,j} &= 0 \end{aligned} \quad (6)$$

Promediando sobre todo j , finalmente se obtiene la SL:

$$SL_{m,n} = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N S_{m,n,j}. \quad (7)$$

$SL_{m,n}$ describe cómo de fuerte es la sincronización del canal $x_m(t)$ en el instante n con los $M - 1$ canales restantes. Finalmente, se obtiene un valor de SL para el intervalo de tiempo completo que consideramos (SL_m) promediando la $SL_{m,n}$ para todo n .

La SL puede tomar valores en el rango $p_{ref} \leq SL \leq 1$. Cuando la SL es igual a p_{ref} , las M series de tiempo están incorreladas; mientras que un resultado igual a 1 significa que existe máxima sincronización de todas las series de tiempo (Niso *et al.*, 2013).

6.1.3. Phase Locking Value

El PLV hace uso sólo de la diferencia relativa de fase. Es una medida donde la fase es obtenida separadamente de la amplitud para una frecuencia dada, lo cual la diferencia respecto a la COH y la SL. La principal ventaja de esta medida es que no requiere ninguna hipótesis a priori de las señales (Lachaux *et al.*, 1999). Se define como:

$$PLV = |\langle e^{i\Delta\phi_{rel}(t)} \rangle| = \left| \left\langle \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\phi_{rel}(t_n)} \right\rangle \right| = \sqrt{\langle \cos\Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2 + \langle \sin\Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2} \quad (8)$$

Siendo la diferencia relativa de fase:

$$\Delta\phi_{rel}(t) = \Delta\phi(t) \bmod 2\pi \quad (9)$$

donde la diferencia de fase se entiende como:

$$\Delta\phi(t) = |\phi_x(t) - \phi_y(t)| \leq C^{te}. \quad (10)$$

Los valores posibles de PLV se encuentran en el rango $0 \leq PLV \leq 1$. Para n valor de $PLV = 0$, es muy probable que la fase relativa esté uniformemente distribuida, lo cual sucede para sistemas no sincronizados. Sin embargo, existe la posibilidad de que el resultado también sea igual a cero si, por ejemplo, esta distribución tiene dos picos cuyos valores difieren en π . Por otro lado, el resultado será 1 si, y sólo si, la condición de bloqueo de fase estricta se cumple (*i.e.*, diferencia de fase constante). En ese caso se estará detectando una completa sincronización de fase.

Cabe destacar que el PLV no es robusto frente a la presencia de fuentes comunes, los efectos de conducción de volumen (EEG y MEG) y la referencia activa (EEG) (Niso *et al.*, 2013).

6.1.4. Causalidad de Granger

La GC es una medida lineal de conectividad. Una señal $x(t)$ se puede denominar causal de otra señal $y(t)$ si, cuando medimos ambas señales simultáneamente, se puede predecir mejor la primera señal al incorporar información pasada de la segunda señal que usando sólo la información de la primera; entonces la segunda señal puede ser llamada causal a la primera (Wiener, 1956).

Granger propuso la formulación matemática para tal idea en (Granger, 1969) y para ello, argumentó que cuando $x(t)$ influye en $y(t)$, entonces si se añaden valores pasados de $x(t)$ a la regresión de $y(t)$, se obtendrá una mejora en la predicción.

Para el modelo autoregresivo univariado (AR, *AutoRegressive*), tenemos:

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^p a_{x,k} x(n-k) + u_x(n) \\ y(n) &= \sum_{k=1}^p a_{y,k} y(n-k) + u_y(n) \end{aligned} \quad (11)$$

donde $a_{i,j}$ son los parámetros del modelo (coeficientes generalmente estimados mediante el método de los mínimos cuadrados), p es el orden del modelo AR y u_i son los residuos asociados al modelo. La predicción de cada señal (x e y) es llevada a cabo solo mediante su propio pasado (\bar{x} e \bar{y} respectivamente). Las varianzas de los residuos se denotan como:

$$\begin{aligned} V_{x|\bar{x}} &= \text{var}(u_x) \\ V_{y|\bar{y}} &= \text{var}(u_y) \end{aligned} \quad (12)$$

Y para el modelo AR bivariado:

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^p a_{x|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{x|y,k} y(n-k) + u_{xy}(n) \\ y(n) &= \sum_{k=1}^p a_{y|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{y|y,k} y(n-k) + u_{yx}(n) \end{aligned} \quad (13)$$

donde los residuos depende ahora de valores pasados de ambas señales y sus varianzas son:

$$\begin{aligned} V_{x|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{xy}) \\ V_{y|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{yx}) \end{aligned} \quad (14)$$

donde $\text{var}(\cdot)$ es la varianza respecto al tiempo y $x|\bar{x},\bar{y}$ es la predicción de $x(t)$ mediante muestras pasadas de valores de $x(t)$ e $y(t)$.

Por lo tanto, la GC de y a x (prediciendo x a partir de y) es:

$$GC_{y \rightarrow x} = \ln \left(\frac{V_{x|\bar{x}}}{V_{y|\bar{x},\bar{y}}} \right) \quad (15)$$

Los valores que puede tomar la Causalidad de Granger se encuentran en el intervalo $0 \leq GC_{y \rightarrow x} < \infty$. Que el resultado sea 0 implica que el pasado de $y(t)$ no mejora la predicción de $x(t)$, es decir, $V_{x|\bar{x}} \approx V_{y|\bar{x},\bar{y}}$. Por otro lado, que el resultado sea mayor que 0 significa que el pasado de $y(t)$ mejora la predicción de $x(t)$, es decir, $V_{x|\bar{x}} \gg V_{y|\bar{x},\bar{y}}$.

Es preciso destacar que la GC tiene la ventaja de ser asimétrica; consecuentemente, es capaz de detectar la conectividad efectiva. Sin embargo, se trata de un método lineal, por lo que depende del modelo autorregresivo de orden p .

6.2. Teoría de grafos

El cerebro humano se puede ver como un gran número de regiones cerebrales que desempeñan una función distinta pero que comparten constantemente información constituyendo así una gran red compleja (Van Den Heuvel & Pol, 2011).

La teoría de grafos trata con redes representadas como un conjunto de nodos (vértices) y las conexiones entre los mismos (enlaces). Se pueden distinguir diferentes categorías de grafos atendiendo a los siguientes criterios (Stam & van Straaten, 2012):

- **Ponderados (*weighted*) o binarios (*binary*)**. Cuando se asigna un peso que representa la fuerza, la longitud o la importancia, a cada conexión del grafo del grafo se denomina ponderado. A los grafos en los que los enlaces están presentes o ausentes se les llama binarios o no ponderados.

- **Direccionales (*directed*) o no direccionales (*undirected*)**. Cuando los enlaces solamente indican que existe una conexión o relación entre dos vértices del grafo es no direccional. Cuando los enlaces indican la dirección de la influencia del grafo, éste se denomina direccional.

Para el cálculo de los siguientes parámetros de red se ha utilizado el *toolbox* para Matlab[®] denominado BCT (*Brain Connectivity Toolbox*) desarrollado principalmente por Mikail Rubinov y Olaf Sporns (Rubinov & Sporns, 2010).

6.2.1. Medidas básicas

Como conceptos y medidas básicas del análisis de red, calcularemos el grado del nodo y la longitud de camino más corto.

6.2.1.1. Grado del nodo

El grado (k_i^w , *Node Grade*) de un nodo se corresponde con el número total de sus conexiones. (Feldt *et al.*, 2011) Las diferentes distribuciones de los grados de los nodos dentro de una red, de tipo Poisson, exponenciales o de potencia por ejemplo, pueden dar lugar a diferentes clases de redes.

En este TFM, dado que estamos trabajando con una red ponderada en la cual estamos teniendo en cuenta el peso de las conexiones, hemos definido el grado del nodo i (k_i) como la suma de los pesos de las conexiones de dicho nodo.

$$k_i^w = \sum_{ij \in N} w_{ij} \quad (16)$$

6.2.1.2. Longitud de camino más corto

Otro parámetro fundamental a la hora de caracterizar una red es la longitud de camino promedio (L , *Path Length*), definido por Latora y Marchiori (2001) para grafos ponderados. Se puede definir la longitud de un enlace como el inverso del peso de la conexión (w_{ij}), de tal forma que $L_{ij} = 1 - w_{ij}$ si $w_{ij} \neq 0$, y $L_{ij} = +\infty$ si $w_{ij} = 0$.

La longitud de camino entre dos nodos se define entonces como la suma de las longitudes de las conexiones del mismo. El camino más corto L_{ij} entre dos nodos i y j es el camino entre i y j con la mínima longitud.

Para calcular la longitud de camino promedio para toda la red (L_w) se ha empleado la media armónica, ya que nos permite considerar longitudes de camino infinitas entre nodos desconectados, por ejemplo $\frac{1}{\infty} \rightarrow 0$. De esta forma, la longitud de camino promedio se calcula como,

$$L_w = \frac{1}{\left(\frac{1}{N(N-1)}\right) \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \left(\frac{1}{L_{ij}}\right)} \quad (17)$$

Tal y como está definido, el valor L_w depende de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también dependen del tamaño de la misma. Este pequeño hándicap se supera más adelante en el Apartado 6.3, de tal forma que el valor de la longitud de camino promedio ya no presente una dependencia del tamaño de la red.

6.2.2. Medidas de integración

La integración funcional del cerebro es la capacidad de combinar rápidamente la información que proviene de regiones del cerebro espacialmente distribuidas. Las medidas de integración determinan qué regiones se comunican mediante el concepto de camino (*path*) (Rubinov & Sporns, 2010).

6.2.2.1. Eficiencia global

La Eficiencia Global (E , *Global Efficiency*) cuantifica la eficiencia de la red en el envío de información entre los nodos, suponiendo que la eficiencia para el envío de información entre dos vértices i y j es inversamente proporcional a su distancia (Costa *et al.*, 2008).

Según lo expuesto, el cálculo de la eficiencia global utiliza una suma de la inversa de la distancia L , de modo que las rutas no existentes, que conducirían a una distancia infinita, contribuyen un valor cero a la suma (Kaiser, 2011):

$$E_{global} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{L_{i,j}} \quad (18)$$

6.2.3. Medidas de segregación

Las medidas de segregación cuantifican la presencia de grupos, conocidos como *clusters*, en la red. La presencia de estos grupos en redes anatómicas sugiere una organización de dependencias estadísticas indicativas de un procesamiento neuronal segregado (Rubinov & Sporns, 2010)

6.2.3.1. Coeficiente de agrupamiento

El coeficiente de agrupamiento (C_i , *Clustering Coefficient*) de un nodo de grado k representa la fracción de conexiones existentes que tiene el nodo con sus k vecinos más próximos. Localmente, representa la fracción de triángulos que se forman alrededor del nodo en concreto. También se puede definir el coeficiente de agrupamiento C_i del nodo i como la probabilidad de que otros nodos j , que están conectados a él, estén conectados a su vez entre sí (Rubinov & Sporns, 2010).

El número total de conexiones posibles de un nodo de grado k es $(k(k-1)/2)$ ya que no tenemos en cuenta la dirección del enlace.

Siguiendo esta última definición, necesitamos que exista simetría ($w_{ij} = w_{ji}$) y que $0 \leq w_{ij} \leq 1$, lo que se cumple siempre dada la definición de w_{ij} a partir del valor de COH, SL y PLV. Para solventar este inconveniente en el caso de GC, donde sí que tenemos en cuenta la dirección del enlace, se ha calculado el coeficiente de clustering dividiendo entre el promedio del grado del nodo de entrada (*Indegree*) y de salida (*Outdegree*) siguiendo un procedimiento similar.

Para los vértices que no presentan ninguna conexión (nodos aislados) todos los pesos w_{ij} son igual a 0 y por lo tanto el coeficiente de agrupamiento también sería igual a 0.

A partir de esto, se puede definir el coeficiente de agrupamiento promedio para toda la red (C_w), que no es más que la media aritmética de los coeficientes de agrupamiento de cada uno de los vértices.

$$C_w = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (19)$$

El coeficiente de agrupamiento se utiliza para estimar la densidad ‘local’ de los enlaces entre grupos de nodos vecinos, en nuestro casos canales MEG.

Tal y como está definido, el valor C_w depende de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también dependen del tamaño de la misma. Este pequeño hándicap se supera más adelante en el Apartado 6.3, de tal forma que el valor del coeficiente de agrupamiento ya no presente una dependencia del tamaño de la red.

6.2.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación

Dependiendo de cómo sea la conectividad cerebral anatómica, las lesiones neuropatológicas pueden afectar de una forma u otra a la actividad del cerebro. Por ejemplo, el grado de deterioro funcional se determina por la capacidad de la conectividad anatómica para resistir cambios degenerativos en la enfermedad de Alzheimer. El análisis de redes complejas es capaz de caracterizar directa e indirectamente tales propiedades de resistencia de la red (Rubinov & Sporns, 2010).

6.2.4.1. Coeficiente de asortatividad

El coeficiente de asortatividad o de correlación de conectividad (r , *Assortativity Coefficient*) es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en los dos extremos de un enlace.

Las redes con un coeficiente de asortatividad positivo es más probable que tengan un núcleo de *hubs* (nodos con un alto coeficiente de participación) de alto grado mutuamente interconectados. Por otro lado, las redes con un coeficiente negativo de asortatividad es más probable que se hayan distribuido ampliamente y, por consiguiente, los *hubs* sean más vulnerables (Rubinov & Sporns, 2010).

En este TFM, se ha utilizado el cálculo de este coeficiente teniendo en cuenta el peso de las conexiones tal y está definida en (Leung & Chau, 2007):

$$r^w = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} w_{ij} k_i^w k_j^w - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} \left((k_i^w)^2 + (k_j^w)^2 \right) - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2} \quad (20)$$

6.3. Análisis de los parámetros normalizados

Para obtener parámetros que sean independientes del tamaño de la red, se calcularon un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas para cada época no artefactuada de cada paciente, derivadas de las redes originales reordenando de manera aleatoria las conexiones entre los nodos y manteniendo la distribución de los grados de los nodos.

El esquema general que se ha aplicado es el expuesto por (Stam *et al.*, 2009) que se puede ver gráficamente en la Figura 9.

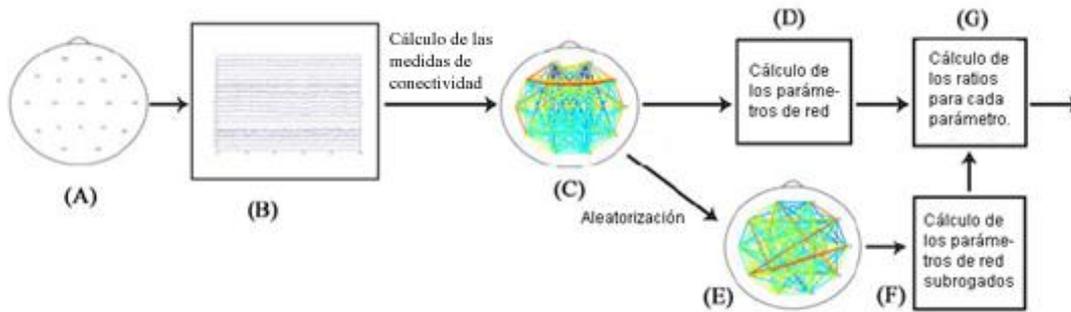


Figura 9. Esquema seguido para el cálculo de los ratios de cada parámetro a partir de los registros MEG.

(A) Para cada uno de los sensores MEG se ha registrado la actividad MEG.

(B) Las épocas han sido filtradas y se han eliminado los artefactos mediante un análisis visual.

(C) Posteriormente se ha realizado el cálculo de las distintas medidas de conectividad (COH, SL, PLV y GC).

(D) A partir del valor de estas medidas de conectividad se han calculado todos los parámetros de red.

(E) Para cada época se ha realizado un reordenamiento de las matrices de conectividad manteniendo la distribución de los grados de los nodos.

(F) Se han vuelto a calcular todos los parámetros de red (parámetros subrogados).

(G) Se han dividido los resultados calculados para obtener el valor de los ratios de cada parámetro de red.

Se realizó posteriormente el cálculo de todas las medidas de conectividad y de todos los parámetros de red para cada una de estas redes subrogadas siguiendo el mismo procedimiento que para los datos originales. Una vez obtenidos, se calculó el valor de los parámetros de red normalizados (ratios para cada parámetro), fruto de dividir el valor obtenido a partir de los datos originales entre el valor subrogado. A modo de ejemplo, la longitud de camino más corto normalizada sería:

$$\hat{C} = \frac{C_w}{C_{surr}} \quad (21)$$

siendo C_w la longitud de camino más corta obtenida a partir de los datos originales mientras que C_{surr} es la longitud de camino más corta calculada a partir de las redes subrogadas.

6.4. Umbralización

Con el objetivo de analizar la influencia de la umbralización en los parámetros de red, se han calculado un conjunto de 50 matrices binarias a partir de sus respectivas matrices de conectividad ponderadas de cada sujeto. Cada una de estas matrices binarias es fruto de binarizar los datos originales aplicando un total de 50 umbrales, tomados de forma equidistante entre el máximo y el mínimo valor obtenido para cada matriz de conectividad.

El procedimiento seguido es el que se detalla en la Figura 10. Hay que destacar que para las matrices obtenidas para la GC se ha llevado a cabo el procedimiento de la izquierda de la imagen, ya que éstas son matrices direccionales ponderadas. Para el resto de medidas de conectividad (COH, PLV y SL) se ha llevado a cabo el procedimiento de la derecha de la imagen, ya que en su origen estas matrices son no direccionales y ponderadas.

Posteriormente se ha realizado el cálculo de todos los parámetros para cada una de estas nuevas matrices binarias siguiendo el mismo procedimiento que para las matrices originales.

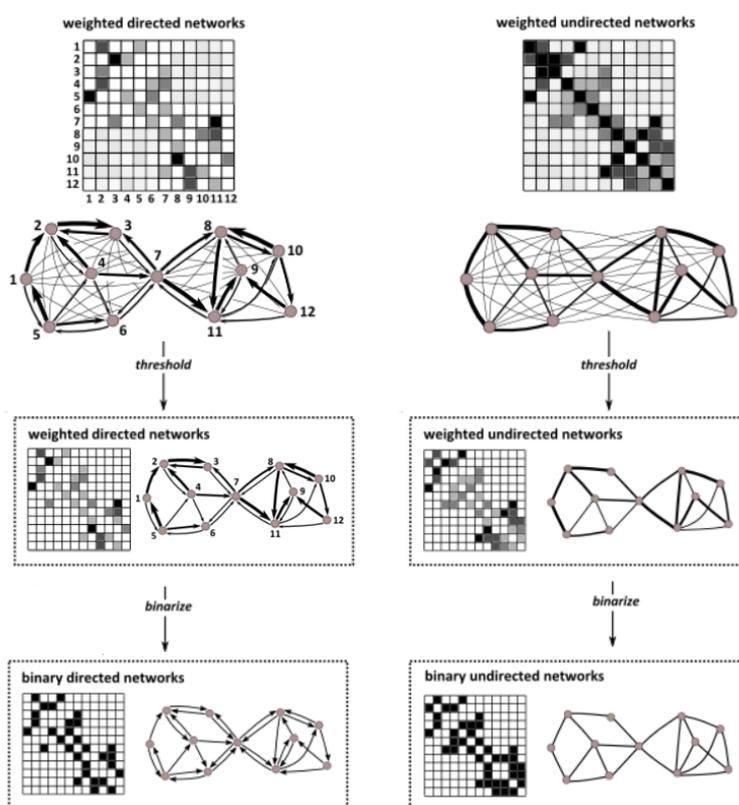


Figura 10. Esquema seguido para llevar a cabo la umbralización tanto para matrices direccionales (GC) como no direccionales (COH, PLV y SL).

Para realizar este análisis de la influencia de la umbralización, se ha estudiado la tendencia que sigue cada uno de los grupos de estudio, con valores promedio para cada uno de los parámetros de red en cada banda de estudio.

6.5. Métodos estadísticos

6.5.1. Test U de Mann-Whitney

Tanto como a las medidas de conectividad como a todos los parámetros de red calculados se les va a aplicar un test estadístico con el objetivo de comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos comparados. Este análisis se va a realizar para todas las combinaciones posibles entre los tres grupos de estudio (EA, DCL y control).

Dado que el tamaño muestral es pequeño y que no se ha aplicado ningún test para verificar la independencia y la normalidad de los datos ni la homogeneidad de las varianzas, se ha de utilizar un test no paramétrico. Estos tests nos proporcionarán un p -valor, que nos indica la probabilidad, bajo la hipótesis nula, de obtener un valor del estadístico del test tan extremo o más extremo que el valor calculado de la muestra. De esta forma, dos grupos presentarán diferencias significativas siempre y cuando el p -valor sea menor de 0.05.

El test U de Mann-Whitney es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Se corresponde con la versión extendida a muestras de tamaño arbitrario desarrollada por Henry B. Mann y D. R. Whitney (Mann & Whitney, 1947) del test propuesto inicialmente en 1945 por Frank Wilcoxon para muestras de igual tamaño (Wilcoxon, 1945).

EL valor de U se corresponde con el número de veces que una muestra y precede a una muestra de x en una disposición ordenada de las muestras independientes de X e Y . La relación existente con el test de Wilcoxon teniendo en cuenta que X es una muestra de tamaño n_X , entonces:

$$U = W - \frac{n_X \cdot (n_X + 1)}{2} \quad (22)$$

siendo W el estadístico obtenido del test de Wilcoxon.

6.5.2. Curvas ROC

Una curva característica operativa del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) es una representación gráfica que relaciona sensibilidad y especificidad y permite resumir de forma visual el comportamiento de un test diagnóstico (Zweig & Campbell, 1993). En nuestro caso, nos permitirá evaluar la capacidad de cada uno de los parámetros de red para discriminar por una parte entre pacientes con EA y sujetos de control, y por otra parte entre los sujetos con DCL y los sujetos de control. La

sensibilidad representa la proporción de pacientes correctamente clasificados (porcentaje de verdaderos positivos), mientras que la especificidad hace referencia al porcentaje de sujetos de control adecuadamente identificados (fracción de verdaderos negativos):

$$\text{Sensibilidad} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (23)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (24)$$

donde los falsos negativos (FN, *False Negative*) son los pacientes enfermos clasificados como sujetos de control y los falsos positivos (FP, *False Positive*) son los controles clasificados como enfermos. Los verdaderos positivos (TP, *True Positive*) y los verdaderos negativos (TN, *True Negative*) son los enfermos, ya sea con EA o DCL en cada uno de los casos, y los sujetos de control correctamente clasificados. La precisión cuantifica el porcentaje de sujetos correctamente clasificados:

$$\text{Precisión} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (25)$$

El área bajo la curva ROC (AROC, *Area under the ROC curve*) se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba. Cuanto mayor sea el área, mejor será el test diagnóstico. La exactitud máxima correspondería a un valor de AROC = 1, valor alcanzado cuando las distribuciones de resultados de ambos grupos no se solapan, lo que permite discriminarlos sin cometer ningún error. Por el contrario, un valor de 0.5 indica que no es posible diferenciar los resultados de los dos grupos considerados. Típicamente, tomará un valor comprendido entre estos dos casos extremos. El AROC indica la probabilidad de que un paciente enfermo, seleccionado de manera aleatoria, tenga un valor del parámetro de red empleado mayor (o menor, según el caso) que un sujeto de control extraído también de manera aleatoria (Zweig & Campbell, 1993).

6.5.3. Diagramas de cajas y bigotes

Los diagramas de cajas y bigotes, también denominados *boxplots* o *box and whiskers plots*, fueron creados por John W. Tukey en 1977. Son una representación visual que muestra la distribución de los datos del estudio (Tukey, 1977).

Estos diagramas están formados por los tres cuartiles, definidos posteriormente, y los valores mínimos y máximos de los datos, dispuestos sobre un rectángulo alineado verticalmente. Las líneas que sobresalen de la caja y se prolongan hasta el mínimo por debajo y hasta el máximo por arriba, son los denominados bigotes.

Cualquier valor que no se encuentre dentro de este rango es considerado como un valor atípico, también denominado *outlier*, y es identificado de forma individual (en nuestro caso con un símbolo '+').

La definición de los tres cuartiles es la que se da a continuación:

- Primer cuartil o percentil 25: valor por debajo del cual ocurre el 25% de las observaciones. Se corresponde con el lado inferior del rectángulo.

- Segundo cuartil o mediana: valor de la variable que ocupa el lugar central en un conjunto de datos ordenados. En el *boxplot* se representa con la línea horizontal que atraviesa la caja.

- Tercer cuartil o percentil 75: valor por debajo del cual se encuentra el 75% de los datos. Se corresponde con el lado superior del rectángulo.

Existen distintas variantes del diagrama de cajas y bigotes original. En nuestro caso, se ha empleado el diagrama de cajas y bigotes con muescas, de tal forma que cuánto más grande sea el rango intercuartil, es decir, más grande sea la altura de la caja, más largos serán los bigotes y a su vez más dispersa será la distribución de los datos.

CAPÍTULO 7

RESULTADOS

7.1. Introducción.....	57
7.2. Medidas de conectividad	57
7.2.1. Coherencia.....	57
7.2.2. Synchronization Likelihood.....	60
7.2.3. Phase Locking Value	60
7.2.4. Causalidad de Granger.....	60
7.3. Análisis de red	67
7.3.1. Medidas básicas	67
7.3.1.1. Grado del nodo	67
7.3.1.2. Longitud de camino más corto	78
7.3.2. Medidas de integración	81
7.3.2.1. Eficiencia global	81
7.3.3. Medidas de segregación	83
7.3.3.1. Coeficiente de agrupamiento	83
7.3.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	95
7.3.4.1. Coeficiente de asortatividad.....	95
7.4. Análisis de los parámetros normalizados	98
7.4.1. Medidas básicas	99
7.4.1.1. Grado del nodo Normalizado	99
7.4.1.2. Longitud de camino más corto Normalizado.....	99
7.4.2. Medidas de integración	109
7.4.2.1. Eficiencia global Normalizado	109
7.4.3. Medidas de segregación	112
7.4.3.1. Coeficiente de agrupamiento Normalizado	112
7.4.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	115
7.4.4.1. Coeficiente de asortatividad Normalizado	115

7.5. Efecto de la umbralización.....	131
7.5.1. Medidas básicas	126
7.5.1.1. Grado del nodo	126
7.5.1.2. Longitud de camino más corto	127
7.5.2. Medidas de integración	139
7.5.2.1. Eficiencia global	127
7.5.3. Medidas de segregación.....	127
7.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento	127
7.5.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación.....	130
7.5.4.1. Coeficiente de asortatividad	130

7.1. Introducción

Una vez expuestos los métodos utilizados para calcular las distintas medidas de acoplamiento (COH, SL, PLV y GC) y los parámetros de red (Grado del nodo, Longitud de camino más corto, Eficiencia global, Coeficiente de clustering y Coeficiente de Asortatividad), en el presente capítulo se resumen los resultados obtenidos.

El Capítulo se divide en cuatro grandes apartados. En el primero de ellos se muestran los resultados obtenidos a través del cálculo de las medidas de acoplamiento. En el segundo se analizan los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros de red definidos. En el tercero se muestran los resultados obtenidos para los parámetros de red normalizados, mientras que en el cuarto y último se estudia el efecto de la umbralización en las matrices de adyacencia.

Al final del presente capítulo se han añadido unas tablas a modo de resumen con los datos más importantes del mismo.

7.2. Medidas de conectividad

Para comenzar con el análisis de los resultados se han estudiado las matrices de adyacencia obtenidas a partir de las distintas medidas de acoplamiento: COH, SL, PLV y GC. Durante todo el capítulo aparecerán en el mismo orden.

Como resultado, para cada una de las medidas de acoplamiento y para cada una de las bandas de frecuencia estudiadas obtenemos una matriz de conectividad por grupo de estudio. Esta matriz es fruto de promediar todas las matrices de cada sujeto y posteriormente promediar las matrices de los sujetos pertenecientes a cada grupo. Cada una de estas matrices de conectividad tiene unas dimensiones de 148 canales x 148 canales y es simétrica, a excepción de la causalidad de Granger, donde encontraremos, para una misma conexión, dos valores diferentes dependiendo si se tiene en cuenta una dirección de causa u otra.

Para finalizar, se han calculado los p -valores correspondientes a las comparaciones entre los tres grupos (EA vs Control, DCL vs Control y EA vs DCL), con el objetivo de discernir si las diferencias son significativas. Como umbral para decidir si tal diferencia es significativa tendremos en cuenta aquellos p -valores menores que 0.05. Como método estadístico se ha utilizado el test de la U de Mann-Whitney.

7.2.1. Coherencia

En la Figura 11 se pueden ver las matrices de Coherencia promedio para cada uno de los tres grupos de estudio mientras que en la Figura 12 se pueden ver las matrices que forman los p -valores del test de la U de Mann-Whitney para cada una de las comparaciones efectuadas.

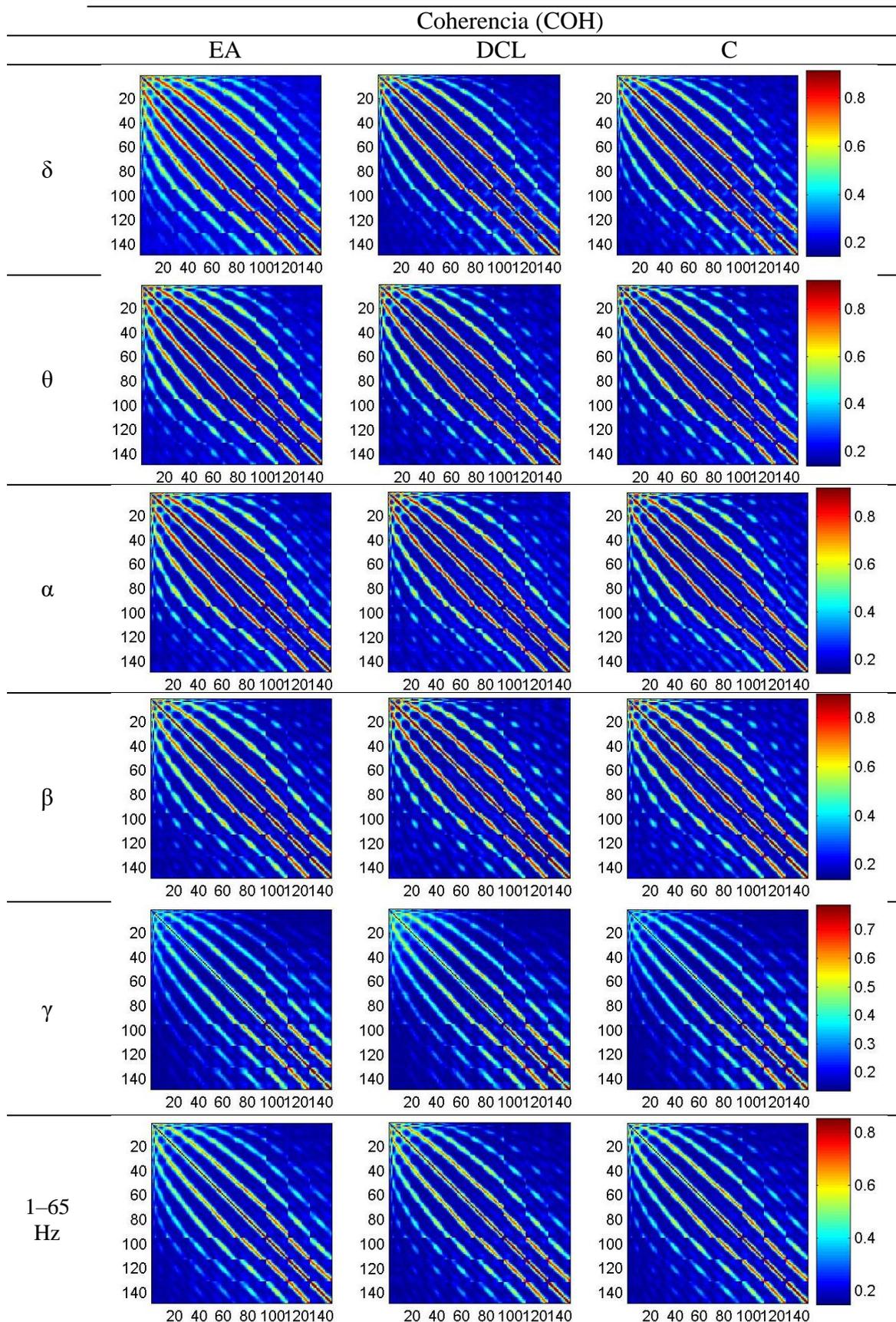


Figura 11. Matrices de adyacencia de Coherencia (COH) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).

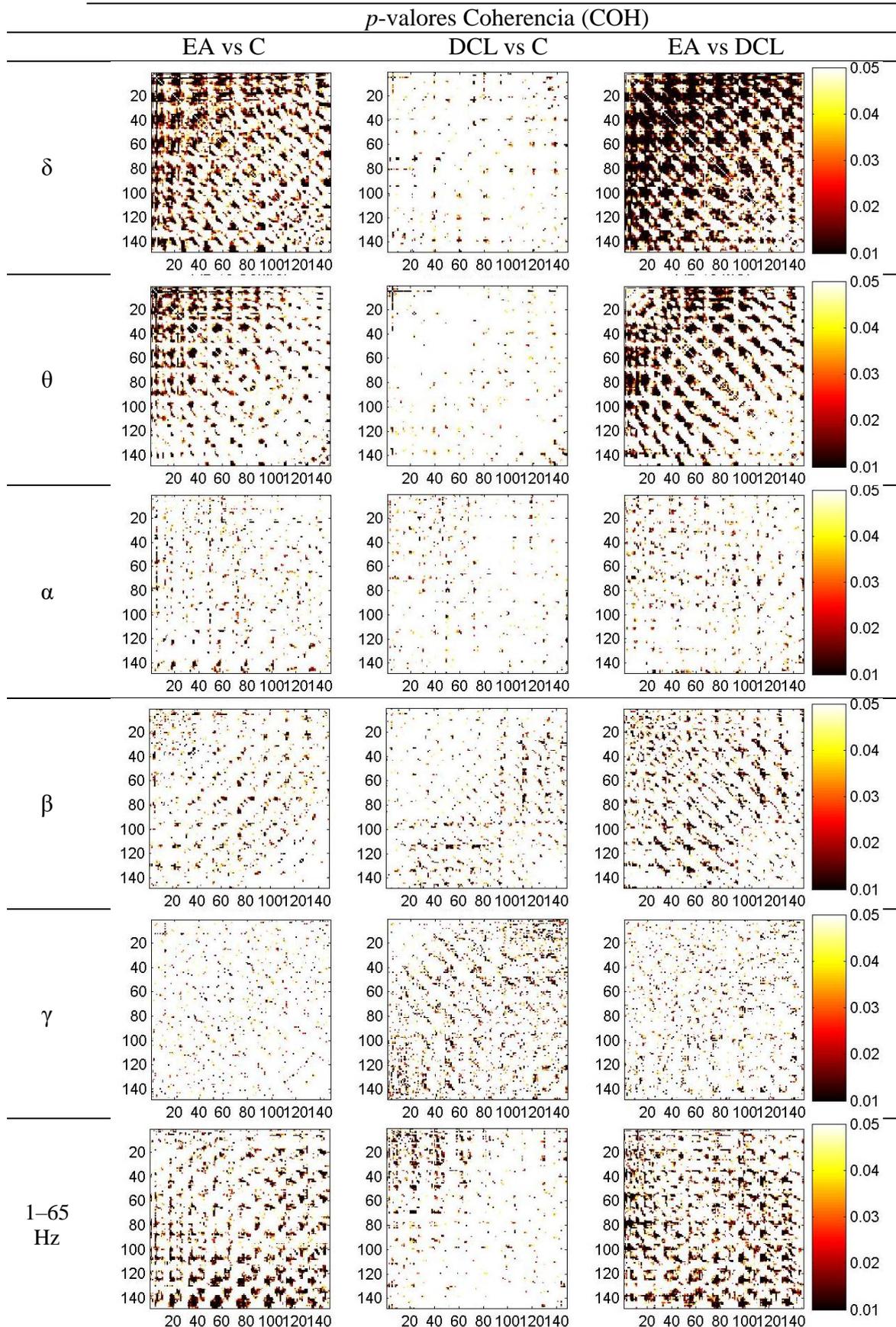


Figura 12. Distribución de los *p*-valores para la Coherencia (COH) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la *U* de Mann-Whitney.

7.2.2. Synchronization Likelihood

En la Figura 13 se pueden ver las matrices de SL promedio para cada uno de los tres grupos de estudio mientras que en la Figura 14 se pueden ver las matrices que forman los p -valores del test de la U de Mann-Whitney para cada una de las comparaciones efectuadas.

7.2.3. Phase Locking Value

Las matrices de PLV promedio obtenidas para cada uno de los grupos se pueden ver en la Figura 15 mientras que los p -valores obtenidos mediante el test de la U de Mann-Whitney para cada una de las comparaciones efectuadas se encuentran en la Figura 16.

7.2.4. Causalidad de Granger

En la Figura 17 están representadas las matrices de CG promedio para cada uno de los tres grupos de estudio, y por otro lado en la Figura 18 se pueden ver las matrices que forman los p -valores del test de la U de Mann-Whitney para las distintas comparaciones.

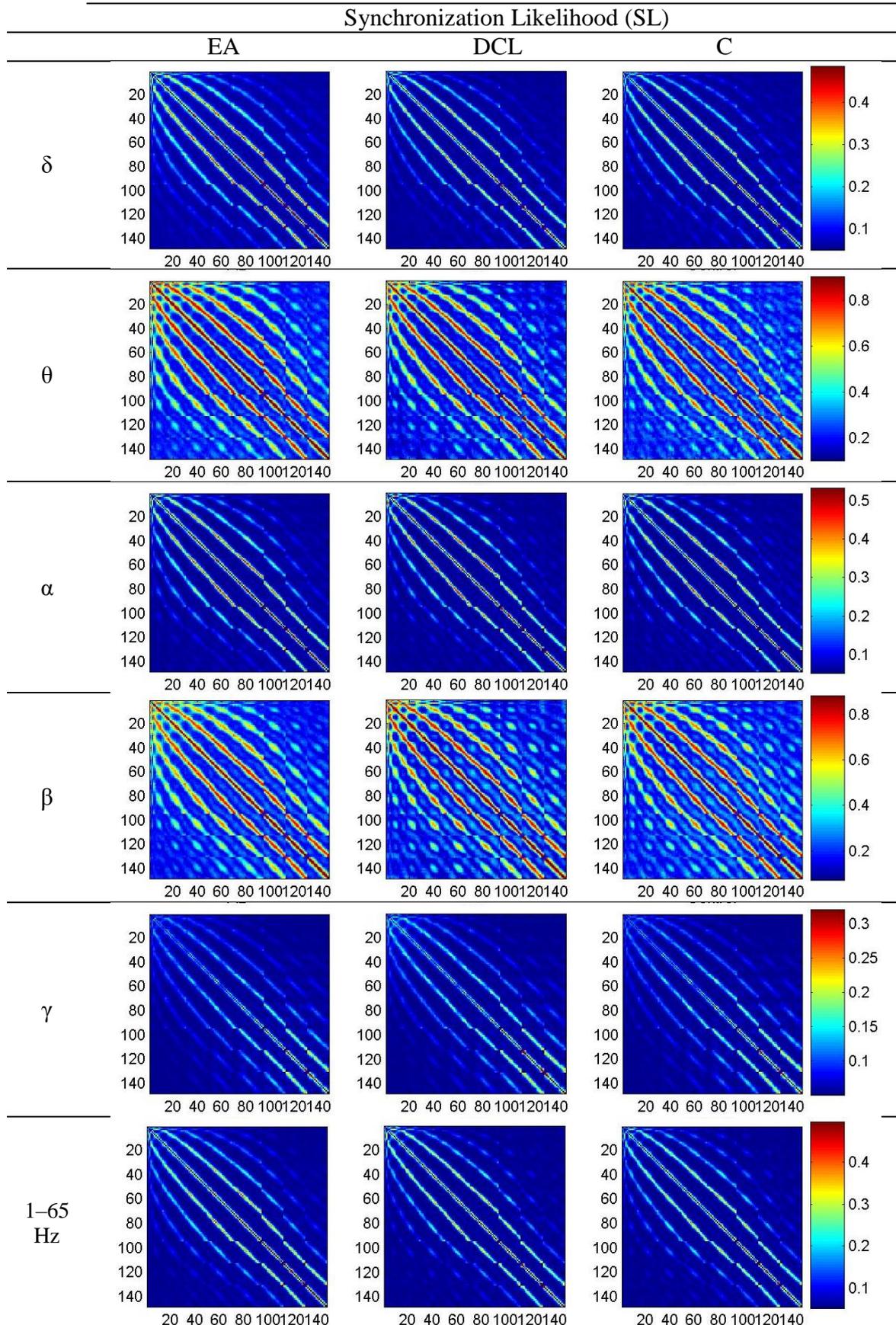


Figura 13. Matrices de adyacencia de Synchronization Likelihood (SL) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).

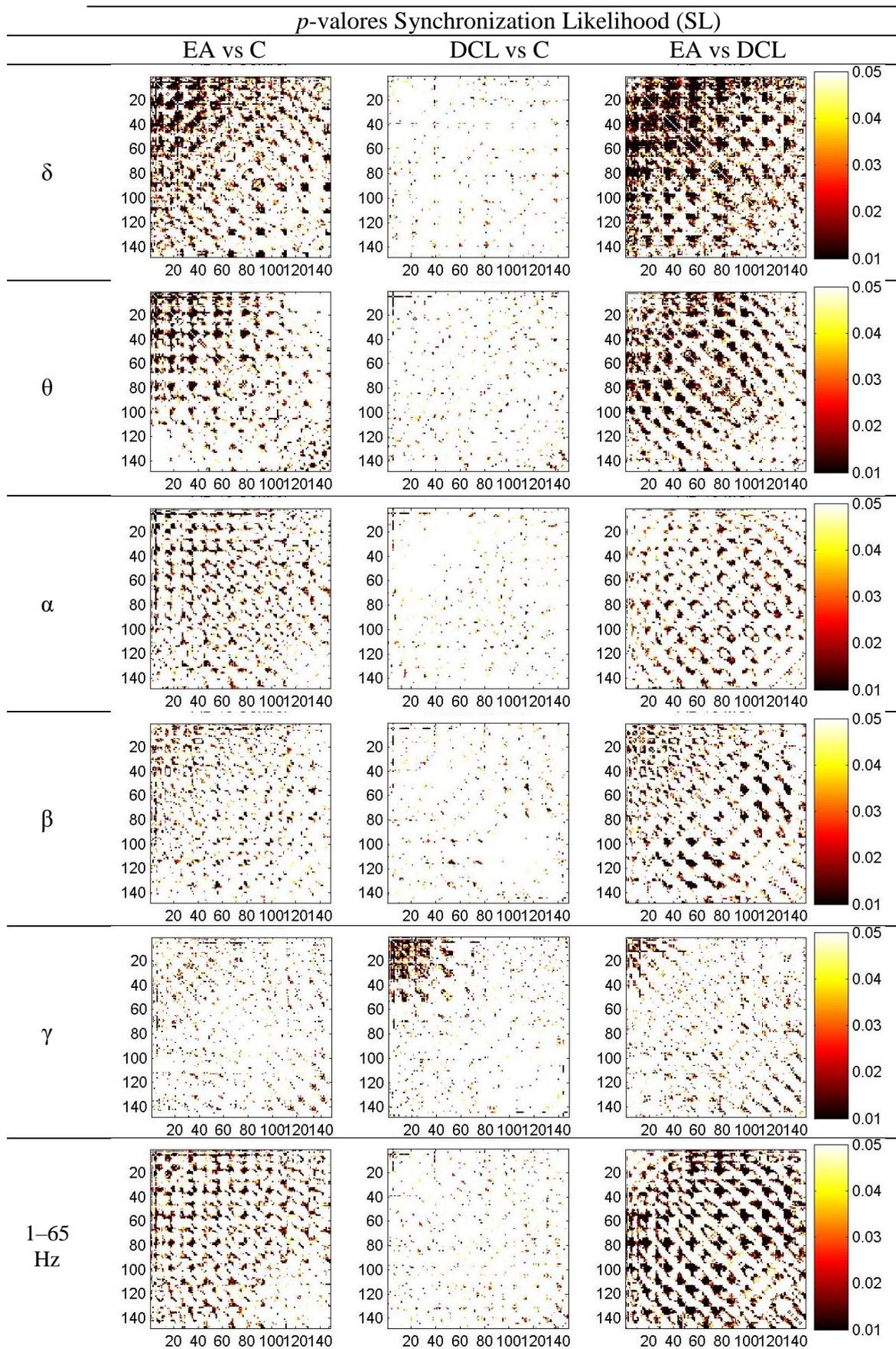


Figura 14. Distribución de los *p*-valores para la Synchronization Likelihood (SL) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la *U* de Mann-Whitney.

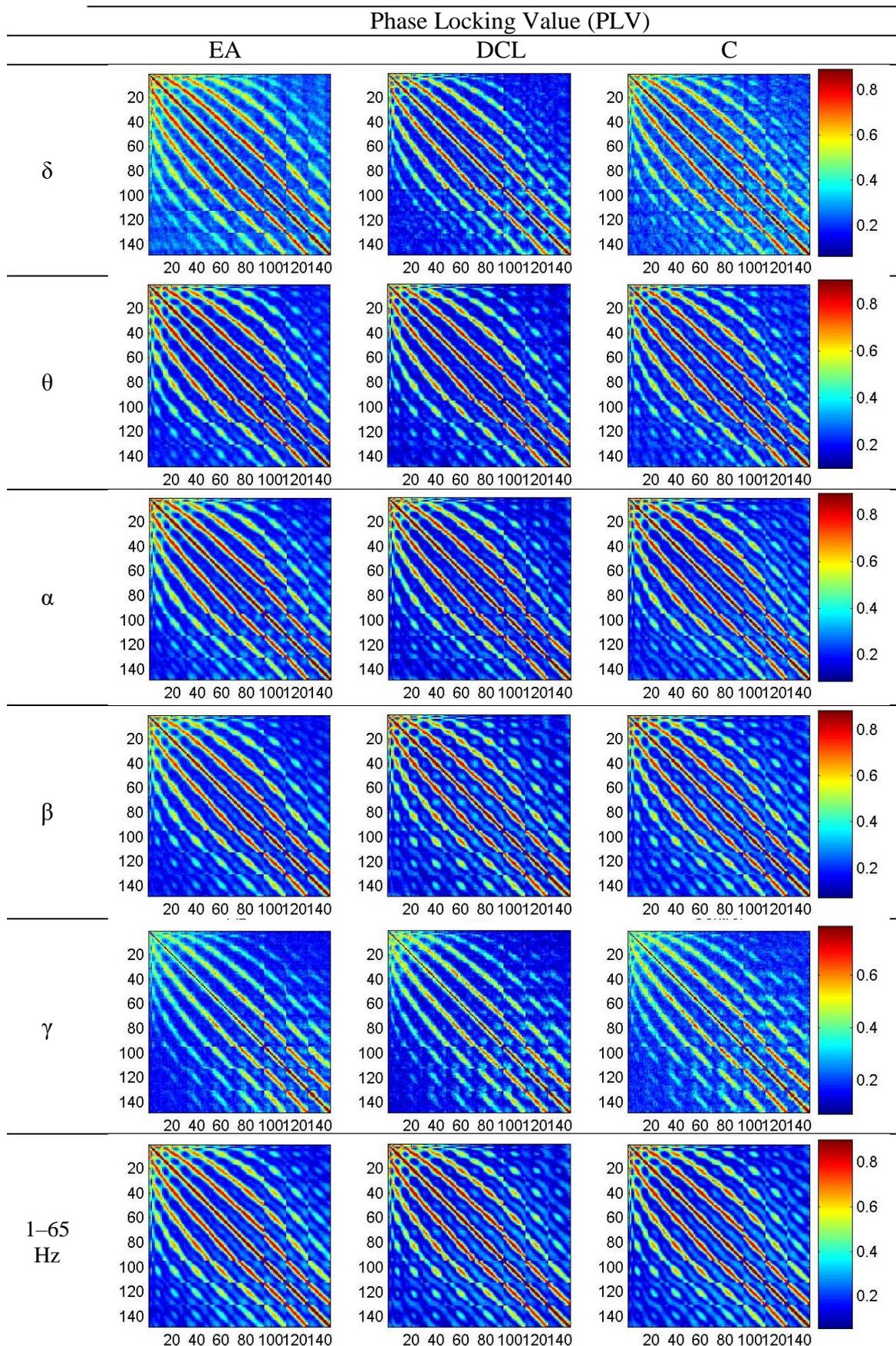


Figura 15. Matrices de adyacencia de Phase Locking Value (PLV) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).

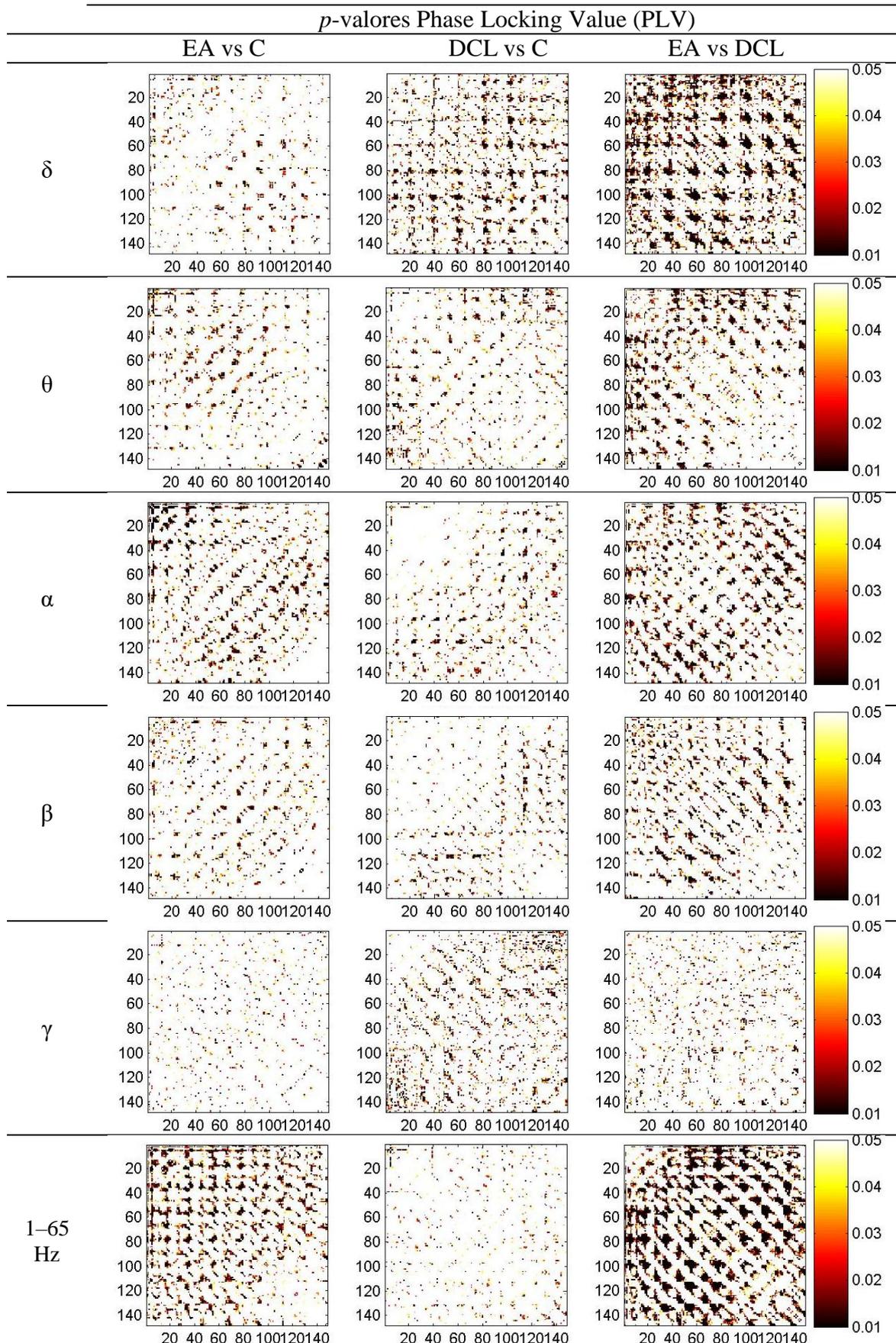


Figura 16. Distribución de los *p*-valores para el Phase Locking Value (PLV) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la *U* de Mann-Whitney.

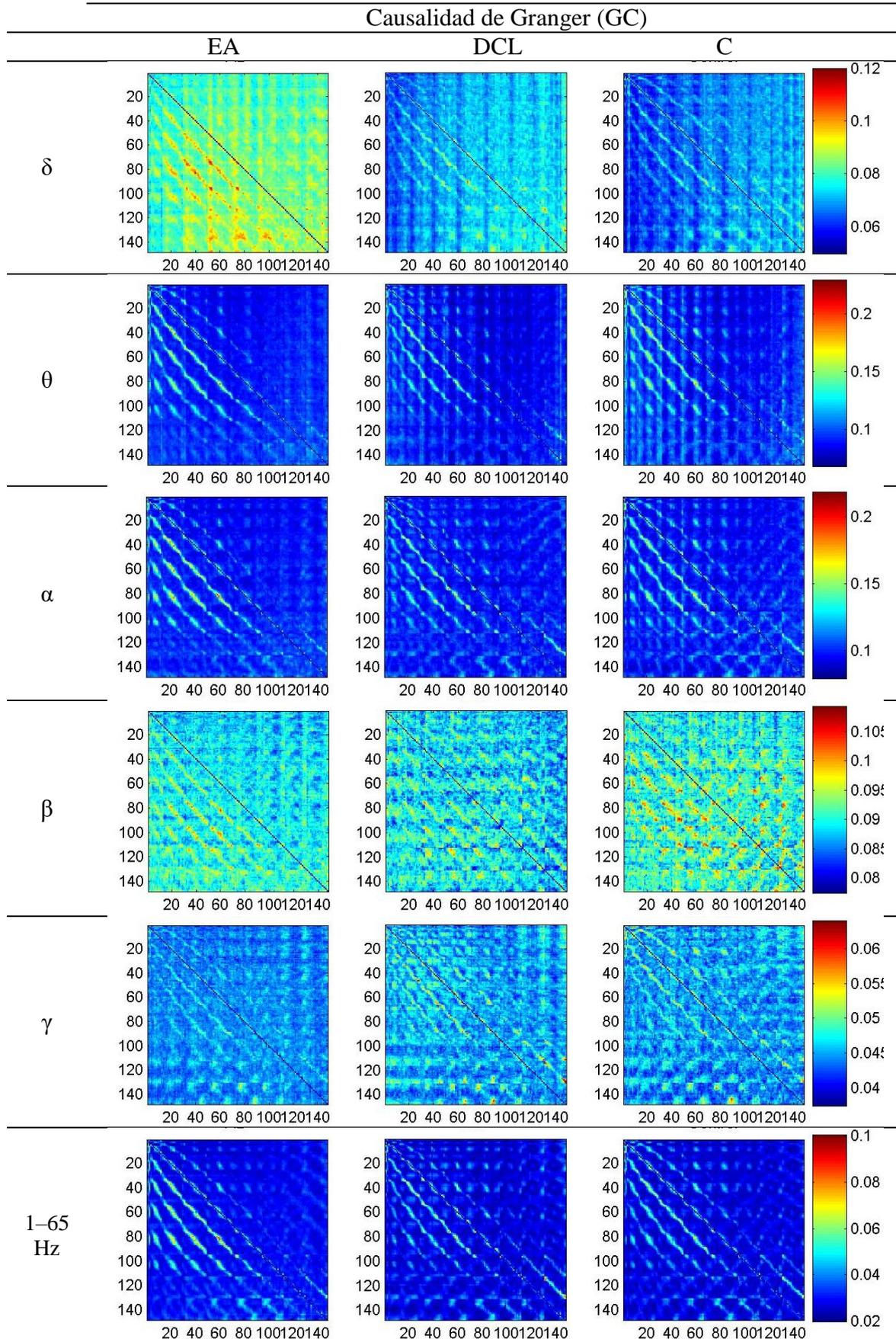


Figura 17. Matrices de adyacencia de Causalidad de Granger (GC) en cada banda de frecuencia obtenidas en los enfermos con Alzheimer (EA), sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y sujetos de control (C).

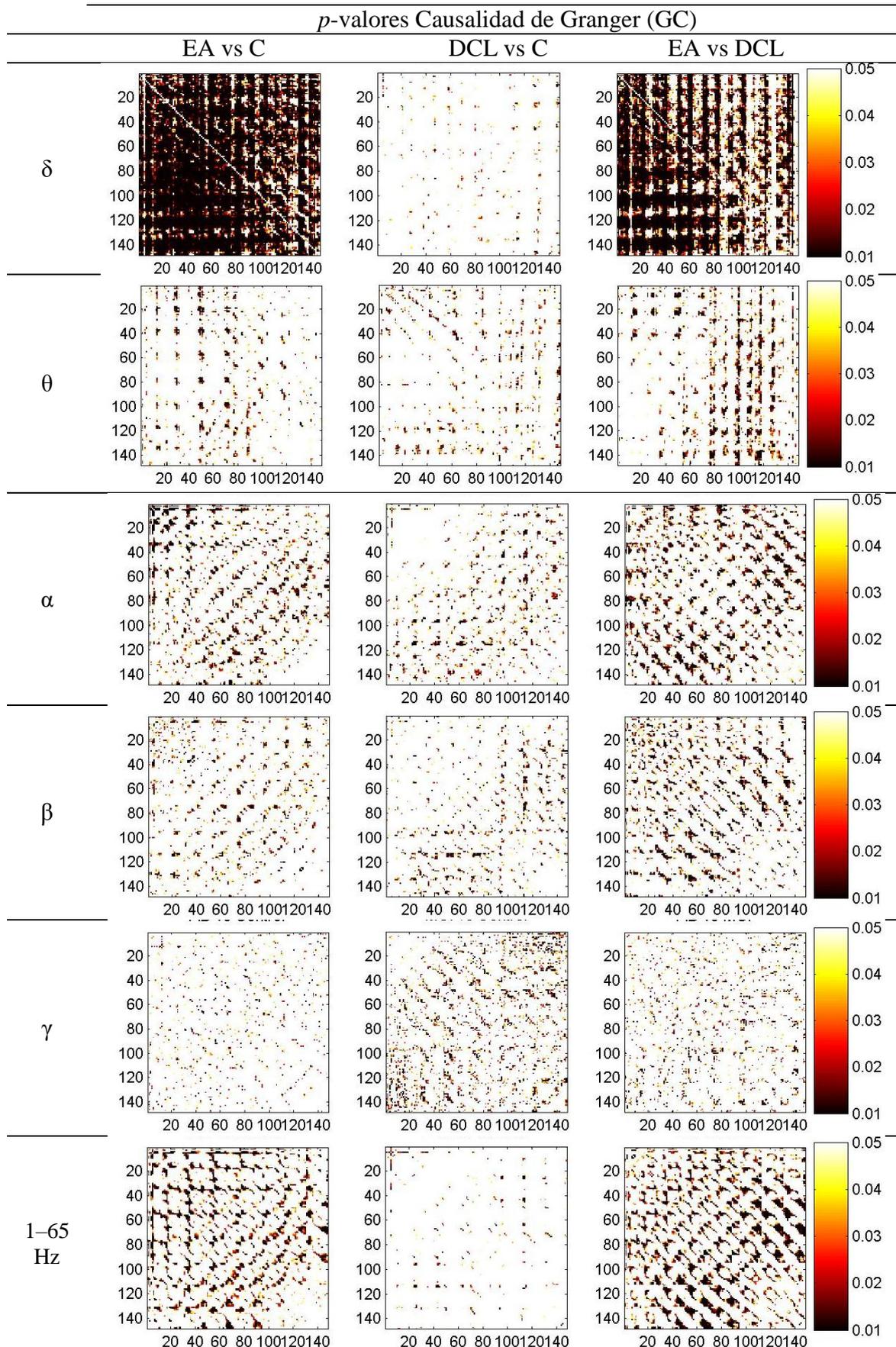


Figura 18. Distribución de los *p*-valores para la Causalidad de Granger (GC) obtenidos en las distintas comparativas mediante el Test de la *U* de Mann-Whitney.

7.3. Análisis de red

Para realizar el análisis de la red cerebral mediante teoría de grafos, se han calculado los parámetros de red deseados a partir de las distintas matrices de conectividad.

Los parámetros elegidos fueron el Grado del nodo (*Node Grade*) y la Longitud de camino más corto (*Path Length*) como medidas básicas, el Coeficiente de agrupamiento (*Clustering Coefficient*) como medida de segregación, la Eficiencia global (*Global Efficiency*) como medida de integración y el Coeficiente de asortatividad (*Assortativity Coefficient*) como medida de resistencia de la red.

Para cada uno de estos parámetros se ha realizado un procesamiento similar al de las medidas de acoplamiento, calculando cada parámetro para cada época de cada sujeto del estudio y luego promediando para obtener un único valor por sujeto y promediando de nuevo para obtener un único valor por grupo. En el caso del Grado del nodo y del Coeficiente de clustering, que son medidas nodales (existe un valor de la medida para cada nodo), se ha realizado el análisis como medida nodal y además se han promediado los valores obtenidos en todos los nodos para obtener un único valor para toda la red. En cada caso se han denominado Grado del nodo promedio y Coeficiente de clustering promedio, respectivamente.

7.3.1. Medidas básicas

7.3.1.1. Grado del nodo

El grado del nodo se corresponde con el número total de conexiones del nodo. Dado que estamos trabajando con redes ponderadas, la suma total de los enlaces de cada nodo se corresponderá con el grado del nodo.

En la Figura 19 se puede ver la distribución espacial de los grados de los nodos obtenidos a partir de la COH para los grupos de EA, DCL y Control en cada una de las bandas estudiadas. Tras realizar el análisis estadístico mediante el test U de Mann-Whitney, la distribución de los *p*-valores se puede ver en la Figura 20. Del mismo modo, se ha representado la distribución del grado del nodo para SL, PLV y GC en las Figura 21, Figura 23 y Figura 25, y la distribución de los *p*-valores en las Figura 22, Figura 24 y Figura 26, respectivamente.

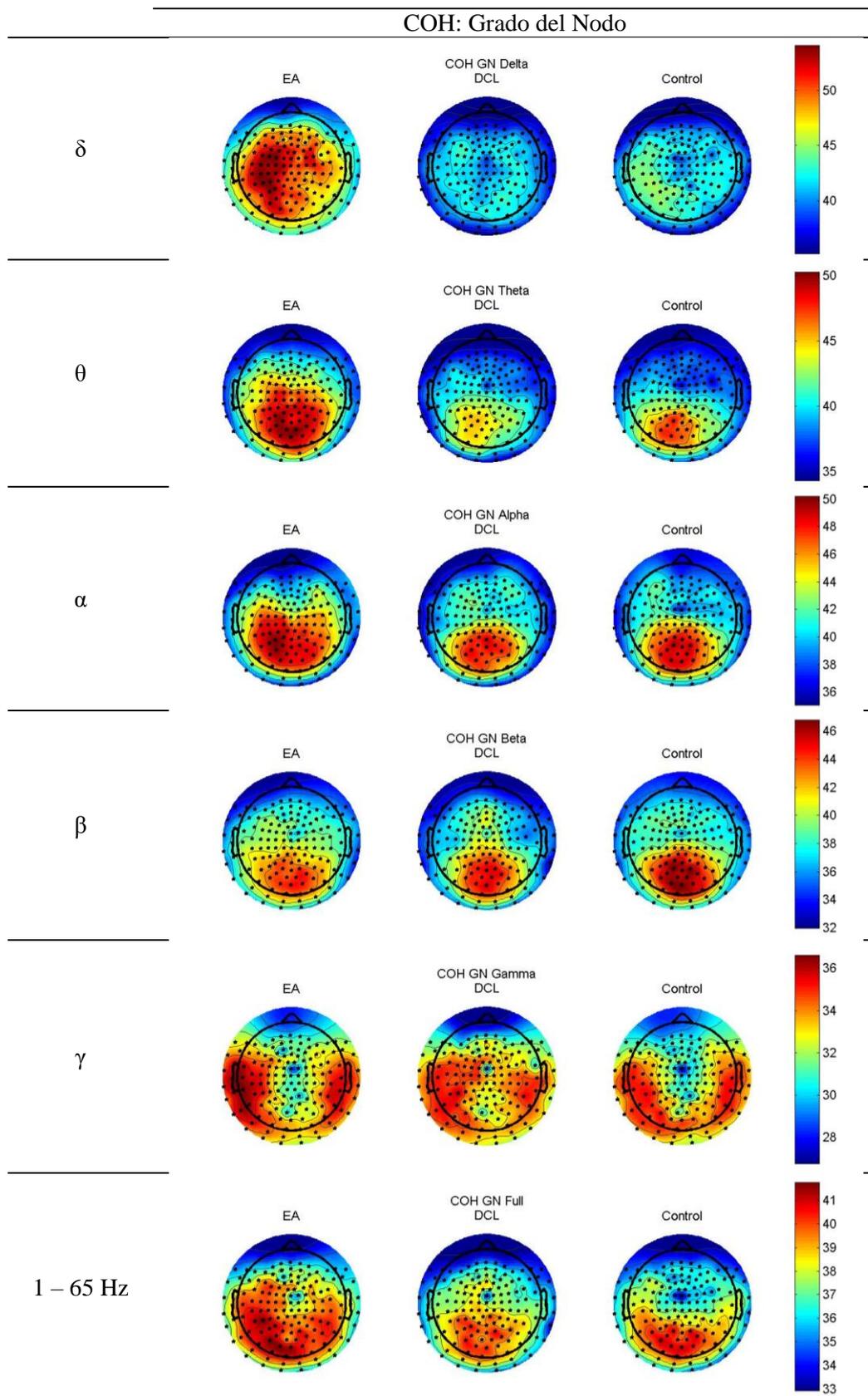


Figura 19. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

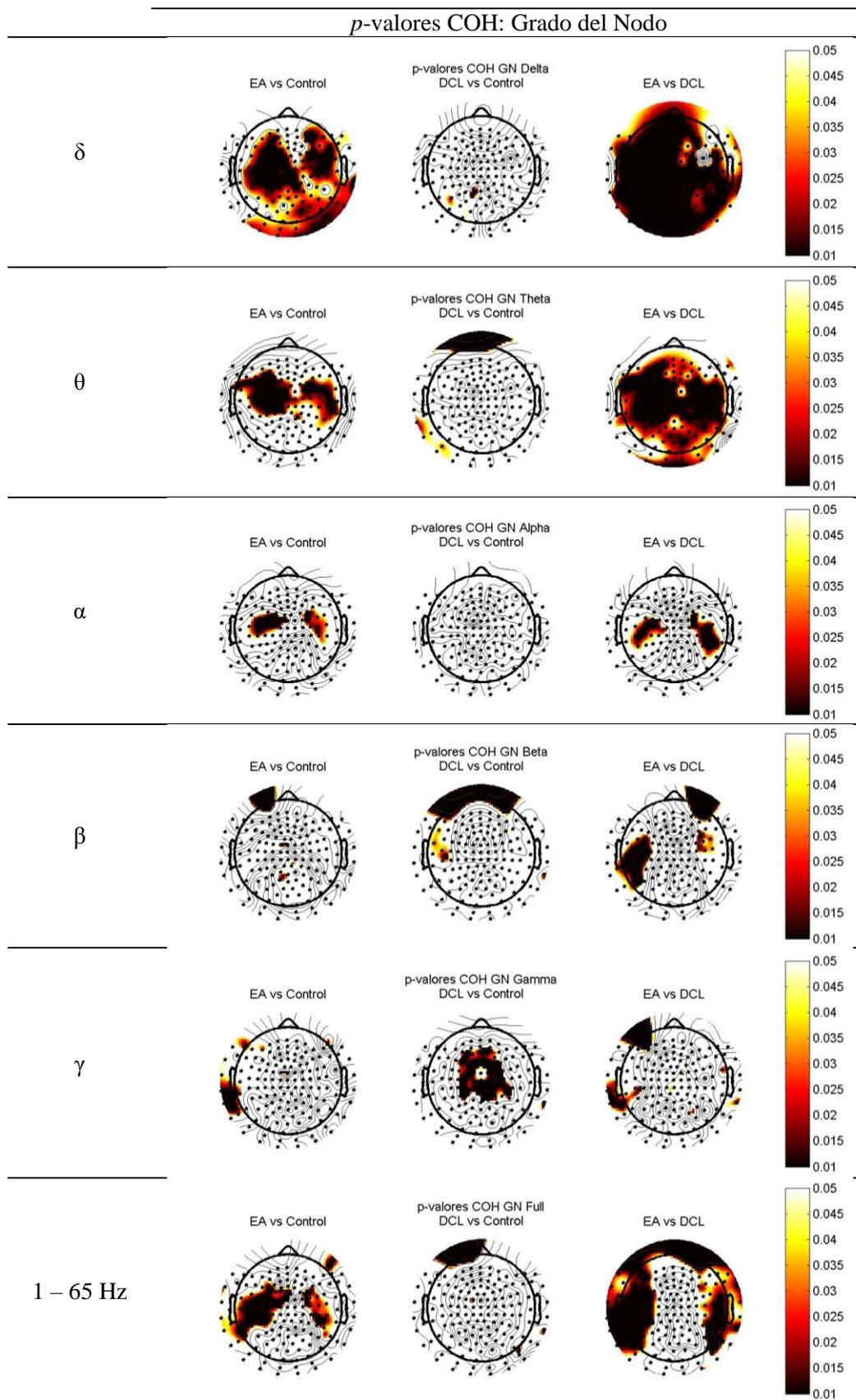


Figura 20. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

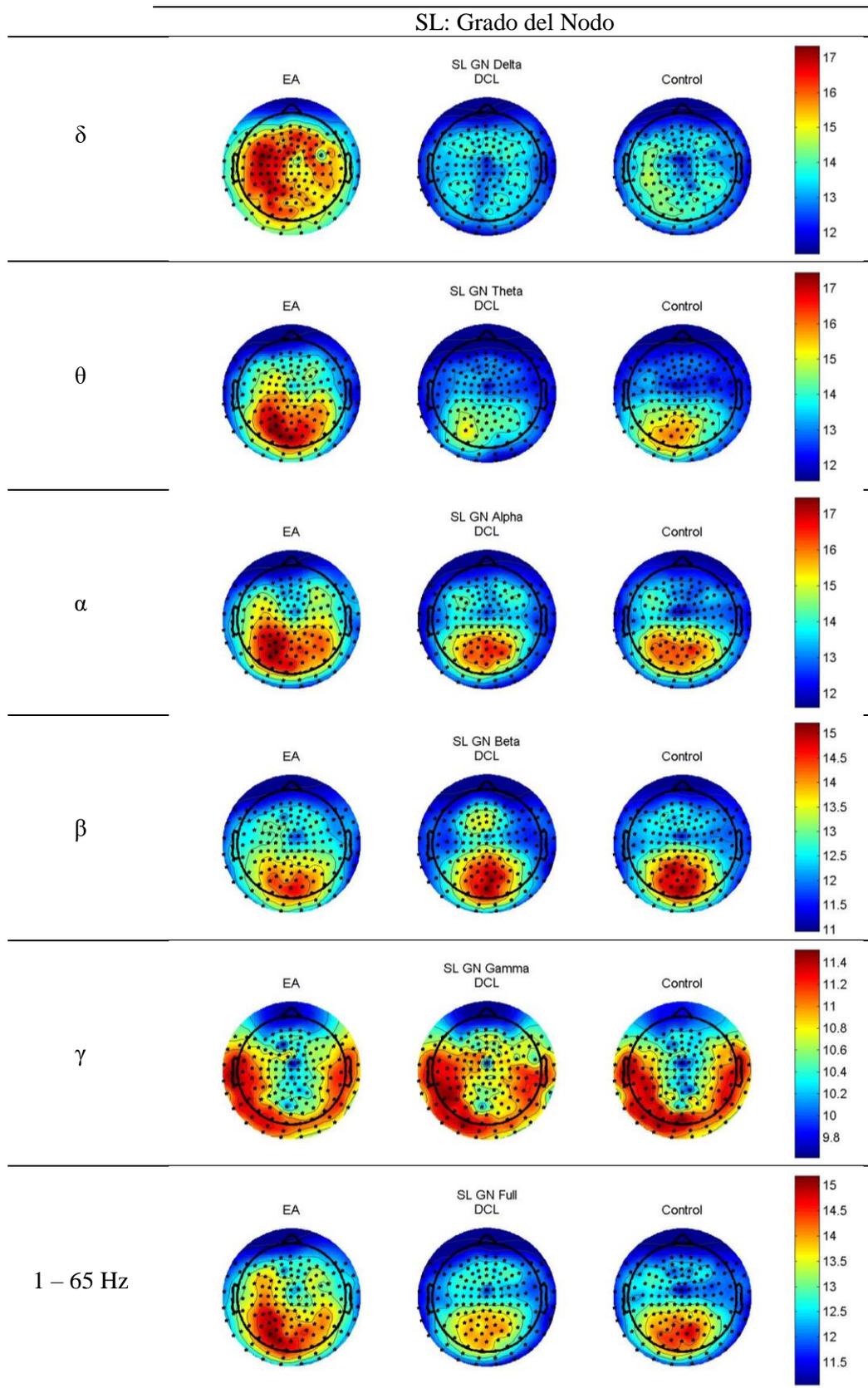


Figura 21. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

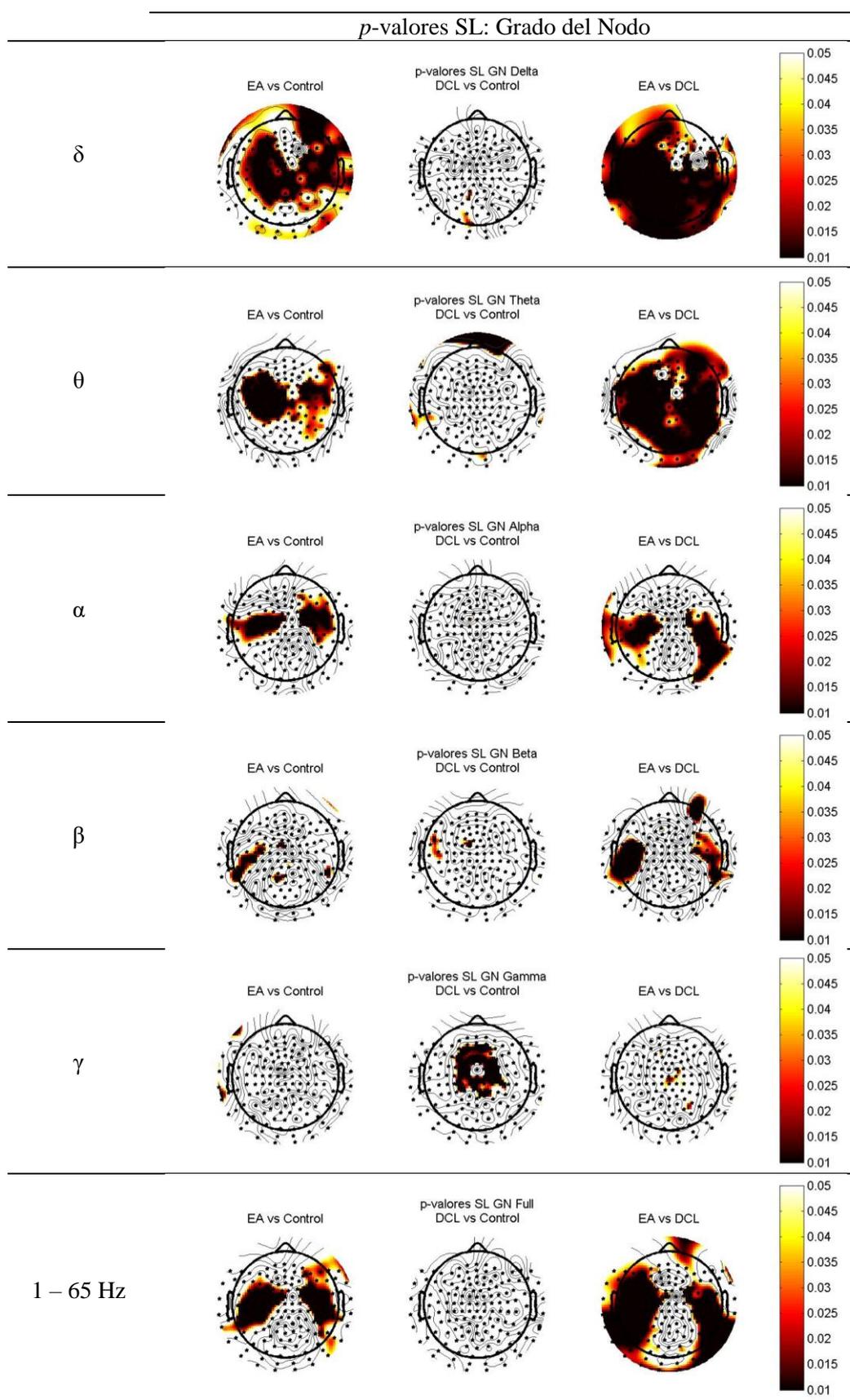


Figura 22. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

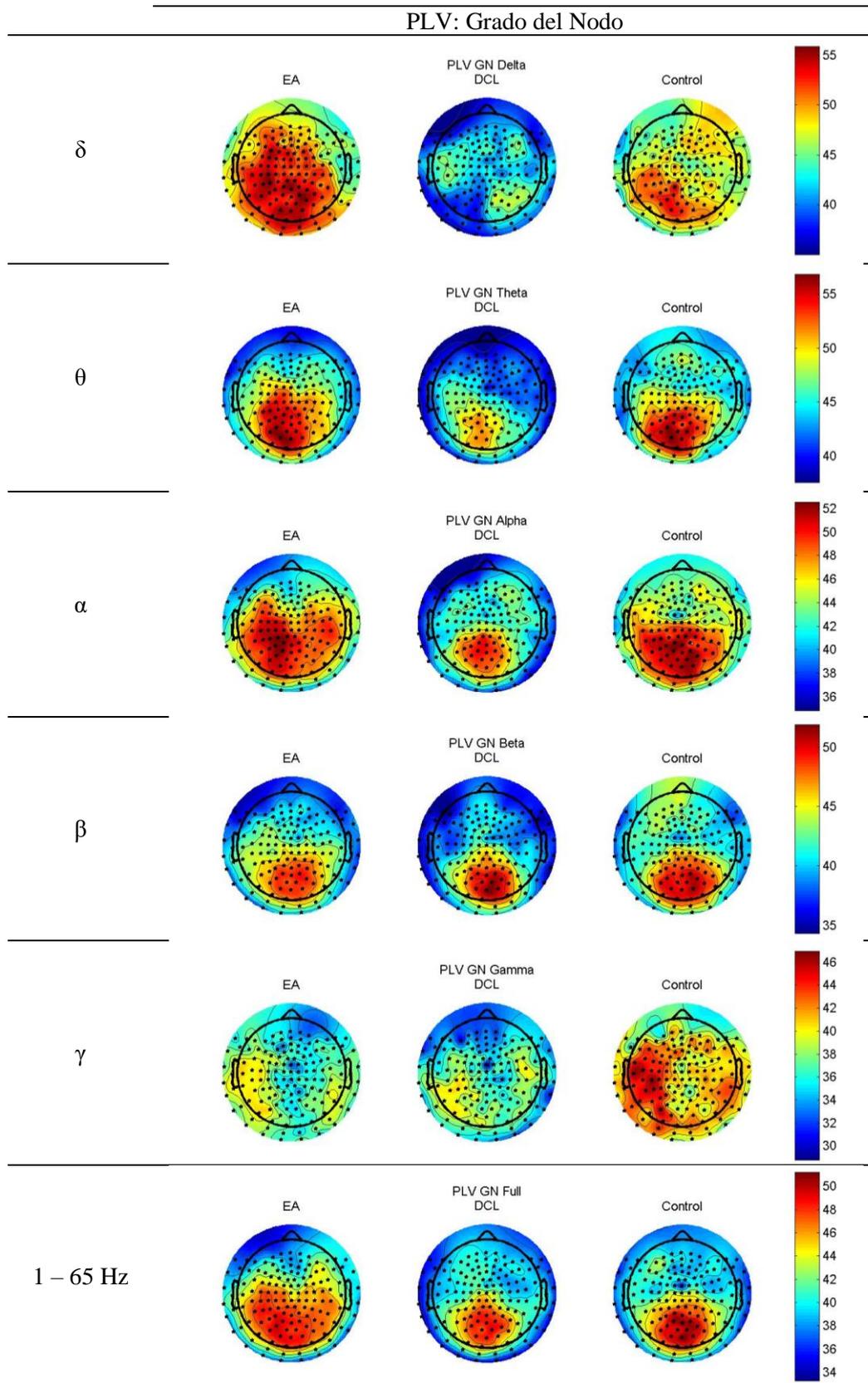


Figura 23. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

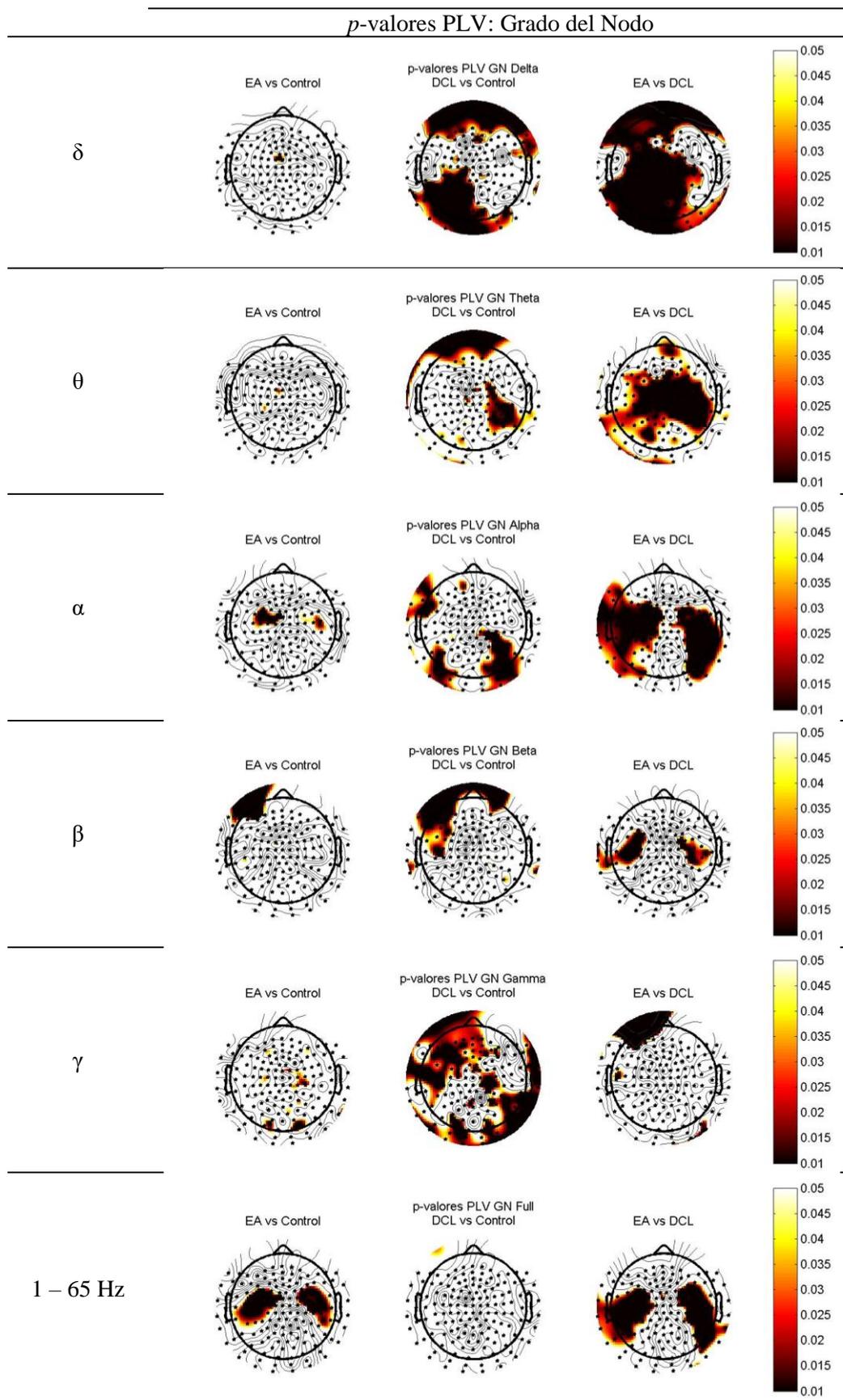


Figura 24. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

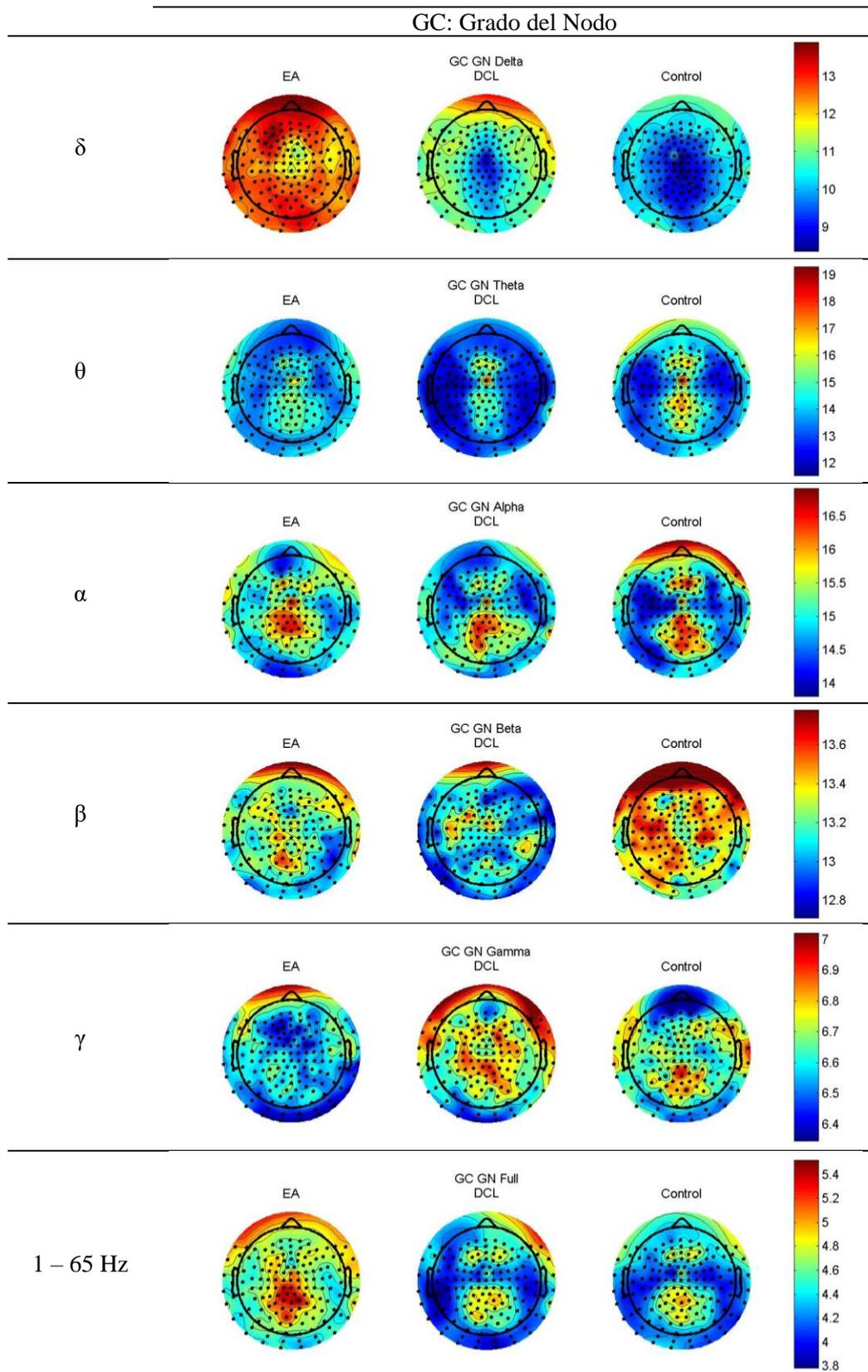


Figura 25. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

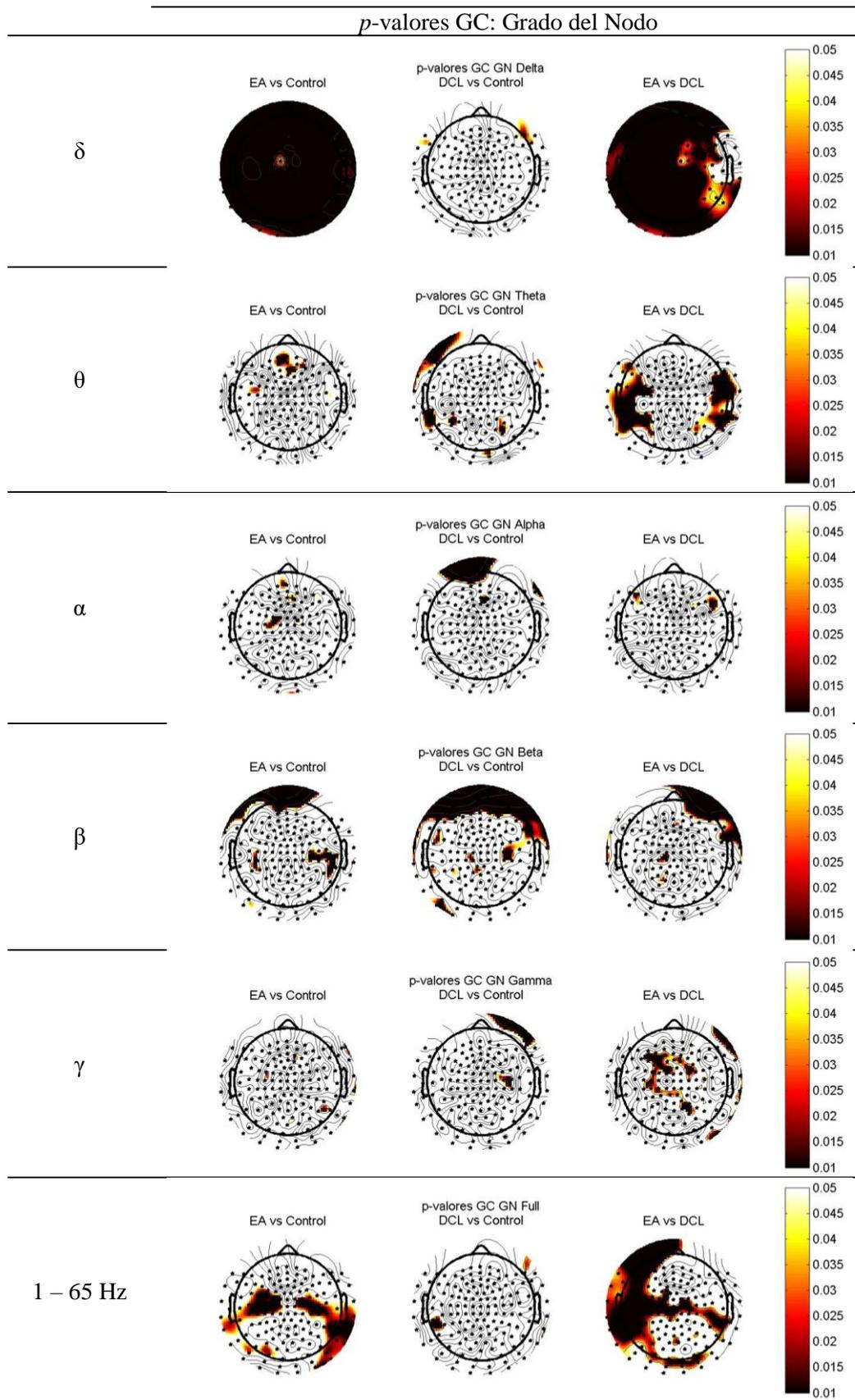


Figura 26. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

Con motivo de realizar un análisis más global de toda la red neuronal, se ha calculado el grado del nodo promedio como la media aritmética de los distintos grados del nodo para cada canal MEG. Los diagramas de cajas y bigotes del grado del nodo promedio obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están representados en la Figura 27.

En la Tabla 5 quedan reflejados los valores medios y la SD de los datos para cada grupo. Podemos ver que para la gran mayoría de las bandas, e independientemente de la medida de conectividad, los pacientes con EA tienen un grado del nodo promedio mayor que los sujetos de control y que los pacientes con DCL.

Por último, en la Tabla 6 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control. La mayoría de las diferencias significativas entre los grupos y los valores más grandes de AROC se encuentran en las bandas delta y theta.

		Grado del Nodo Promedio		
		EA	DCL	Control
COH	δ	50.2747 \pm 10.6455	41.8751 \pm 4.2151	45.0632 \pm 9.9956
	θ	44.8723 \pm 7.8208	39.7934 \pm 2.5047	42.3870 \pm 8.3040
	α	45.0136 \pm 7.3426	42.1466 \pm 3.1220	43.2411 \pm 5.6422
	β	40.8082 \pm 5.7435	38.7778 \pm 2.3968	39.7358 \pm 2.2351
	γ	36.2369 \pm 9.5337	33.5977 \pm 1.3958	32.9698 \pm 1.6405
	1-65	40.4074 \pm 6.6431	37.4089 \pm 1.4410	37.9397 \pm 2.7624
SL	δ	16.6599 \pm 4.7313	13.5881 \pm 1.3481	14.6774 \pm 3.4812
	θ	12.1862 \pm 2.8458	13.3457 \pm 0.8609	14.2568 \pm 2.5606
	α	15.1745 \pm 2.4181	14.0048 \pm 0.9304	14.2886 \pm 1.5695
	β	13.2500 \pm 1.5026	12.8234 \pm 0.7654	12.9281 \pm 0.7503
	γ	11.4825 \pm 2.3203	10.9516 \pm 0.3782	10.8195 \pm 0.3763
	1-65	13.7521 \pm 1.6916	12.6325 \pm 0.6127	13.0918 \pm 1.6707
PLV	δ	52.9702 \pm 11.7207	42.5340 \pm 4.9240	51.0860 \pm 11.6579
	θ	49.7880 \pm 7.6897	43.9581 \pm 3.1195	49.2188 \pm 9.6278
	α	47.7494 \pm 6.3328	43.0981 \pm 3.5163	46.4616 \pm 5.3813
	β	43.9255 \pm 6.9381	41.3752 \pm 3.5377	43.9427 \pm 4.5800
	γ	40.8516 \pm 12.2945	36.6556 \pm 2.3524	41.9574 \pm 6.1817
	1-65	44.6242 \pm 6.0204	41.2066 \pm 3.0103	42.6073 \pm 4.4169
GC	δ	12.5887 \pm 2.0116	10.6405 \pm 1.3246	10.7624 \pm 2.5903
	θ	14.7532 \pm 1.8523	13.8399 \pm 1.4296	15.0616 \pm 3.0856
	α	15.5748 \pm 1.5636	15.0582 \pm 0.8276	15.4956 \pm 2.3990
	β	13.2884 \pm 0.4805	13.0976 \pm 0.4311	13.4400 \pm 0.6498
	γ	6.6488 \pm 0.4410	6.7189 \pm 0.2021	6.7063 \pm 0.3555
	1-65	5.1518 \pm 1.1535	4.4398 \pm 0.4368	4.6820 \pm 1.0869

Tabla 5. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

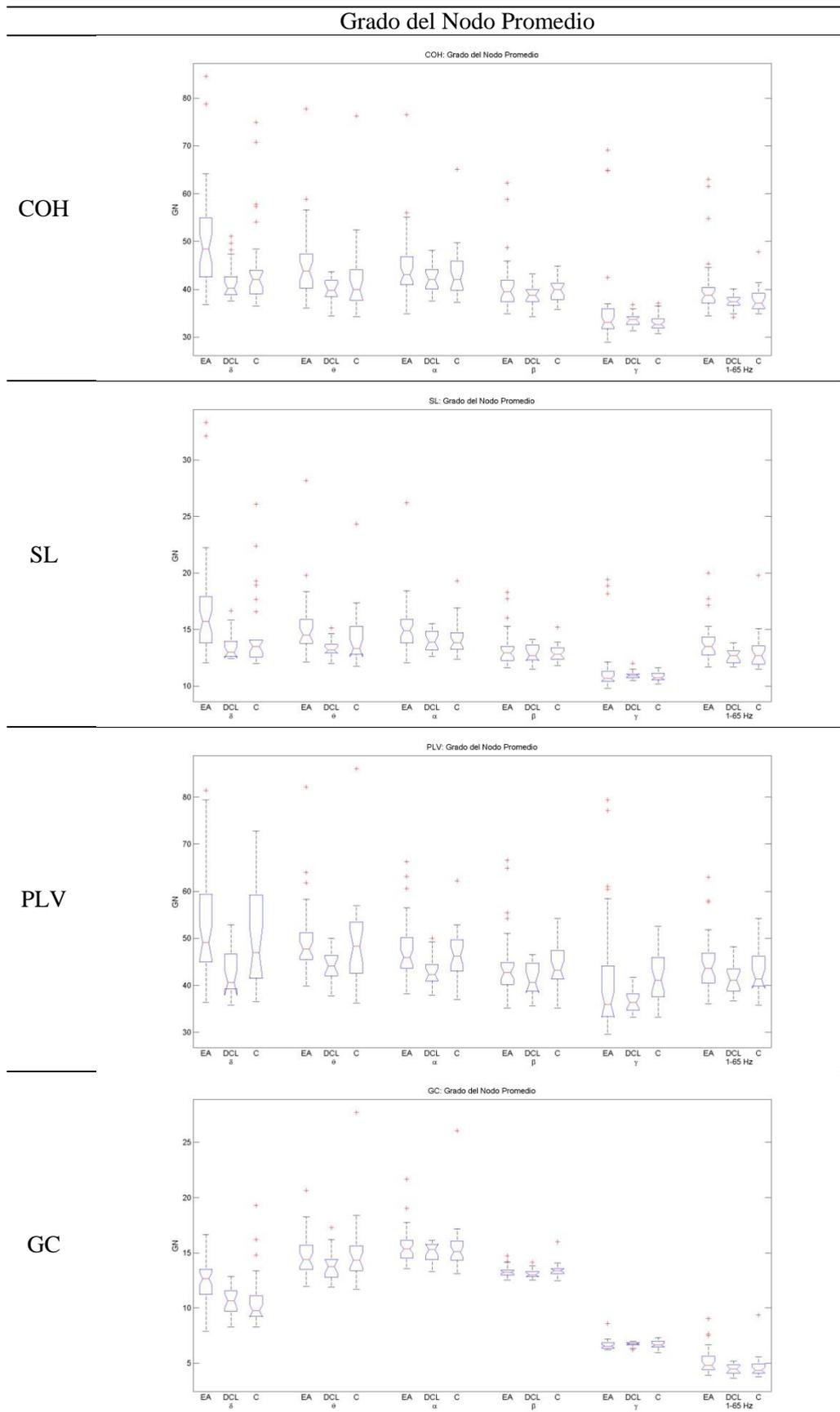


Figura 27. Diagramas de cajas y bigotes para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).

		<i>p</i> -valores Grado del Nodo Promedio								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0075	0.7419	0.7009	0.5115	0.5909	0.5598	8.6717·10⁻⁴	0.7593	0.7809
	θ	0.0393	0.7097	0.6579	0.5912	0.5909	0.5491	0.0022	0.7222	0.7577
	α	0.2280	0.6129	0.5908	0.7654	0.5909	0.5278	0.1497	0.6852	0.6219
	β	0.9375	0.5806	0.5064	0.2374	0.6136	0.6068	0.3354	0.7037	0.5818
	γ	0.3010	0.6129	0.5780	0.1071	0.6591	0.6453	0.9488	0.6667	0.5062
	1-65	0.0515	0.6935	0.6464	0.8955	0.5909	0.5128	0.0258	0.6852	0.6883
SL	δ	0.0075	0.7419	0.7009	0.4813	0.5909	0.5641	9.8872·10⁻⁴	0.7778	0.7778
	θ	0.0407	0.7258	0.6538	0.3968	0.5909	0.5769	9.2610·10⁻⁴	0.7778	0.7793
	α	0.0587	0.6613	0.6421	0.8206	0.5909	0.5214	0.0341	0.6852	0.6790
	β	0.8139	0.5806	0.5182	0.8579	0.6136	0.5171	0.6268	0.7037	0.5417
	γ	0.9602	0.5806	0.5043	0.3457	0.6136	0.5855	0.4038	0.6667	0.5710
	1-65	0.0330	0.6935	0.6603	0.6078	0.5909	0.5470	0.0051	0.7222	0.7361
PLV	δ	0.4453	0.6290	0.5577	0.0083	0.5909	0.7372	0.0011	0.7593	0.7747
	θ	0.6739	0.6774	0.5321	0.0517	0.5909	0.6752	4.7307·10⁻⁴	0.7778	0.8071
	α	0.7267	0.6290	0.5267	0.0272	0.5909	0.6987	0.0015	0.7963	0.7670
	β	0.4539	0.5806	0.5566	0.0643	0.5909	0.6667	0.2999	0.6667	0.5880
	γ	0.0569	0.5806	0.6432	0.0043	0.5909	0.7564	0.9634	0.6667	0.5046
	1-65	0.1967	0.6290	0.5972	0.3707	0.5909	0.5812	0.0297	0.6852	0.6836
GC	δ	2.6760·10⁻⁴	0.8065	0.7735	0.3337	0.6818	0.5876	3.3411·10⁻⁴	0.7593	0.8025
	θ	0.9602	0.6129	0.5043	0.1124	0.5909	0.6432	0.0829	0.7222	0.6466
	α	0.4453	0.6290	0.5577	0.8767	0.5909	0.5150	0.2749	0.6852	0.5926
	β	0.2628	0.5968	0.5844	0.0389	0.5909	0.6859	0.1389	0.6852	0.6281
	γ	0.2508	0.6129	0.5865	0.7837	0.5909	0.5256	0.1084	0.6667	0.6358
	1-65	0.0296	0.7097	0.6635	0.8955	0.5909	0.5128	0.0184	0.7037	0.6991

Tabla 6. Valores de *p*-valores, precisión y AROC para el Grado del nodo promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

7.3.1.2. Longitud de camino más corto

La longitud de camino promedio de una red representa el promedio (calculado mediante la media armónica) de los caminos más cortos existentes entre los nodos, siendo el camino más corto entre dos nodos i y j , el camino entre i y j con la mínima longitud.

En la Figura 28 se puede ver que los diagramas de cajas y bigotes muestran que el grupo de enfermos con EA tienen unos valores más grandes para la longitud de camino más corto que los pacientes con DCL y que los sujetos de control para prácticamente la totalidad de las bandas de estudio.

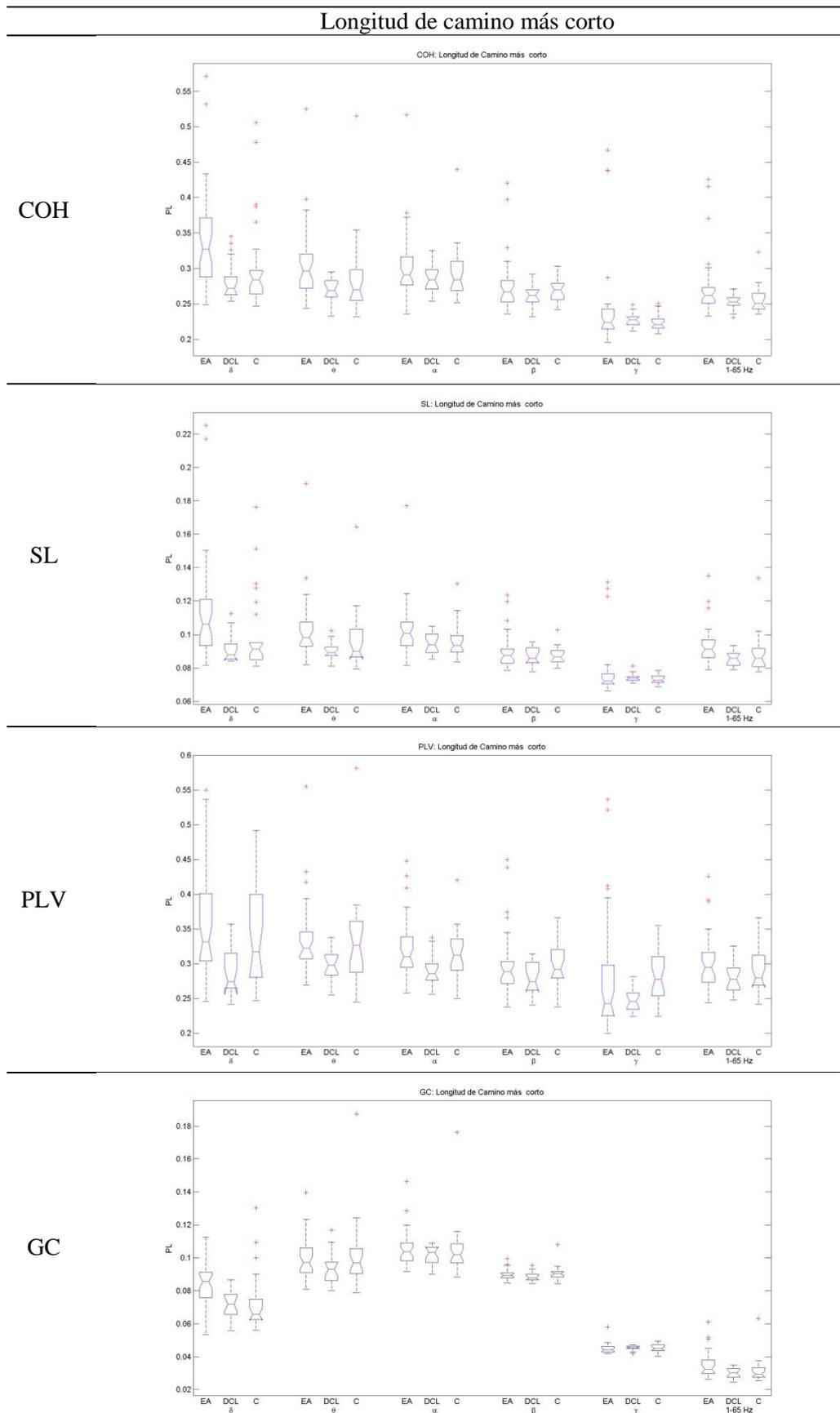


Figura 28. Diagramas de cajas y bigotes para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).

La Tabla 7 refleja este mismo comportamiento mediante los valores medios y la SD. Podemos ver que los valores promedio de la longitud de camino más corto son más grandes para los enfermos con EA que para los sujetos de control y para los pacientes con DCL.

Por último, en la Tabla 8 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control. Al igual que para el grado del nodo, las mayores diferencias entre los grupos y los valores de AROC más grandes se han obtenido en las bandas delta y theta.

		Longitud de camino más corto		
		EA	DCL	Control
COH	δ	0.3397 ± 0.0719	0.2829 ± 0.0285	0.3045 ± 0.0675
	θ	0.3032 ± 0.0528	0.2689 ± 0.0169	0.2864 ± 0.0561
	α	0.3041 ± 0.0496	0.2848 ± 0.0211	0.2922 ± 0.0381
	β	0.2757 ± 0.0388	0.2620 ± 0.0162	0.2685 ± 0.0151
	γ	0.2448 ± 0.0644	0.2270 ± 0.0094	0.2228 ± 0.0111
	1-65	0.2730 ± 0.0437	0.2528 ± 0.0097	0.2563 ± 0.0187
SL	δ	0.1126 ± 0.0320	0.0918 ± 0.0091	0.0992 ± 0.0235
	θ	0.1026 ± 0.0192	0.0902 ± 0.0058	0.0963 ± 0.0173
	α	0.1025 ± 0.0163	0.0946 ± 0.0063	0.0965 ± 0.0106
	β	0.0895 ± 0.0102	0.0866 ± 0.0052	0.0874 ± 0.0051
	γ	0.0776 ± 0.0157	0.0740 ± 0.0026	0.0731 ± 0.0025
	1-65	0.0929 ± 0.0114	0.0854 ± 0.0041	0.0885 ± 0.0113
PLV	δ	0.3579 ± 0.0792	0.2874 ± 0.0333	0.3452 ± 0.0788
	θ	0.3364 ± 0.0520	0.2970 ± 0.0211	0.3326 ± 0.0651
	α	0.3226 ± 0.0428	0.2912 ± 0.0238	0.3139 ± 0.0364
	β	0.2968 ± 0.0469	0.2796 ± 0.0239	0.2969 ± 0.0309
	γ	0.2760 ± 0.0831	0.2477 ± 0.0159	0.2835 ± 0.0418
	1-65	0.3015 ± 0.0407	0.2784 ± 0.0203	0.2879 ± 0.0298
GC	δ	0.0851 ± 0.0136	0.0719 ± 0.0090	0.0727 ± 0.0175
	θ	0.0997 ± 0.0125	0.0935 ± 0.0097	0.1018 ± 0.0208
	α	0.1052 ± 0.0106	0.1017 ± 0.0056	0.1047 ± 0.0162
	β	0.0898 ± 0.0032	0.0885 ± 0.0029	0.0908 ± 0.0044
	γ	0.0449 ± 0.0030	0.0454 ± 0.0014	0.0453 ± 0.0024
	1-65	0.0348 ± 0.0078	0.0300 ± 0.0030	0.0316 ± 0.0073

Tabla 7. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

		<i>p</i> -valores Longitud de camino más corto								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0075	0.7419	0.7009	0.5115	0.5909	0.5598	8.6717·10⁻⁴	0.7593	0.7809
	θ	0.0393	0.7097	0.6579	0.5912	0.5909	0.5491	0.0022	0.7222	0.7577
	α	0.2280	0.6129	0.5908	0.7654	0.5909	0.5278	0.1497	0.6852	0.6219
	β	0.9375	0.5806	0.5064	0.2374	0.6136	0.6068	0.3354	0.7037	0.5818
	γ	0.3010	0.6129	0.5780	0.1071	0.6591	0.6453	0.9488	0.6667	0.5062
	1-65	0.0515	0.6935	0.6464	0.8955	0.5909	0.5128	0.0258	0.6852	0.6883
SL	δ	0.0075	0.7419	0.7009	0.4813	0.5909	0.5641	9.8872·10⁻⁴	0.7778	0.7778
	θ	0.0407	0.7258	0.6538	0.3968	0.5909	0.5769	9.2610·10⁻⁴	0.7778	0.7793
	α	0.0587	0.6613	0.6421	0.8206	0.5909	0.5214	0.0341	0.6852	0.6790
	β	0.8139	0.5806	0.5182	0.8579	0.6136	0.5171	0.6268	0.7037	0.5417
	γ	0.9602	0.5806	0.5043	0.3457	0.6136	0.5855	0.4038	0.6667	0.5710
	1-65	0.0330	0.6935	0.6603	0.6078	0.5909	0.5470	0.0051	0.7222	0.7361
PLV	δ	0.4453	0.6290	0.5577	0.0083	0.5909	0.7372	0.0011	0.7593	0.7747
	θ	0.6739	0.6774	0.5321	0.0517	0.5909	0.6752	4.7307·10⁻⁴	0.7778	0.8071
	α	0.7267	0.6290	0.5267	0.0272	0.5909	0.6987	0.0015	0.7963	0.7670
	β	0.4539	0.5806	0.5566	0.0643	0.5909	0.6667	0.2999	0.6667	0.5880
	γ	0.0569	0.5806	0.6432	0.0043	0.5909	0.7564	0.9634	0.6667	0.5046
	1-65	0.1967	0.6290	0.5972	0.3707	0.5909	0.5812	0.0297	0.6852	0.6836
GC	δ	2.6760·10⁻⁴	0.8065	0.7735	0.3337	0.6818	0.5876	3.3411·10⁻⁴	0.7593	0.8025
	θ	0.9602	0.6129	0.5043	0.1124	0.5909	0.6432	0.0829	0.7222	0.6466
	α	0.4453	0.6290	0.5577	0.8767	0.5909	0.5150	0.2749	0.6852	0.5926
	β	0.2628	0.5968	0.5844	0.0389	0.5909	0.6859	0.1389	0.6852	0.6281
	γ	0.2508	0.6129	0.5865	0.7837	0.5909	0.5256	0.1084	0.6667	0.6358
	1-65	0.0296	0.7097	0.6635	0.8955	0.5909	0.5128	0.0184	0.7037	0.6991

Tabla 8. Valores de *p*-valores, precisión y AROC para la Longitud de camino más corto en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

7.3.2. Medidas de integración

7.3.2.1. Eficiencia global

La eficiencia global cuantifica la eficiencia de la red en el envío de información entre los nodos, suponiendo que la eficiencia para el envío de información entre dos vértices i y j es inversamente proporcional a su distancia.

Los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a la eficiencia global obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están resumidos en la Figura 29.

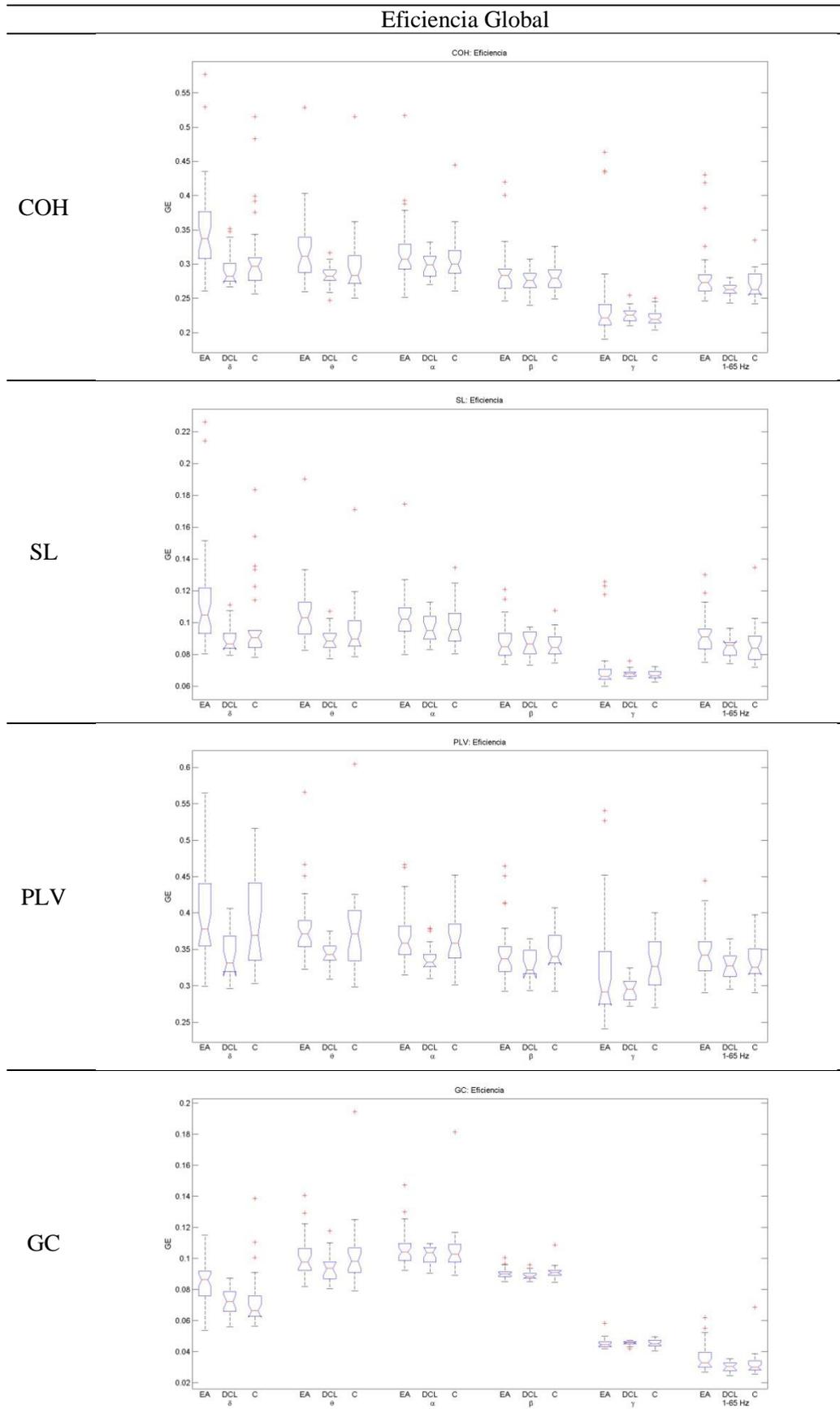


Figura 29. Diagramas de cajas y bigotes para la Eficiencia global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).

		Eficiencia Global		
		EA	DCL	Control
COH	δ	0.3491 \pm 0.0685	0.2934 \pm 0.0278	0.3160 \pm 0.0660
	θ	0.3197 \pm 0.0510	0.2833 \pm 0.0172	0.3006 \pm 0.0528
	α	0.3197 \pm 0.0470	0.2980 \pm 0.0205	0.3068 \pm 0.0371
	β	0.2864 \pm 0.0369	0.2754 \pm 0.0181	0.2800 \pm 0.0175
	γ	0.2429 \pm 0.0646	0.2259 \pm 0.0109	0.2208 \pm 0.0119
	1-65	0.2842 \pm 0.0426	0.2629 \pm 0.0105	0.2696 \pm 0.0206
SL	δ	0.1130 \pm 0.0319	0.0904 \pm 0.0097	0.0996 \pm 0.0259
	θ	0.1049 \pm 0.0198	0.0897 \pm 0.0077	0.0964 \pm 0.0192
	α	0.1042 \pm 0.0167	0.0961 \pm 0.0090	0.0978 \pm 0.0133
	β	0.0876 \pm 0.0109	0.0862 \pm 0.0075	0.0861 \pm 0.0075
	γ	0.0716 \pm 0.0160	0.0679 \pm 0.0027	0.0670 \pm 0.0027
	1-65	0.0916 \pm 0.0117	0.0840 \pm 0.0062	0.0865 \pm 0.0129
PLV	δ	0.4002 \pm 0.0675	0.3404 \pm 0.0310	0.3905 \pm 0.0694
	θ	0.3807 \pm 0.0452	0.3440 \pm 0.0179	0.3772 \pm 0.0595
	α	0.3680 \pm 0.0362	0.3394 \pm 0.0209	0.3608 \pm 0.0329
	β	0.3429 \pm 0.0393	0.3292 \pm 0.0212	0.3442 \pm 0.0278
	γ	0.3200 \pm 0.0744	0.2957 \pm 0.0153	0.3306 \pm 0.0413
	1-65	0.3458 \pm 0.0340	0.3263 \pm 0.0185	0.3338 \pm 0.0271
GC	δ	0.0858 \pm 0.0138	0.0724 \pm 0.0090	0.0736 \pm 0.0187
	θ	0.1008 \pm 0.0129	0.0942 \pm 0.0097	0.1031 \pm 0.0220
	α	0.1063 \pm 0.0109	0.1024 \pm 0.0056	0.1057 \pm 0.0170
	β	0.0905 \pm 0.0032	0.0891 \pm 0.0029	0.0915 \pm 0.0044
	γ	0.0453 \pm 0.0031	0.0457 \pm 0.0014	0.0457 \pm 0.0024
	1-65	0.0361 \pm 0.0086	0.0305 \pm 0.0031	0.0326 \pm 0.0083

Tabla 9. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Eficiencia Global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

En la Tabla 9 quedan reflejados los valores medios y la SD de la eficiencia global para cada grupo. Podemos ver que el grupo de estudio con el mayor valor de eficiencia global en la gran mayoría de bandas es el de pacientes con EA, mientras que en el grupo con menor valor de eficiencia global en la mayoría de los casos es el de pacientes con DCL.

Por último, en la Tabla 10 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control.

7.3.3. Medidas de segregación

7.3.3.1. Coeficiente de agrupamiento

El coeficiente de agrupamiento de un nodo representa la fracción de conexiones existentes que tiene el nodo con sus vecinos más próximos. A su vez también se podría definir como la probabilidad de que los nodos que están conectados a un nodo en concreto, también estén conectados entre ellos.

En la Figura 30 se puede ver la distribución espacial del coeficiente de clustering obtenido a partir de la COH para los grupos de EA, DCL y Control en cada una de las bandas estudiadas. Tras realizar el análisis estadístico mediante el test U de Mann-Whitney, la distribución de los p -valores se puede ver en la Figura 31. Del mismo modo, se ha representado la distribución del coeficiente de clustering para SL, PLV y GC en las Figura 32, Figura 34 y Figura 36, y la distribución de los p -valores en las Figura 33, Figura 35 y Figura 37, respectivamente.

		p -valores Eficiencia Global								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0063	0.7419	0.7051	0.5043	0.5909	0.5748	$5.8062 \cdot 10^{-4}$	0.7778	0.7901
	θ	0.0229	0.7097	0.6709	0.5270	0.5909	0.5577	$7.5959 \cdot 10^{-4}$	0.7407	0.7840
	α	0.1517	0.6613	0.6079	0.5912	0.5909	0.5491	0.0896	0.7037	0.6435
	β	0.9488	0.5806	0.5053	0.5115	0.5909	0.5598	0.4914	0.7037	0.5586
	γ	0.3285	0.6129	0.5737	0.1296	0.6364	0.6368	0.8616	0.6667	0.5154
	1-65	0.1643	0.6935	0.6464	0.5115	0.5909	0.5128	0.0234	0.7037	0.6914
SL	δ	0.0053	0.7419	0.7094	0.3707	0.5909	0.5812	$3.1136 \cdot 10^{-4}$	0.7963	0.8040
	θ	0.0144	0.7258	0.6838	0.3836	0.5909	0.5791	$5.0666 \cdot 10^{-4}$	0.7593	0.7932
	α	0.0805	0.6613	0.6314	0.9524	0.5909	0.5064	0.0529	0.6852	0.6636
	β	0.8139	0.5806	0.5182	0.9334	0.6364	0.5085	0.9634	0.6852	0.5046
	γ	0.9943	0.5806	0.5011	0.3968	0.6136	0.5769	0.3834	0.6667	0.5741
	1-65	0.0407	0.6774	0.6538	0.7473	0.5909	0.5299	0.0089	0.7037	0.7207
PLV	δ	0.4890	0.6290	0.5524	0.0126	0.5909	0.7244	$9.2610 \cdot 10^{-4}$	0.7593	0.7793
	θ	0.5927	0.6774	0.5406	0.0489	0.5909	0.6774	$2.7016 \cdot 10^{-4}$	0.7778	0.8071
	α	0.7700	0.6452	0.5224	0.0272	0.5909	0.6987	0.0013	0.7963	0.7716
	β	0.4285	0.5968	0.5598	0.0971	0.5909	0.6496	0.3541	0.6667	0.5787
	γ	0.0668	0.5806	0.6378	0.0035	0.5909	0.7628	0.9927	0.6667	0.5015
	1-65	0.1776	0.6290	0.6015	0.5427	0.5909	0.5556	0.0325	0.6852	0.6806
GC	δ	$3.1578 \cdot 10^{-4}$	0.8065	0.7703	0.3337	0.6818	0.5876	$3.3411 \cdot 10^{-4}$	0.7593	0.8025
	θ	0.9829	0.6129	0.5021	0.0793	0.5909	0.6543	0.0679	0.7222	0.6543
	α	0.3960	0.6290	0.5641	0.8579	0.5909	0.5171	0.2224	0.6852	0.6034
	β	0.2628	0.5968	0.5844	0.0346	0.5909	0.6902	0.1125	0.7037	0.6343
	γ	0.2751	0.6129	0.5823	0.8206	0.5909	0.5214	0.1301	0.6667	0.6281
	1-65	0.0285	0.7097	0.6645	0.7114	0.5909	0.5342	0.0166	0.7222	0.7022

Tabla 10. Valores de p -valores, precisión y AROC para la Eficiencia global en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

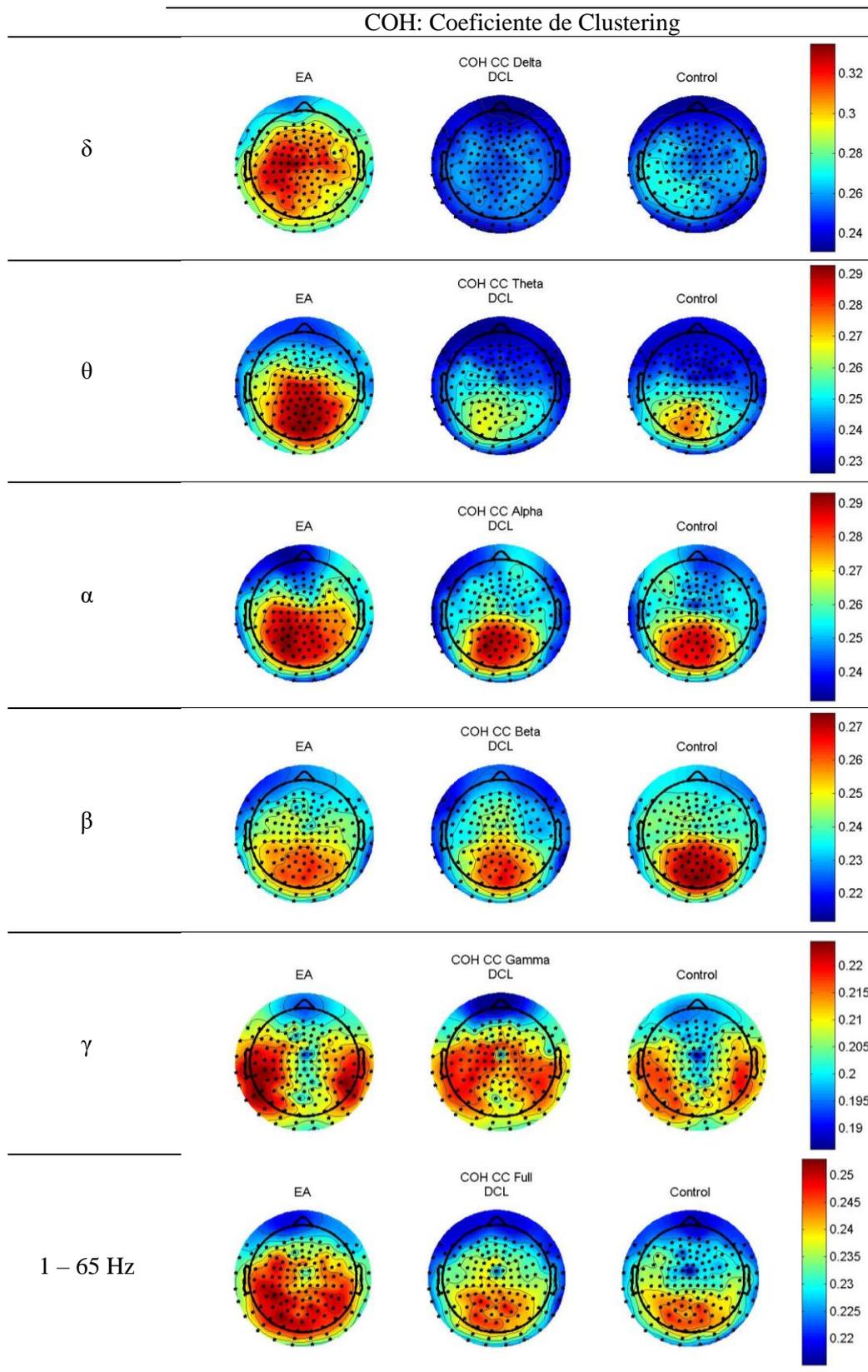


Figura 30. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

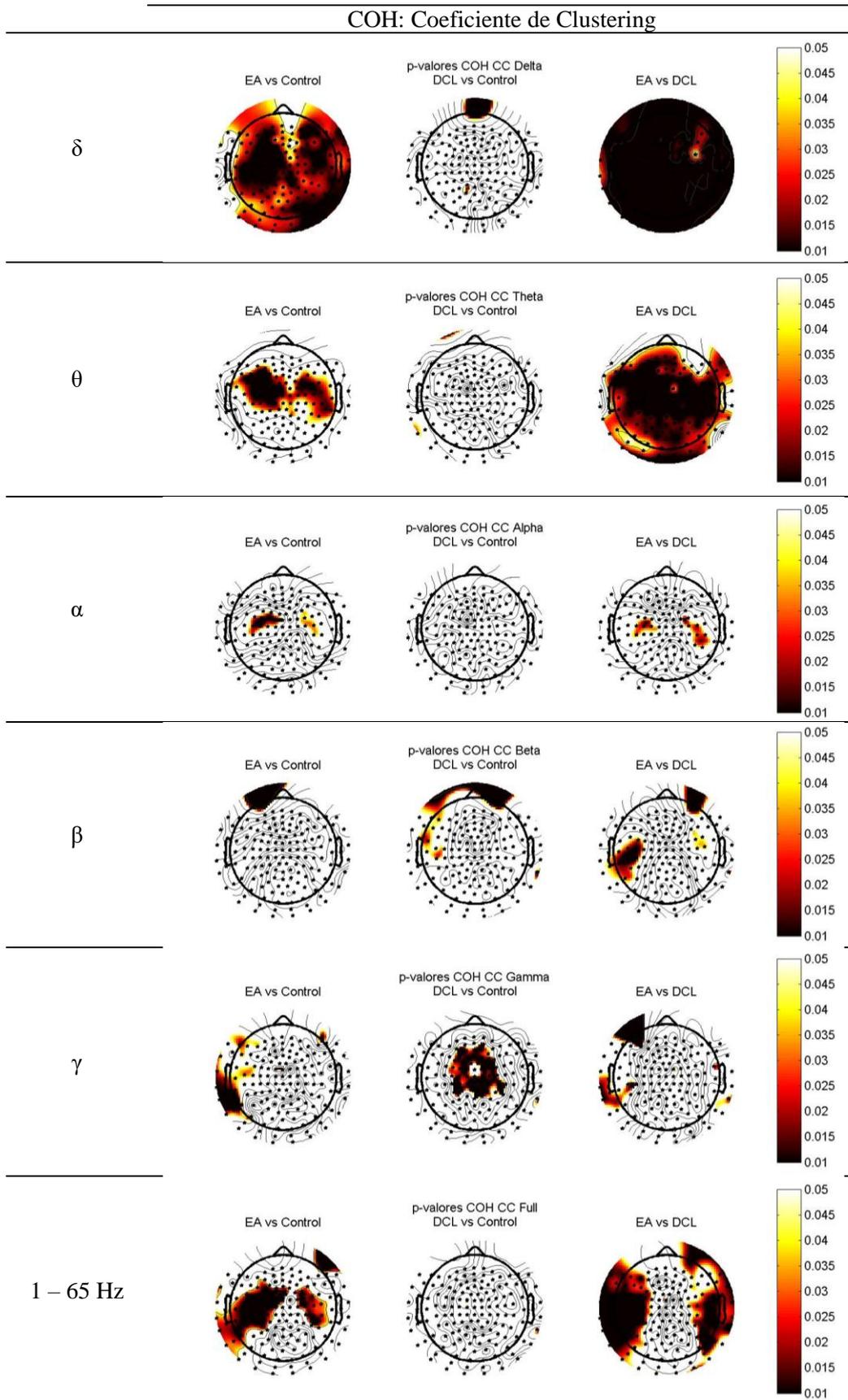


Figura 31. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

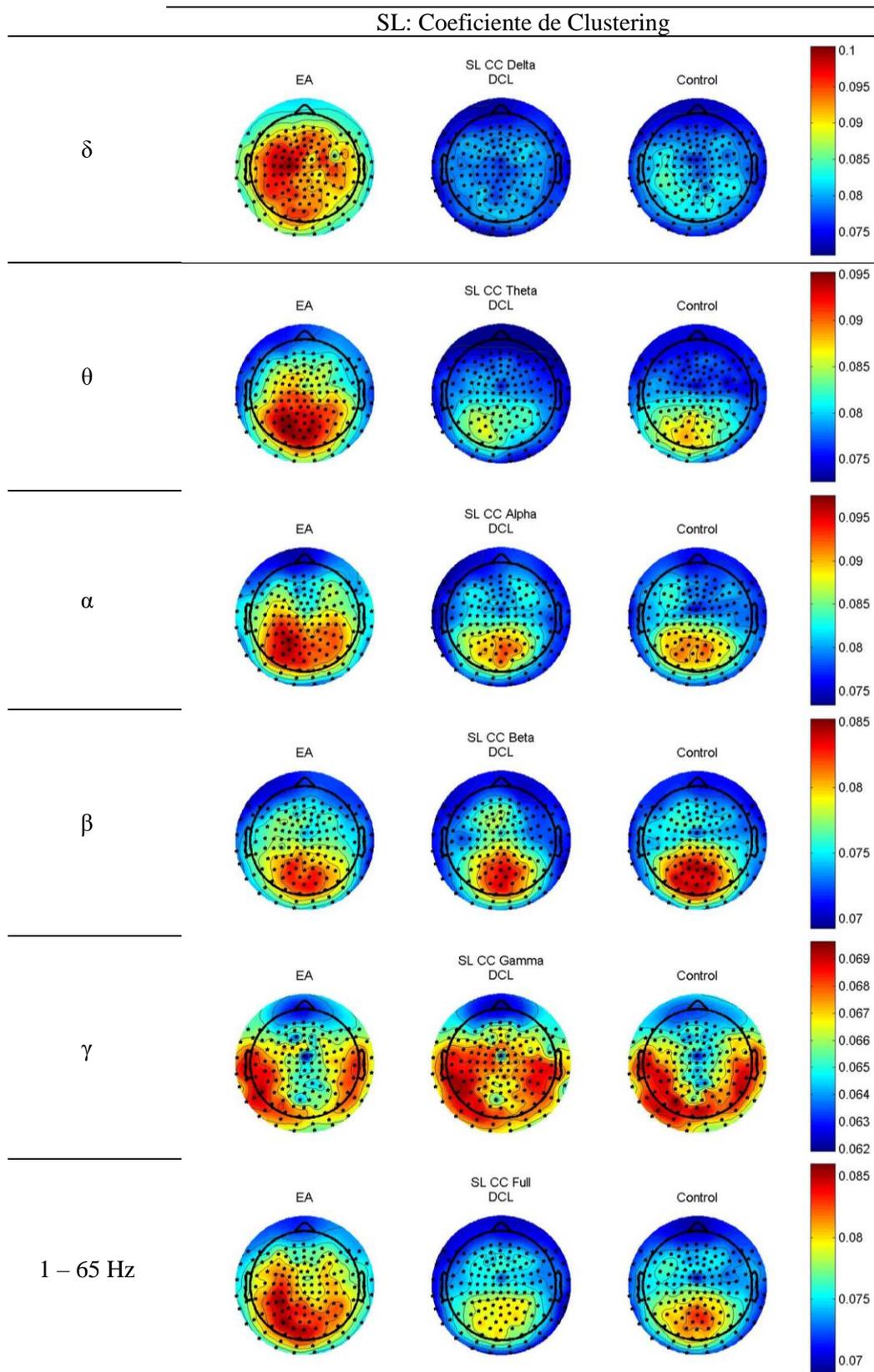


Figura 32. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

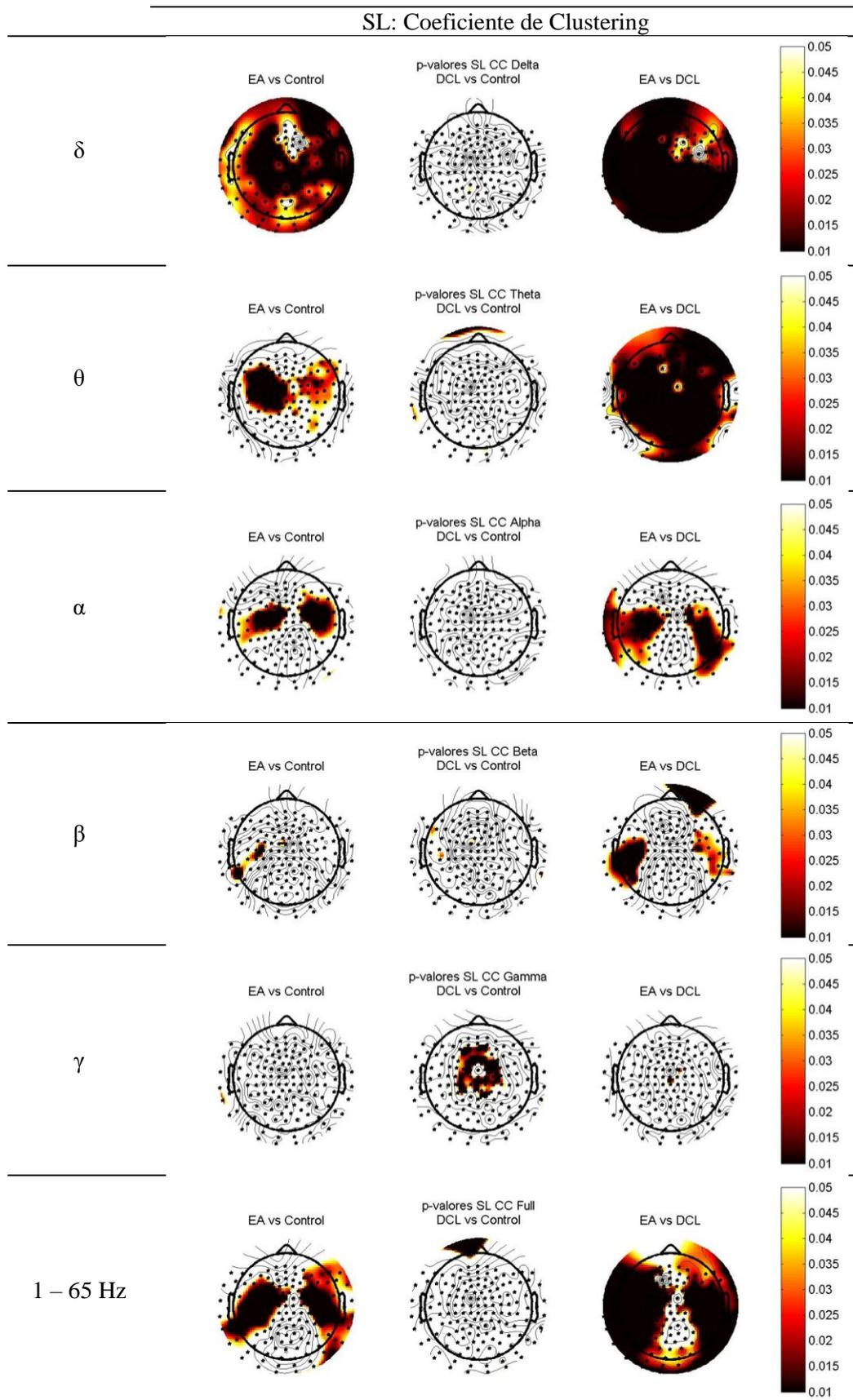


Figura 33. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

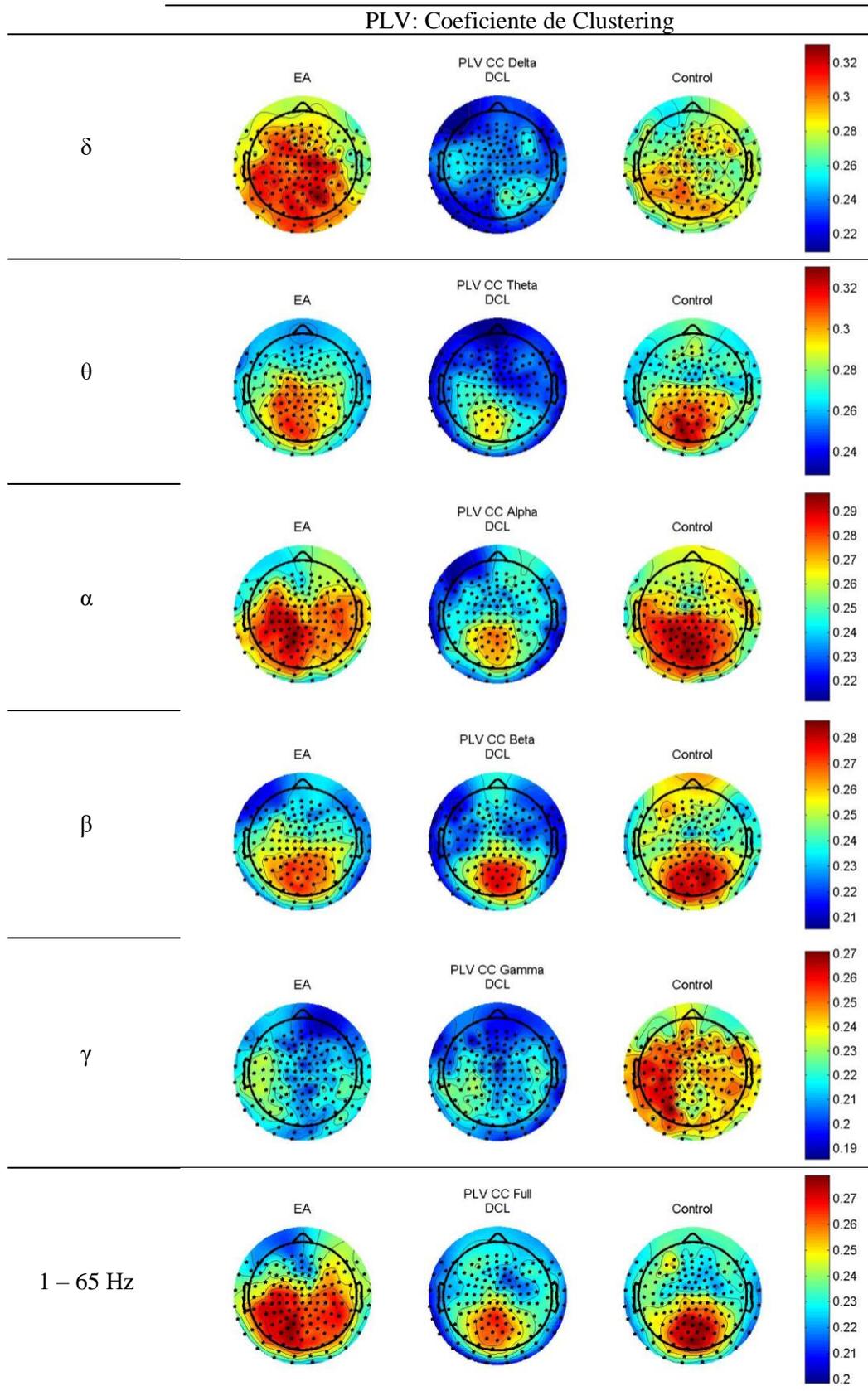


Figura 34. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

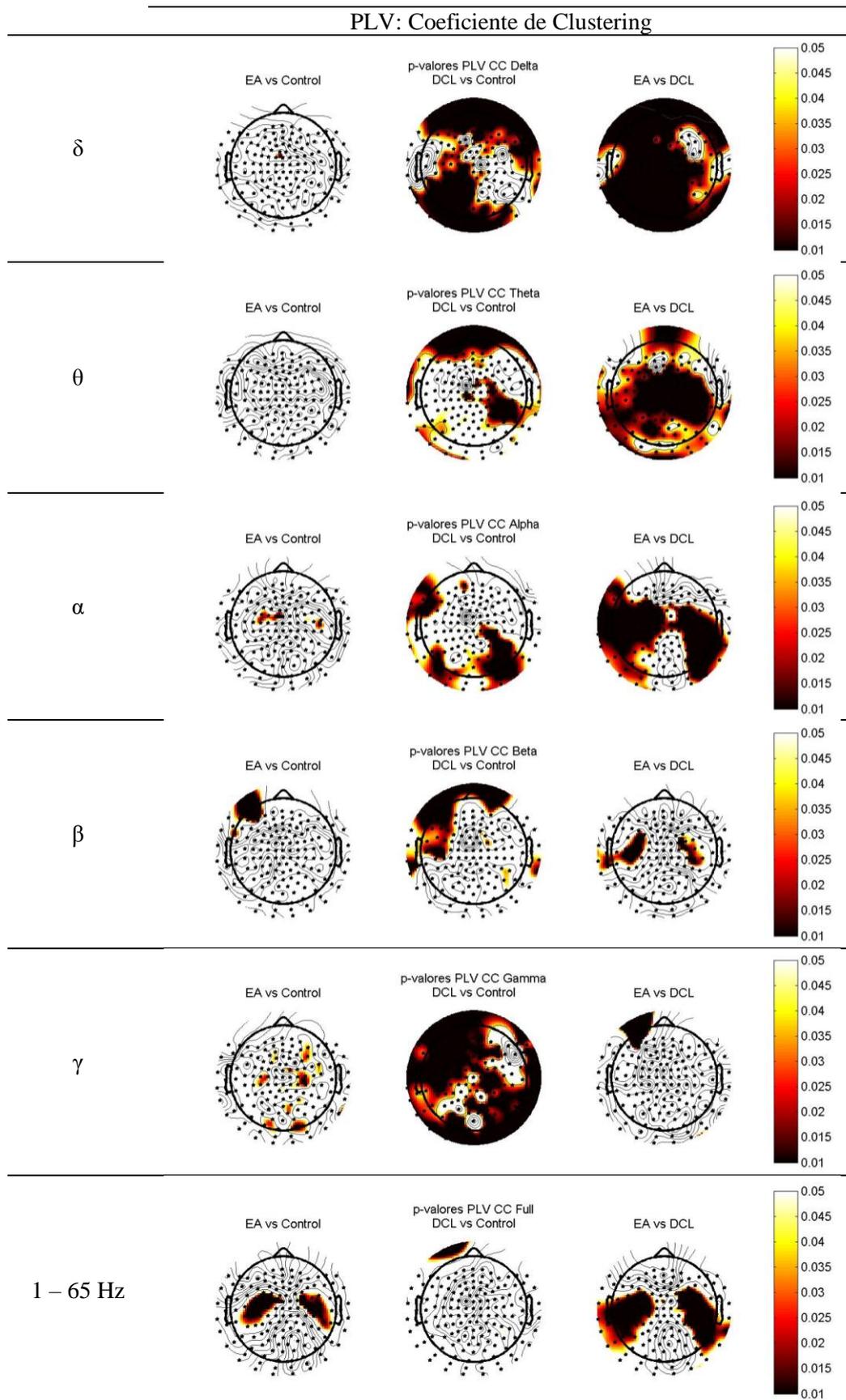


Figura 35. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

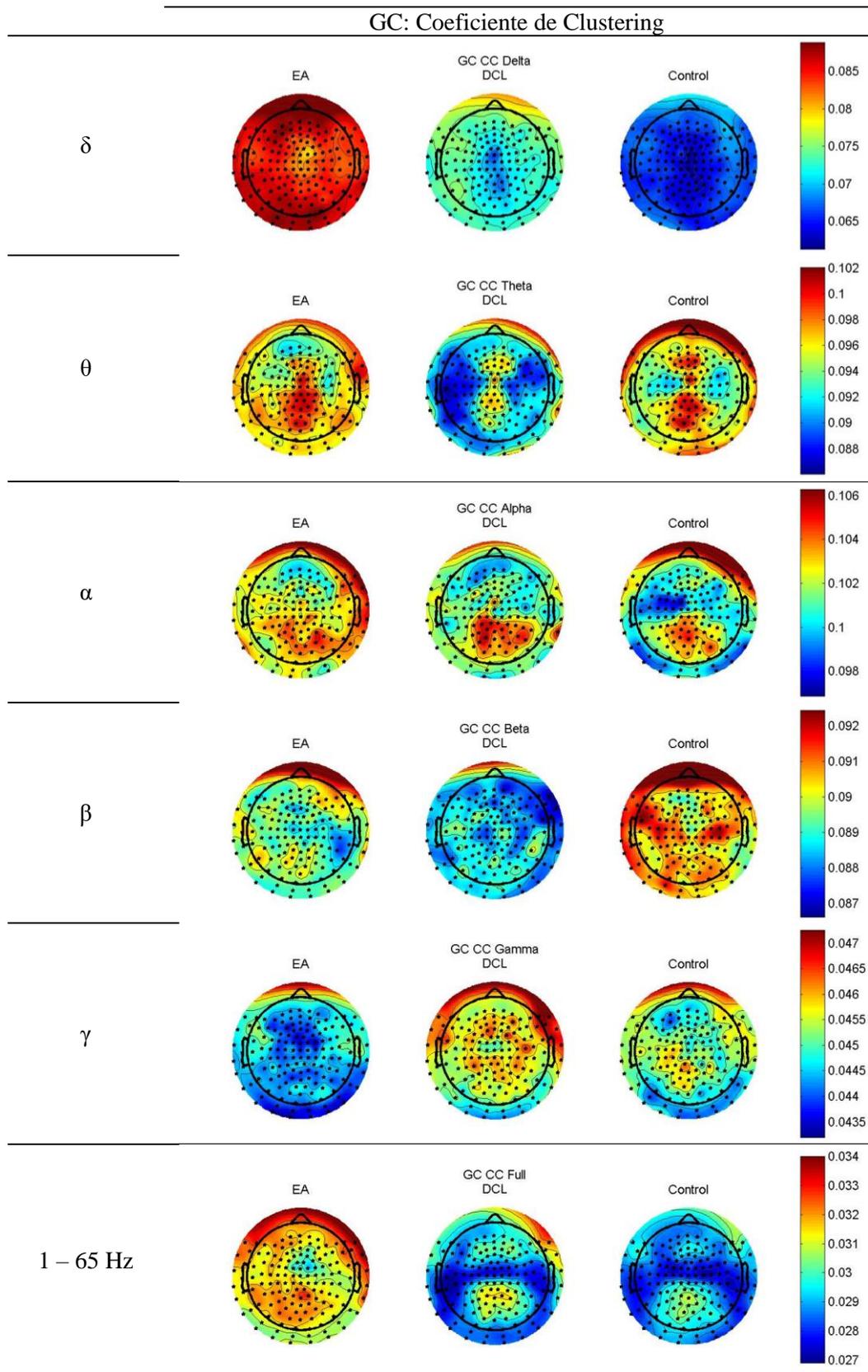


Figura 36. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

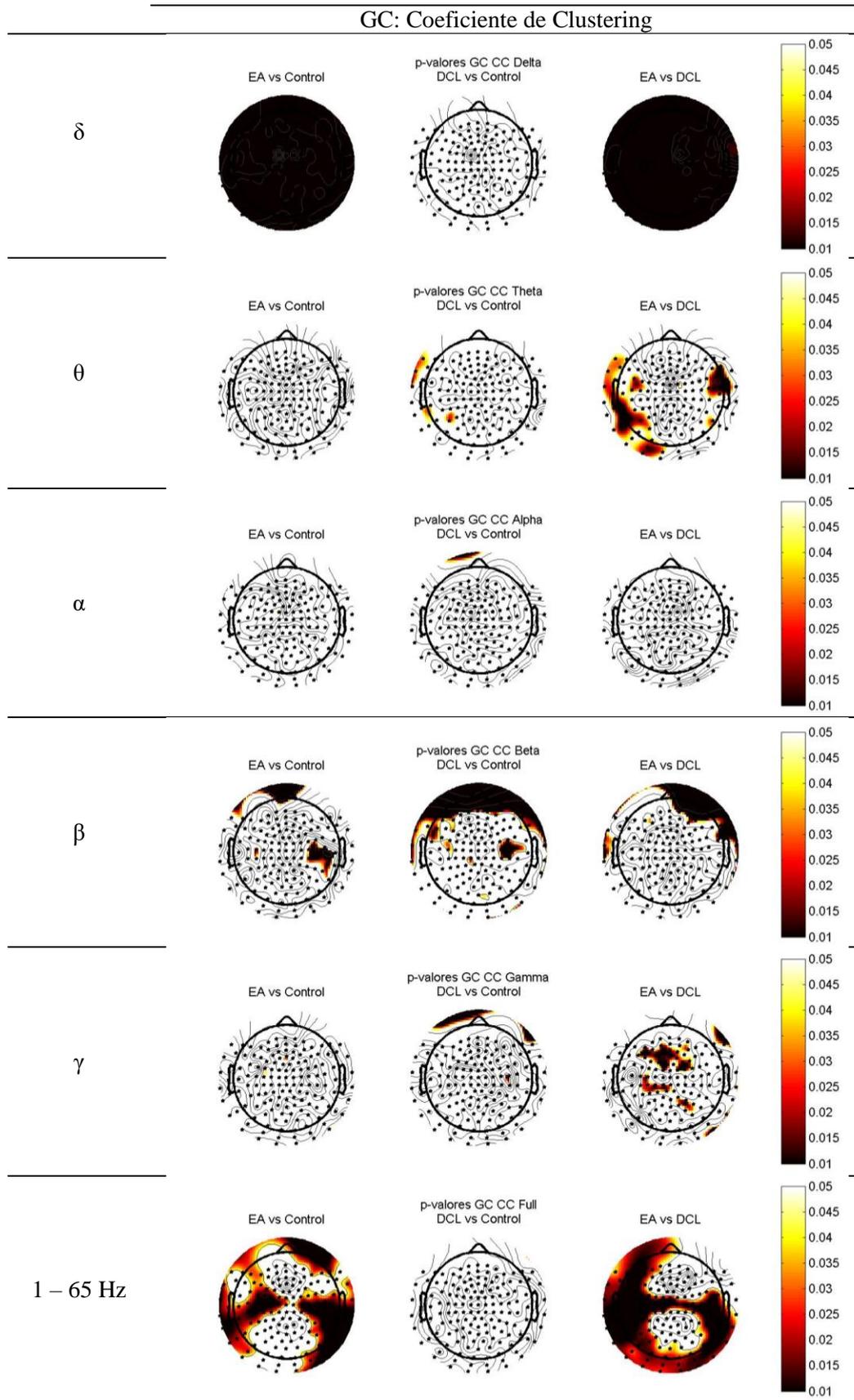


Figura 37. Distribución espacial de los p -valores de Coeficiente de clustering en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

Con motivo de realizar un análisis más global de toda la red neuronal, se ha calculado el coeficiente de clustering promedio como la media aritmética de los coeficientes de clustering de cada canal MEG. Los diagramas de cajas y bigotes del coeficiente de clustering promedio obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están representados gráficamente en la Figura 38.

En la Tabla 11 quedan reflejados los valores medios y la SD de los datos para cada grupo mientras que en la Tabla 12 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control.

El coeficiente de clustering sigue la misma distribución de los datos que los parámetros estudiados anteriormente. Los pacientes con EA han obtenido un valor para este parámetro mayor que el resto de grupos para la mayoría de bandas de estudio para las distintas medidas de conectividad.

		Coeficiente de Clustering Promedio		
		EA	DCL	Control
COH	δ	0.3169 ± 0.0731	0.2611 ± 0.0271	0.2820 ± 0.0667
	θ	0.2775 ± 0.0527	0.2460 ± 0.0162	0.2629 ± 0.0569
	α	0.2794 ± 0.0500	0.2625 ± 0.0212	0.2689 ± 0.0380
	β	0.2545 ± 0.0389	0.2404 ± 0.0152	0.2473 ± 0.0139
	γ	0.2316 ± 0.0646	0.2124 ± 0.0081	0.2092 ± 0.0097
	1-65	0.2531 ± 0.0438	0.2336 ± 0.0092	0.2363 ± 0.0173
SL	δ	0.0998 ± 0.0304	0.0813 ± 0.0080	0.0874 ± 0.0203
	θ	0.0894 ± 0.0177	0.0794 ± 0.0046	0.0844 ± 0.0146
	α	0.0898 ± 0.0153	0.0829 ± 0.0051	0.0845 ± 0.0084
	β	0.0795 ± 0.0091	0.0762 ± 0.0038	0.0771 ± 0.0037
	γ	0.0710 ± 0.0147	0.0673 ± 0.0019	0.0668 ± 0.0021
	1-65	0.0821 ± 0.0106	0.0754 ± 0.0031	0.0783 ± 0.0096
PLV	δ	0.3177 ± 0.0835	0.2456 ± 0.0317	0.3051 ± 0.0791
	θ	0.2947 ± 0.0551	0.2565 ± 0.0227	0.2926 ± 0.0664
	α	0.2806 ± 0.0454	0.2496 ± 0.0246	0.2725 ± 0.0369
	β	0.2556 ± 0.0500	0.2372 ± 0.0240	0.2558 ± 0.0316
	γ	0.2437 ± 0.0861	0.2134 ± 0.0162	0.2490 ± 0.0403
	1-65	0.2585 ± 0.0437	0.2349 ± 0.0213	0.2453 ± 0.0307
GC	δ	0.0847 ± 0.0133	0.0719 ± 0.0089	0.0721 ± 0.0161
	θ	0.0984 ± 0.0118	0.0929 ± 0.0095	0.1005 ± 0.0200
	α	0.1043 ± 0.0099	0.1015 ± 0.0055	0.1039 ± 0.0153
	β	0.0899 ± 0.0033	0.0888 ± 0.0029	0.0908 ± 0.0045
	γ	0.0449 ± 0.0028	0.0455 ± 0.0013	0.0452 ± 0.0024
	1-65	0.0337 ± 0.0072	0.0295 ± 0.0028	0.0308 ± 0.0068

Tabla 11. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

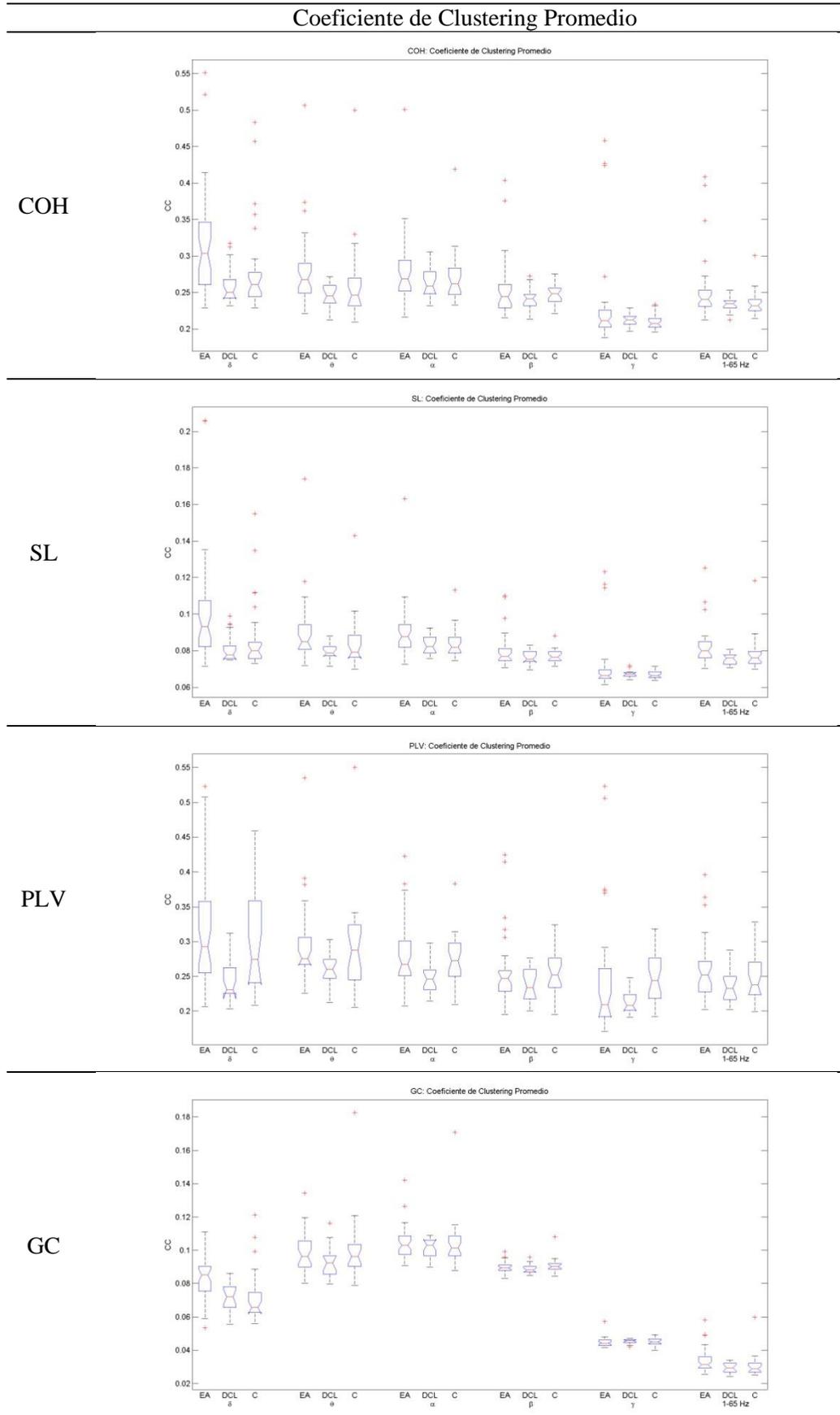


Figura 38. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).

		<i>p</i> -valores Coeficiente de Clustering Promedio								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0089	0.7258	0.6966	0.4666	0.5909	0.5662	0.0012	0.7593	0.7731
	θ	0.0421	0.7097	0.6528	0.6761	0.5909	0.5385	0.0046	0.7222	0.7392
	α	0.3010	0.6129	0.5780	0.7654	0.5909	0.5278	0.2224	0.6667	0.6034
	β	0.8809	0.5806	0.5118	0.1179	0.6136	0.6410	0.3085	0.7037	0.5864
	γ	0.2120	0.5968	0.5940	0.1357	0.6818	0.6346	0.9488	0.6667	0.5062
	1-65	0.0354	0.6613	0.6581	0.7114	0.5909	0.5342	0.0311	0.6667	0.6821
SL	δ	0.0096	0.7419	0.6944	0.5912	0.5909	0.5491	0.0014	0.7778	0.7701
	θ	0.0569	0.7097	0.6432	0.4102	0.5909	0.5748	0.0030	0.7407	0.7500
	α	0.0668	0.6613	0.6378	0.6937	0.5909	0.5363	0.0408	0.6852	0.6728
	β	0.6126	0.5968	0.5385	0.5912	0.6136	0.5491	0.3735	0.7037	0.5756
	γ	0.7809	0.5806	0.5214	0.4521	0.6136	0.5684	0.4799	0.6667	0.5602
	1-65	0.0220	0.6935	0.6720	0.4521	0.5909	0.5684	0.0029	0.7407	0.7515
PLV	δ	0.4713	0.6129	0.5545	0.0047	0.5909	0.7543	0.0014	0.7593	0.7701
	θ	0.8029	0.6774	0.5192	0.0437	0.5909	0.6816	0.0012	0.7778	0.7731
	α	0.7919	0.6290	0.5203	0.0272	0.5909	0.6987	0.0021	0.7963	0.7593
	β	0.3726	0.5806	0.5673	0.0547	0.5909	0.6731	0.3173	0.6852	0.5849
	γ	0.0515	0.5806	0.6464	0.0032	0.5909	0.7650	0.8329	0.6667	0.5185
	1-65	0.2689	0.6290	0.5833	0.3103	0.5909	0.5919	0.0356	0.6852	0.6775
GC	δ	2.1403·10⁻⁴	0.8065	0.7778	0.2881	0.6818	0.5962	4.7307·10⁻⁴	0.7593	0.7948
	θ	0.9943	0.6129	0.5011	0.1236	0.5909	0.6389	0.1084	0.7037	0.6358
	α	0.4713	0.6129	0.5545	0.9334	0.5909	0.5085	0.4248	0.6852	0.5679
	β	0.3575	0.5806	0.5694	0.0715	0.5909	0.6624	0.1604	0.6852	0.6188
	γ	0.3285	0.6129	0.5737	0.5912	0.6136	0.5491	0.0896	0.6667	0.6435
	1-65	0.0189	0.7258	0.6763	0.9714	0.5909	0.5043	0.0270	0.7037	0.6867

Tabla 12. Valores de *p*-valores, precisión y AROC para el Coeficiente de clustering promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

7.3.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación

7.3.4.1. Coeficiente de asortatividad

El coeficiente de asortatividad o de correlación de conectividad es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en los dos extremos de un enlace. Las redes con un coeficiente negativo de asortatividad son más probables de haber sido distribuidas ampliamente y, por consiguiente, que los *hubs* sean más vulnerables.

La Figura 39 muestra los diagramas de cajas y bigotes para el coeficiente de asortatividad, donde se puede ver una distribución de los datos muy similares para los tres grupos en cada banda de estudio.

En la Tabla 13 se resumen los valores medios del coeficiente de asortatividad, que son prácticamente idénticos para todos los grupos, independientemente de la banda de estudio y de la medida de conectividad utilizada.

Por último, en la Tabla 14 se puede ver que no existen p -valores y AROC significativos en prácticamente ninguna de las bandas de estudio para el coeficiente de asortatividad.

		Coeficiente de Asortatividad		
		EA	DCL	Control
COH	δ	$-0.0068 \pm 3.1709 \cdot 10^{-4}$	$-0.0066 \pm 5.7513 \cdot 10^{-4}$	$-0.0067 \pm 3.8895 \cdot 10^{-4}$
	θ	$-0.0068 \pm 3.8739 \cdot 10^{-4}$	$-0.0068 \pm 4.5875 \cdot 10^{-4}$	$-0.0068 \pm 4.0995 \cdot 10^{-4}$
	α	$-0.0067 \pm 5.1447 \cdot 10^{-4}$	$-0.0067 \pm 4.7589 \cdot 10^{-4}$	$-0.0068 \pm 3.1709 \cdot 10^{-4}$
	β	$-0.0068 \pm 4.1998 \cdot 10^{-4}$	$-0.0069 \pm 9.3641 \cdot 10^{-4}$	$-0.0070 \pm 7.1253 \cdot 10^{-4}$
	γ	$-0.0069 \pm 5.6917 \cdot 10^{-4}$	$-0.0072 \pm 8.6746 \cdot 10^{-4}$	$-0.0068 \pm 6.8334 \cdot 10^{-4}$
	1-65	$-0.0068 \pm 4.1114 \cdot 10^{-5}$	$-0.0068 \pm 6.9602 \cdot 10^{-5}$	$-0.0068 \pm 2.7864 \cdot 10^{-5}$
SL	δ	$-0.0068 \pm 7.4241 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 1.1619 \cdot 10^{-12}$	$-0.0068 \pm 1.1356 \cdot 10^{-12}$
	θ	$-0.0068 \pm 6.2535 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 1.2917 \cdot 10^{-12}$	$-0.0068 \pm 9.4606 \cdot 10^{-13}$
	α	$-0.0068 \pm 4.9728 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 8.7093 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 6.7824 \cdot 10^{-13}$
	β	$-0.0068 \pm 8.6093 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 8.0873 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 9.1098 \cdot 10^{-13}$
	γ	$-0.0068 \pm 2.0326 \cdot 10^{-12}$	$-0.0068 \pm 3.7076 \cdot 10^{-12}$	$-0.0068 \pm 2.5645 \cdot 10^{-12}$
	1-65	$-0.0068 \pm 8.3682 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 9.7365 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 8.6357 \cdot 10^{-13}$
PLV	δ	$-0.0068 \pm 2.3876 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.3329 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.3758 \cdot 10^{-13}$
	θ	$-0.0068 \pm 2.1486 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.6049 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 3.0946 \cdot 10^{-13}$
	α	$-0.0068 \pm 1.9465 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 1.8281 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.4447 \cdot 10^{-13}$
	β	$-0.0068 \pm 2.9838 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 3.1616 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.1086 \cdot 10^{-13}$
	γ	$-0.0068 \pm 2.8876 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.7390 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 2.3373 \cdot 10^{-13}$
	1-65	$-0.0068 \pm 2.8218 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 4.0222 \cdot 10^{-13}$	$-0.0068 \pm 3.1230 \cdot 10^{-13}$
GC	δ	-0.0016 ± 0.0020	-0.0021 ± 0.0015	-0.0011 ± 0.0018
	θ	0.0003 ± 0.0019	0.0001 ± 0.0019	-0.0004 ± 0.0018
	α	-0.0004 ± 0.0022	-0.0003 ± 0.0024	-0.0006 ± 0.0021
	β	-0.0026 ± 0.0013	-0.0029 ± 0.0009	-0.0029 ± 0.0011
	γ	-0.0031 ± 0.0009	-0.0034 ± 0.0009	-0.0028 ± 0.0011
	1-65	-0.0011 ± 0.0019	-0.0025 ± 0.0015	-0.0021 ± 0.0016

Tabla 13. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

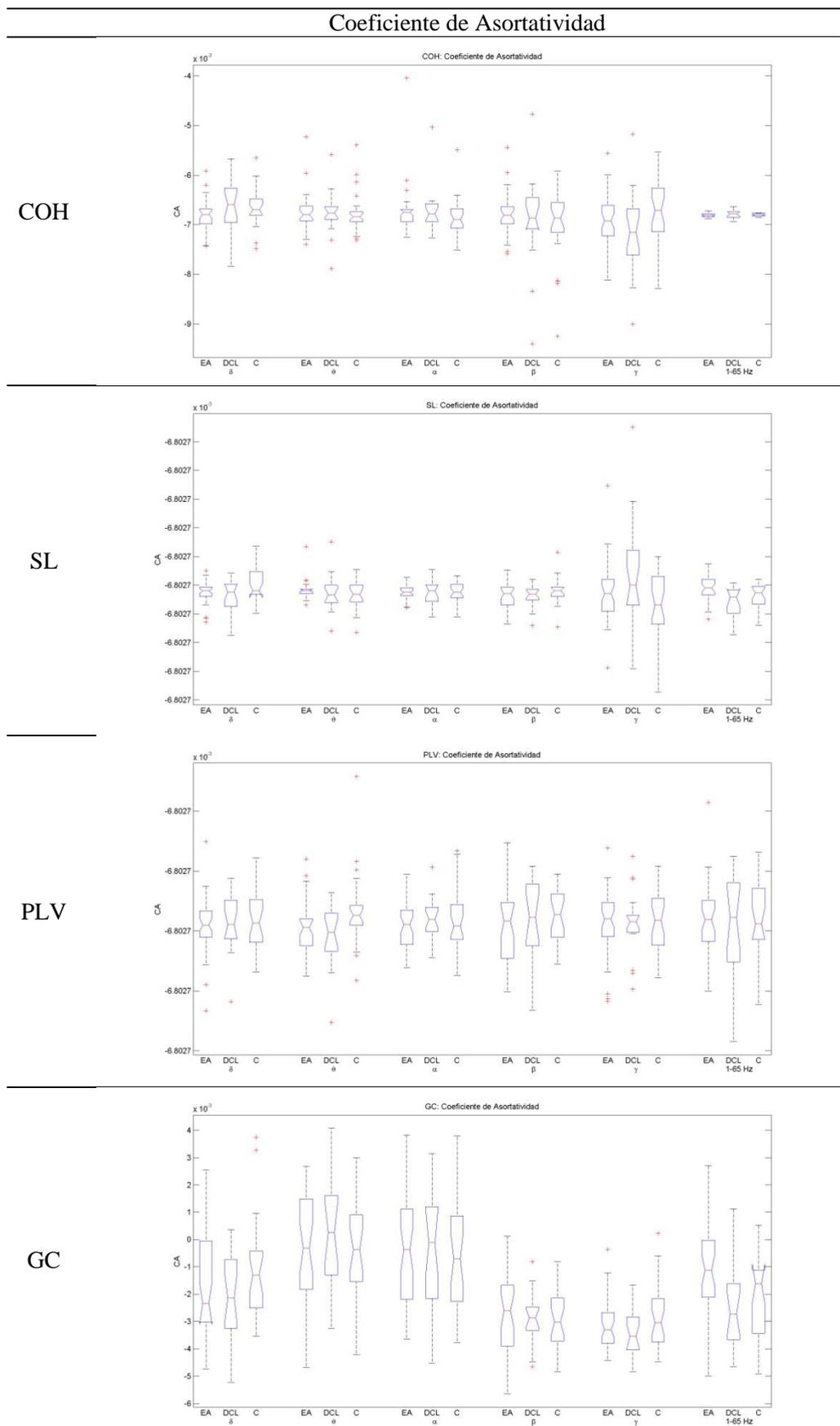


Figura 39. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control (C).

		<i>p</i> -valores Coeficiente de Asortatividad								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0668	0.5968	0.6378	0.6416	0.6591	0.5427	0.1044	0.6852	0.6453
	θ	0.5256	0.5806	0.5481	0.3581	0.6364	0.5833	0.7761	0.6852	0.5247
	α	0.2172	0.6452	0.5929	0.3581	0.6364	0.5833	0.7621	0.6852	0.5362
	β	0.6026	0.6452	0.5395	0.8392	0.6364	0.5192	0.7761	0.7037	0.5247
	γ	0.2689	0.5968	0.5833	0.0715	0.6136	0.6624	0.2155	0.7037	0.6049
	1-65	0.2568	0.5806	0.5855	0.5587	0.7273	0.5534	0.3263	0.7222	0.5833
SL	δ	0.3010	0.5806	0.5780	0.1071	0.5909	0.6453	0.6398	0.7037	0.5401
	θ	0.2226	0.6935	0.5919	0.9334	0.6136	0.5085	0.2749	0.7407	0.5926
	α	0.7809	0.6129	0.5214	0.8955	0.6136	0.5128	0.6530	0.7037	0.5386
	β	0.2689	0.5968	0.5833	0.2470	0.5909	0.6047	0.9196	0.6852	0.5093
	γ	0.2172	0.6452	0.5929	0.0577	0.7045	0.6709	0.2669	0.6852	0.5941
	1-65	0.0204	0.6935	0.6741	0.2774	0.5909	0.5983	0.0021	0.7593	0.7515
PLV	δ	0.6739	0.6129	0.5321	0.9524	0.5909	0.5064	0.5757	0.6667	0.5478
	θ	0.0265	0.5968	0.6667	0.0290	0.5909	0.6966	0.5387	0.6852	0.5525
	α	0.6532	0.5968	0.5342	0.7114	0.5909	0.5342	0.4038	0.6667	0.5710
	β	0.2815	0.5806	0.5812	0.8392	0.6818	0.5192	0.4914	0.6852	0.5586
	γ	0.8139	0.5806	0.5182	0.7654	0.6136	0.5278	0.9634	0.6667	0.5046
	1-65	0.9148	0.5968	0.5085	0.7837	0.6136	0.5256	0.9488	0.7222	0.5062
GC	δ	0.1870	0.5806	0.5994	0.0879	0.5909	0.6538	0.5883	0.6852	0.6463
	θ	0.8473	0.5968	0.5150	0.2774	0.6364	0.5983	0.3354	0.6667	0.5818
	α	0.8473	0.5968	0.5150	0.6078	0.6136	0.5470	0.8905	0.7037	0.5123
	β	0.5443	0.5968	0.5459	0.9714	0.6136	0.5043	0.3637	0.6667	0.5772
	γ	0.3356	0.5968	0.5726	0.0715	0.5909	0.6624	0.2914	0.7222	0.5895
	1-65	0.0668	0.6290	0.6378	0.2569	0.6136	0.6026	0.0110	0.7407	0.7145

Tabla 14. Valores de *p*-valores, precisión y AROC para el Coeficiente de asortatividad en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

7.4. Análisis de los parámetros normalizados

Para obtener parámetros independientes del tamaño de la red se calcularon los parámetros de red normalizados. El coeficiente de normalización es el propio parámetro calculado de nuevo a partir de un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas, siguiendo el procedimiento descrito en el 6.3. Análisis de los parámetros normalizados

Se realizó posteriormente el cálculo de todos los parámetros de red para cada una de estas redes subrogadas siguiendo el mismo procedimiento que para los datos originales. Una vez obtenidos, se calculó el valor de los parámetros de red normalizados (ratios

para cada parámetro), fruto de dividir el valor obtenido a partir de los datos originales entre el valor subrogado.

7.4.1. Medidas básicas

7.4.1.1. Grado del nodo Normalizado

En la Figura 40 se puede ver la distribución espacial de los grados de los nodos normalizados obtenidos a partir de la COH para los grupos de EA, DCL y Control en cada una de las bandas estudiadas. Tras realizar el análisis estadístico mediante el test U de Mann-Whitney, la distribución de los p -valores se puede ver en la Figura 41. Del mismo modo, se ha representado la distribución del grado del nodo normalizado para SL, PLV y GC en las Figura 42, Figura 44 y Figura 46, y la distribución de los p -valores en las Figura 43, Figura 45 y Figura 47, respectivamente.

Del mismo modo que para el grado del nodo, se ha calculado el grado del nodo normalizado promedio como la media aritmética de los distintos grados del nodo normalizados. En los diagramas de cajas y bigotes representados en la Figura 48 se puede observar que los resultados obtenidos para los tres grupos son muy similares y que se mantiene la tendencia que tenían los mismos antes de normalizar.

En la Tabla 15 quedan reflejados los valores medios y la SD de los datos para cada grupo. Podemos ver que tras normalizar hay un menor número de diferencias significativas entre los grupos en comparación con los resultados antes de normalizar pero aparecen valores de precisión y AROC mayores que antes de normalizar. Estos valores ya no se encuentran únicamente en las bandas más bajas de frecuencia, tal y como se muestra en la Tabla 16.

7.4.1.2. Longitud de camino más corto Normalizado

Los diagramas de cajas y bigotes de la longitud de camino más corto normalizada obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están resumidos en la Figura 49. Comparando estos diagramas con los obtenidos para la longitud de camino más corto podemos ver que ahora los valores obtenidos para los distintos grupos son más parecidos, aunque en algunas de las bandas se produce una inversión de las tendencias entre los grupos.

Este cambio en las tendencias de los grupos también se puede apreciar en la Tabla 17, a la vista de los valores medios y la SD de la longitud de camino más corto normalizada para cada grupo.

Por último, en la Tabla 18 podemos ver resumidos los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión. Antes de normalizar sí que se obtuvieron bastantes valores significativos, pero tras normalizar hemos obtenido resultados no significativos prácticamente en la totalidad de las bandas independientemente de la medida de conectividad utilizada.

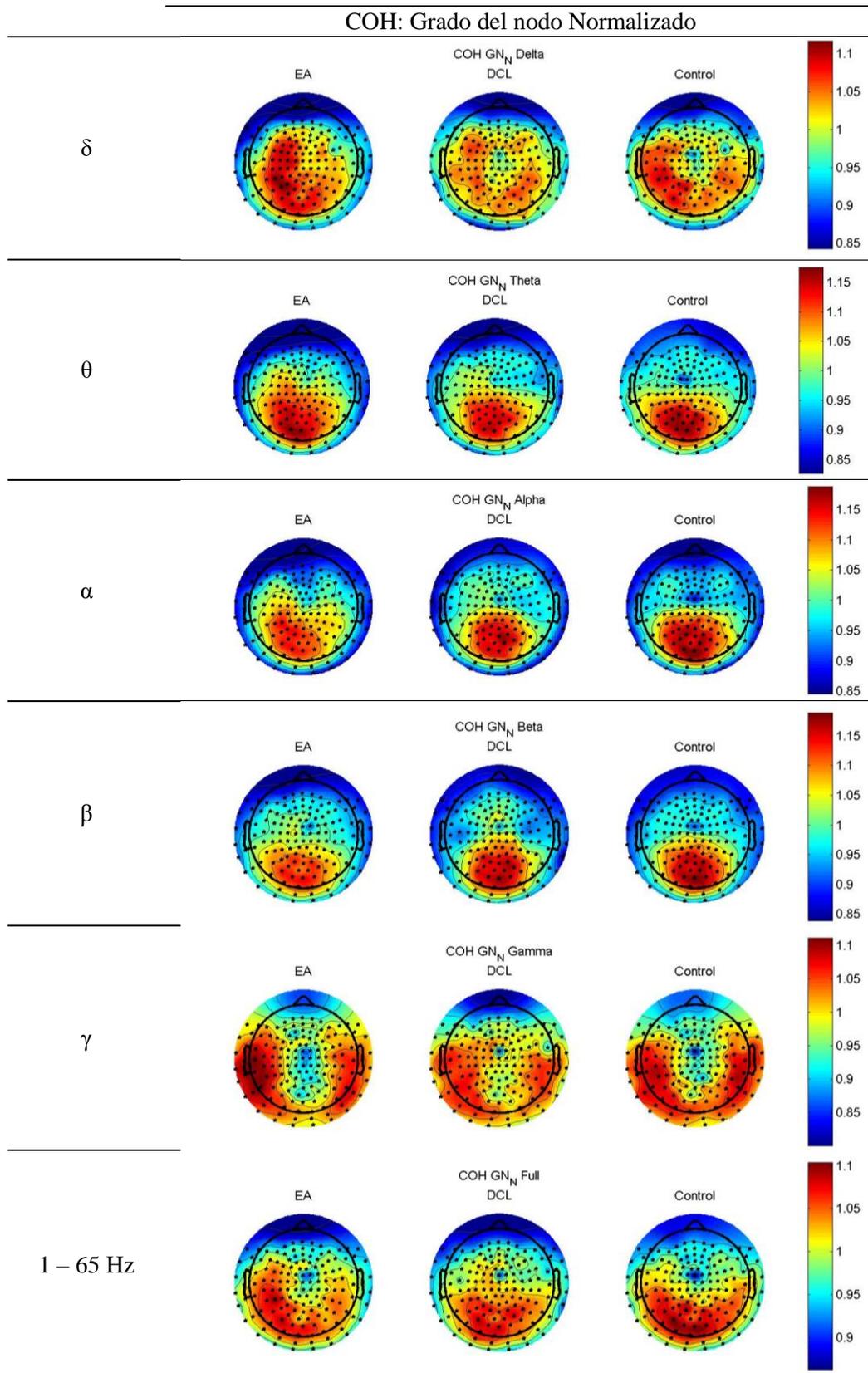


Figura 40. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

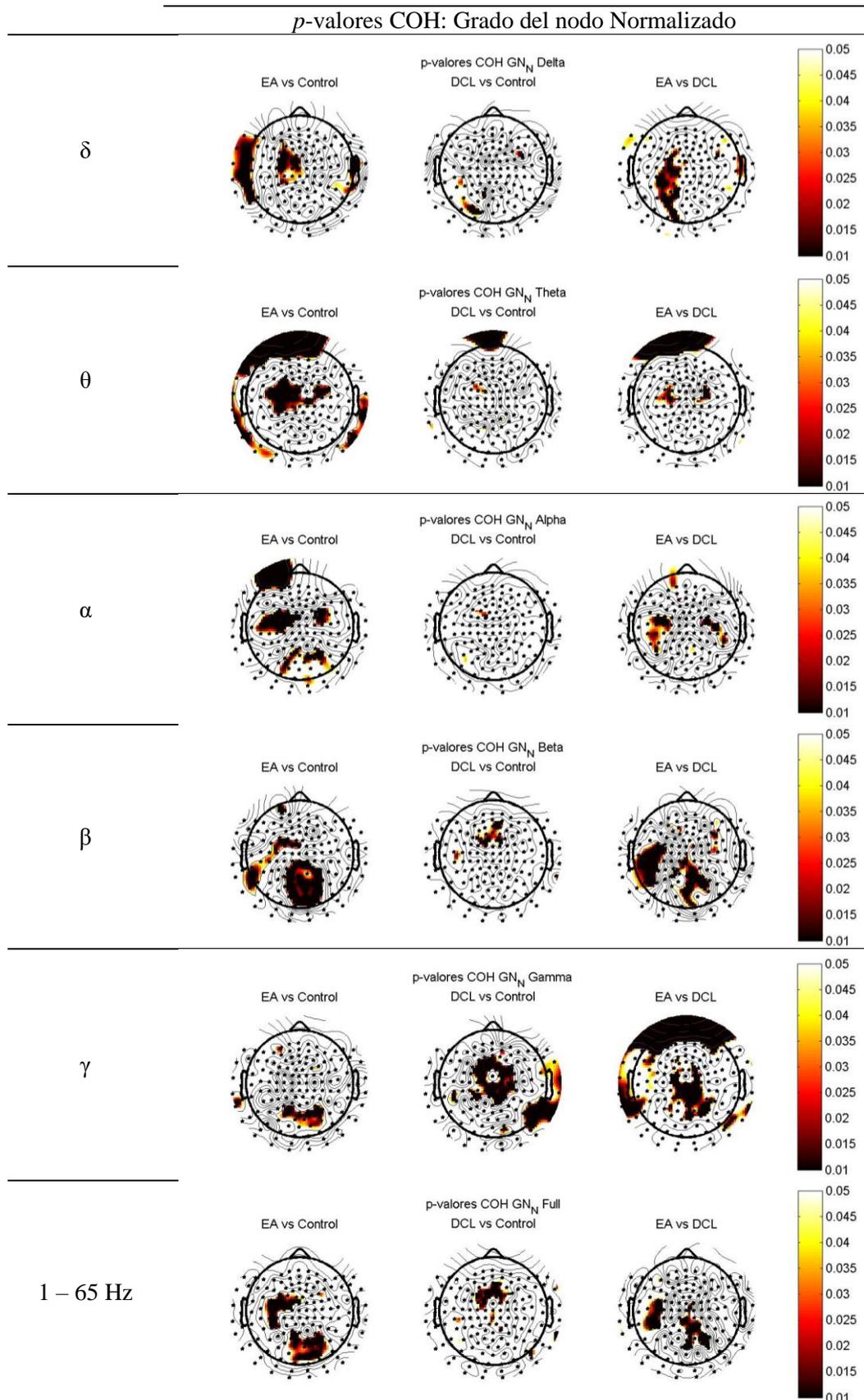


Figura 41. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

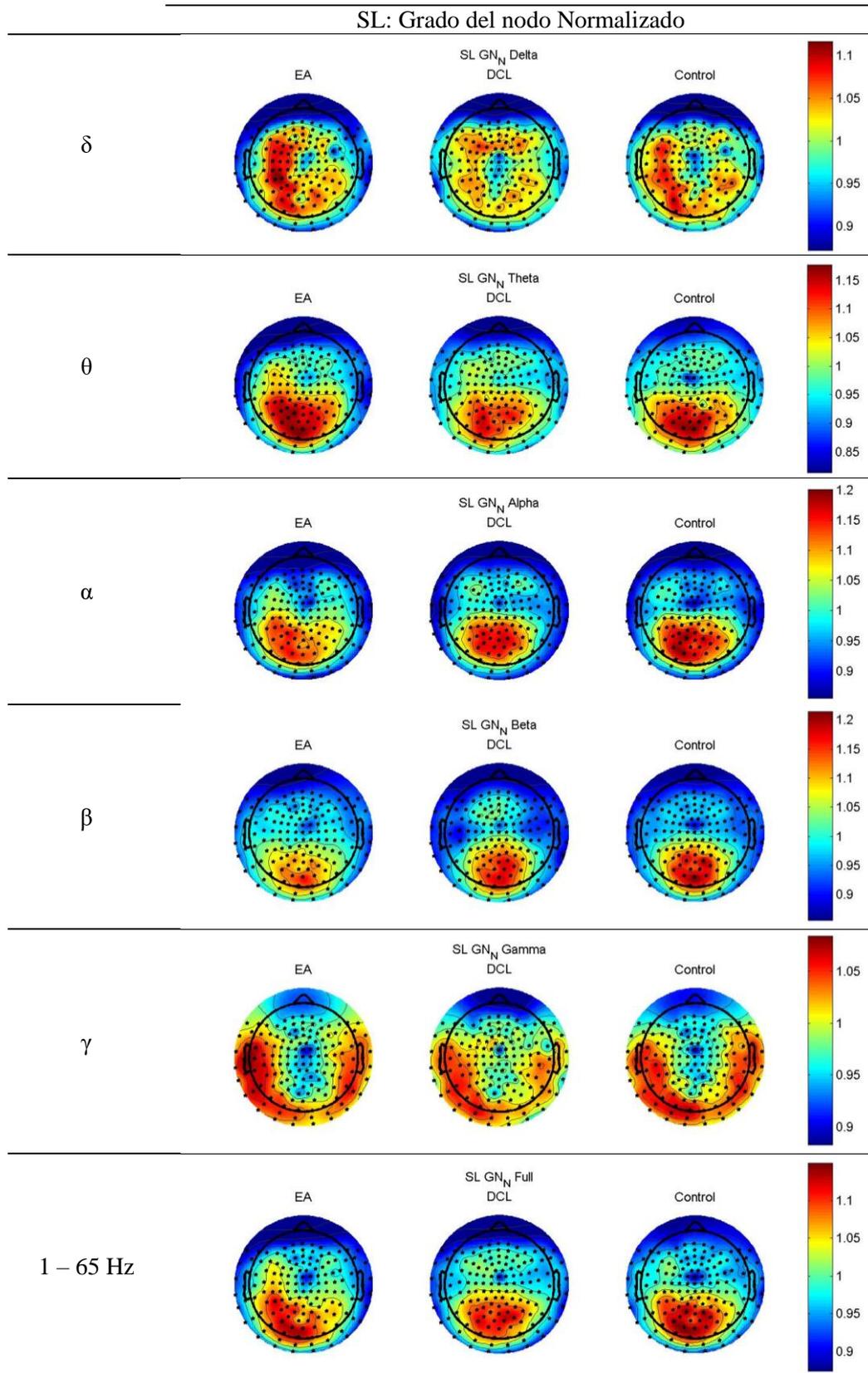


Figura 42. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

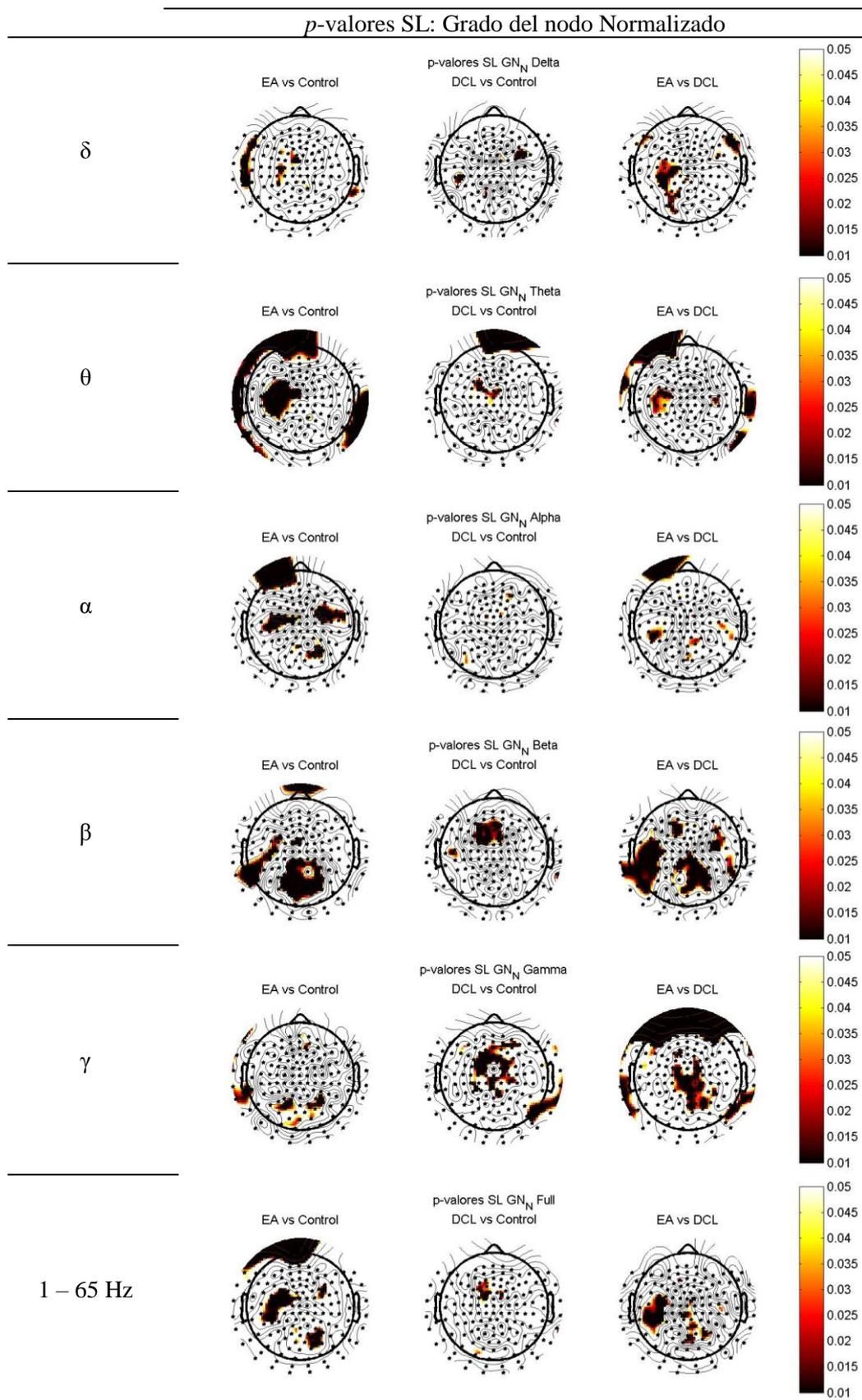


Figura 43. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

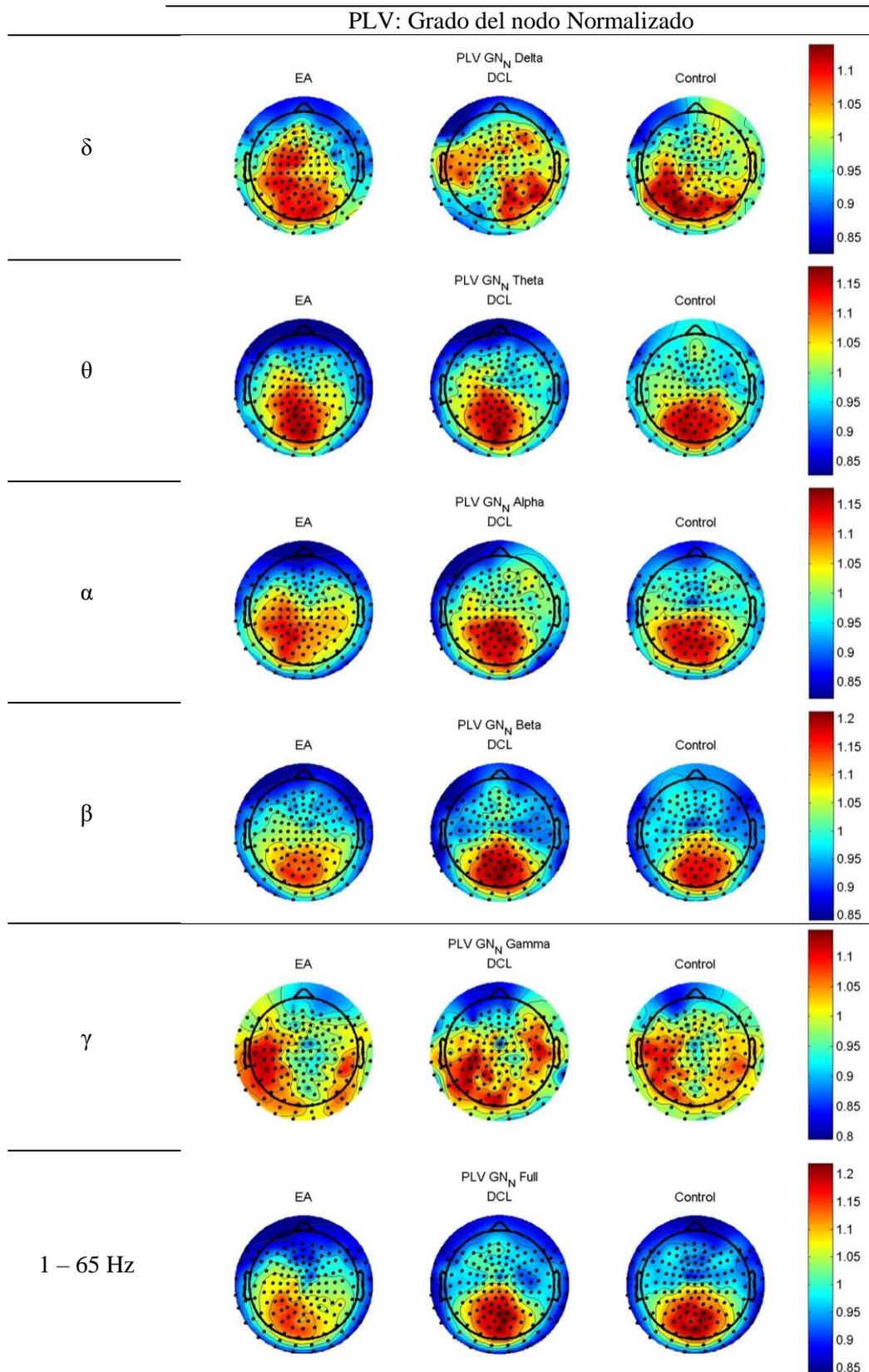


Figura 44. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

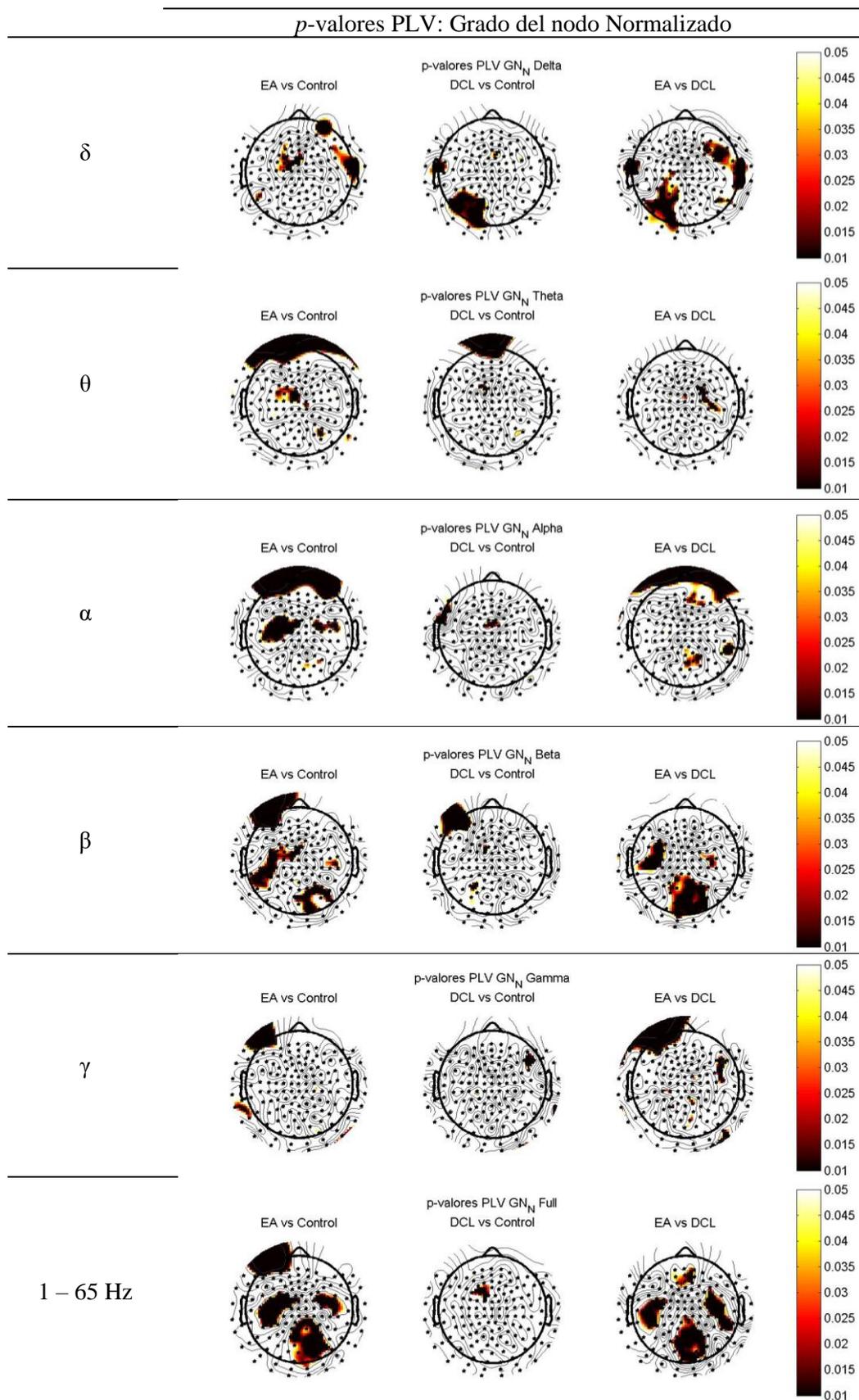


Figura 45. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

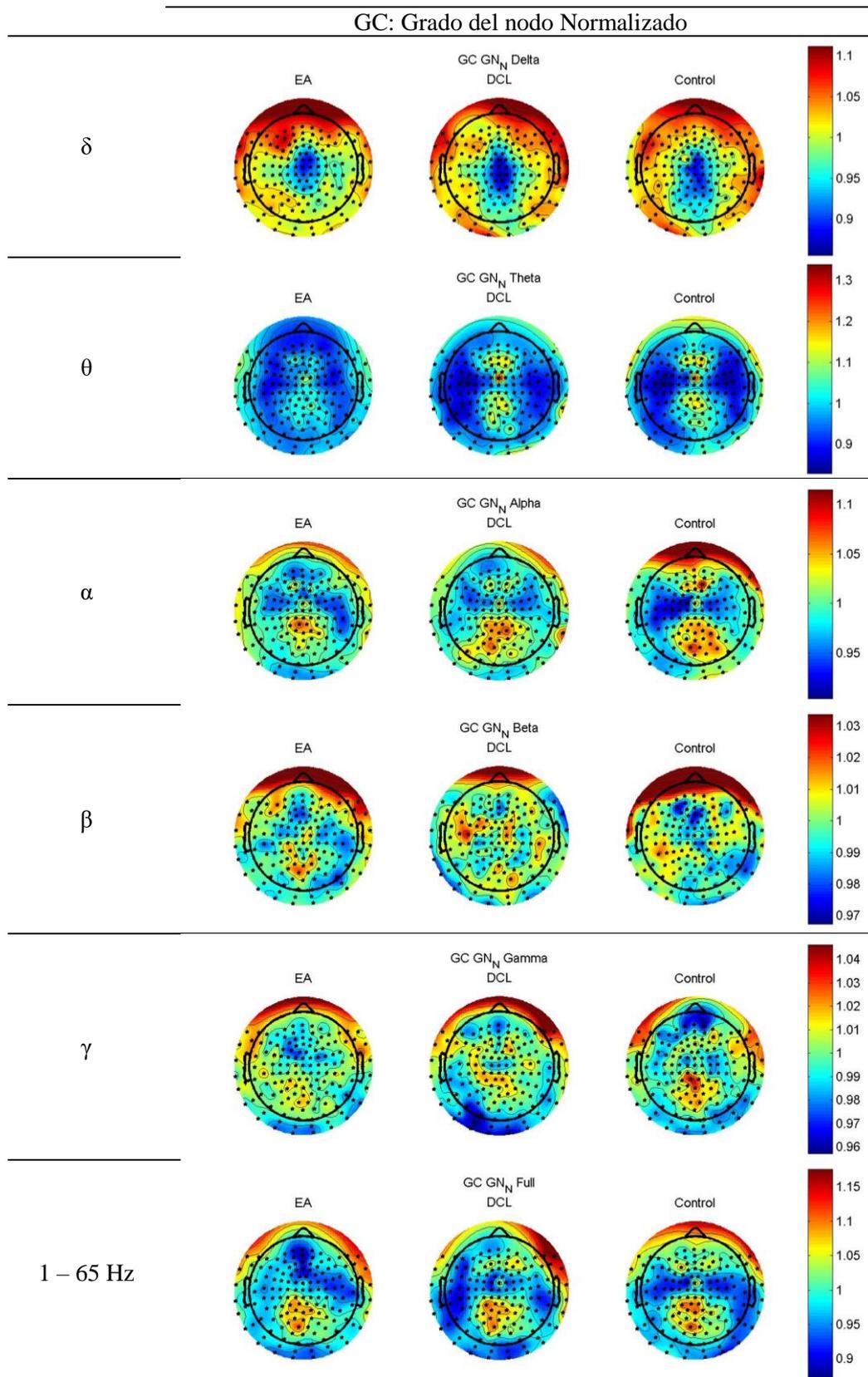


Figura 46. Distribución espacial de los valores promedio de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

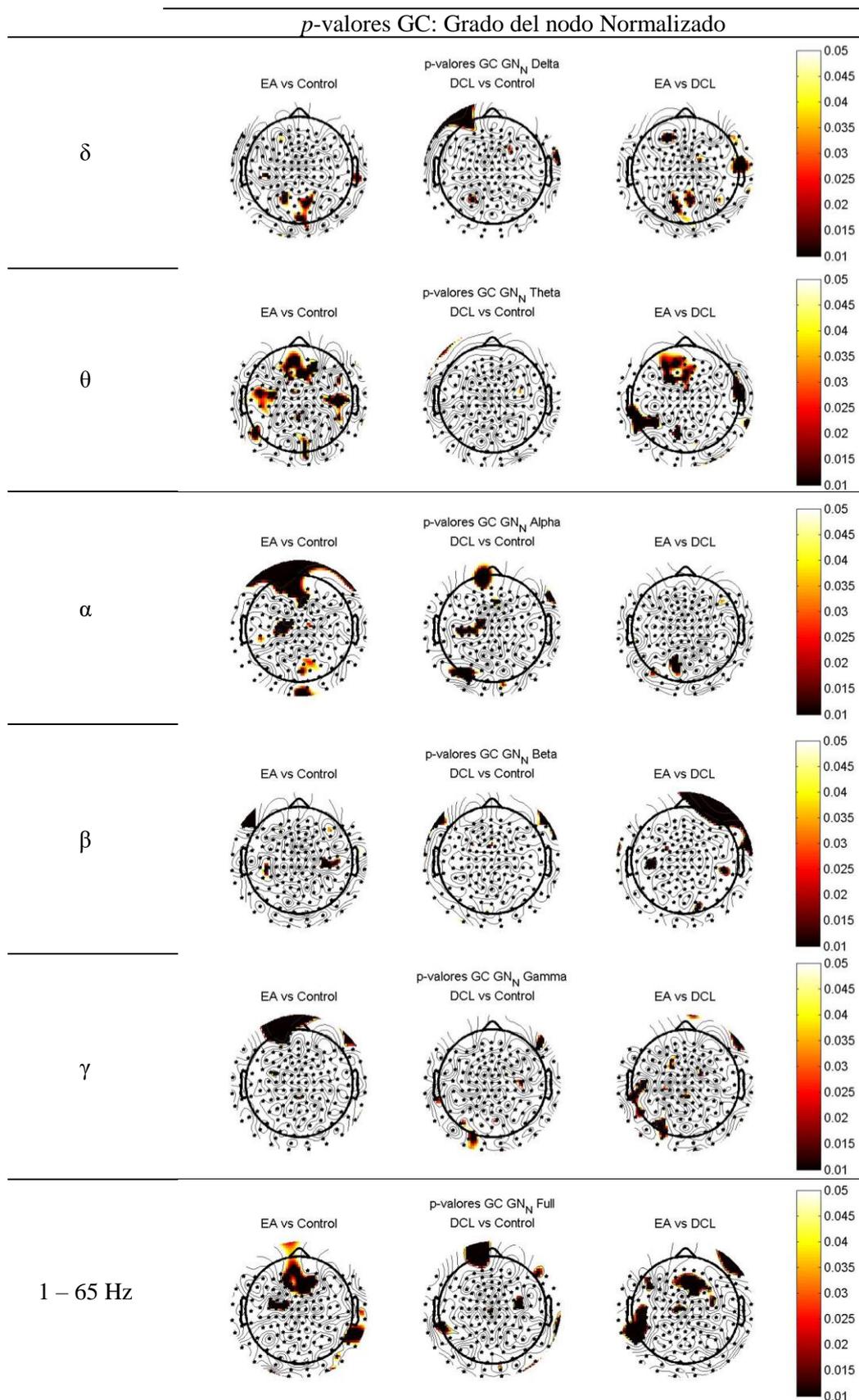


Figura 47. Distribución espacial de los *p*-valores de Grado del nodo Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

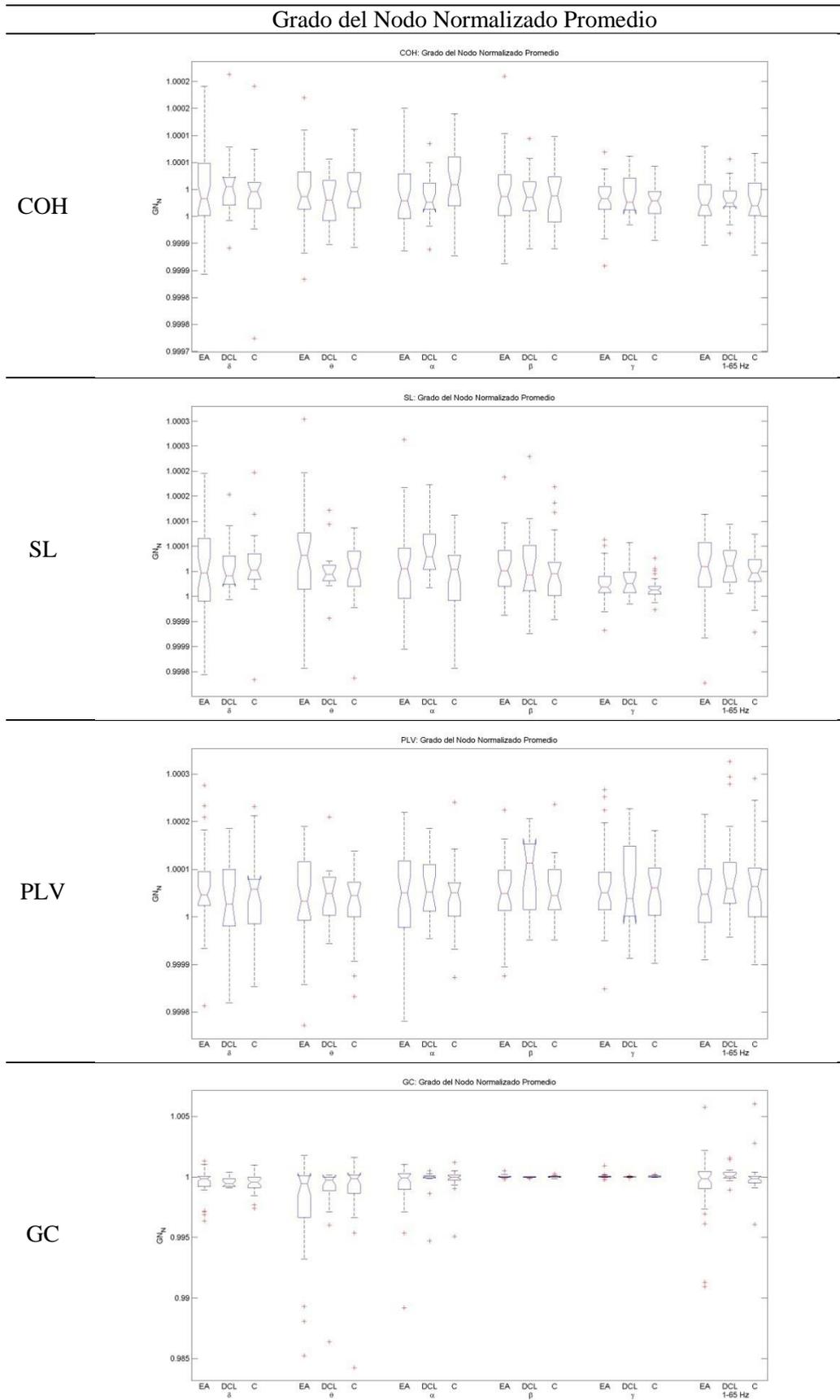


Figura 48. Diagramas de cajas y bigotes para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

		Grado del Nodo Normalizado Promedio		
		EA	DCL	Control
COH	δ	1.0127 ± 0.0195	1.0035 ± 0.0135	1.0079 ± 0.0154
	θ	1.0059 ± 0.0228	0.9960 ± 0.0165	0.9937 ± 0.0141
	α	1.0098 ± 0.0198	0.9971 ± 0.0135	0.9948 ± 0.0155
	β	1.0024 ± 0.0146	0.9919 ± 0.0172	0.9893 ± 0.0154
	γ	1.0003 ± 0.0115	1.0002 ± 0.0094	1.0000 ± 0.0123
	1-65	1.0071 ± 0.0094	1.0012 ± 0.0128	1.0007 ± 0.0089
SL	δ	1.0022 ± 0.0270	0.9988 ± 0.0171	0.9951 ± 0.0262
	θ	0.9949 ± 0.0222	0.9909 ± 0.0171	0.9813 ± 0.0309
	α	0.9979 ± 0.0176	0.9884 ± 0.0111	0.9867 ± 0.0160
	β	0.9965 ± 0.0135	0.9858 ± 0.0169	0.9813 ± 0.0174
	γ	0.9981 ± 0.0077	0.9935 ± 0.0123	0.9961 ± 0.0128
	1-65	0.9983 ± 0.0178	0.9947 ± 0.0130	0.9908 ± 0.0162
PLV	δ	1.0112 ± 0.0236	1.0059 ± 0.0206	1.0056 ± 0.0311
	θ	1.0050 ± 0.0264	0.9968 ± 0.0209	1.0062 ± 0.0177
	α	1.0107 ± 0.0195	1.0058 ± 0.0203	1.0013 ± 0.0162
	β	1.0091 ± 0.0201	0.9966 ± 0.0170	0.9953 ± 0.0153
	γ	1.0024 ± 0.0132	1.0074 ± 0.0167	1.0042 ± 0.0147
	1-65	1.0140 ± 0.0230	0.9952 ± 0.0178	0.9932 ± 0.0179
GC	δ	1.0007 ± 0.0203	0.9987 ± 0.0105	0.9917 ± 0.0138
	θ	0.9748 ± 0.0220	0.9836 ± 0.0114	0.9775 ± 0.0195
	α	0.9918 ± 0.0150	0.9983 ± 0.0118	0.9915 ± 0.0139
	β	0.9974 ± 0.0042	1.0006 ± 0.0025	0.9975 ± 0.0045
	γ	0.9986 ± 0.0084	0.9975 ± 0.0027	0.9990 ± 0.0048
	1-65	0.9829 ± 0.0274	0.9903 ± 0.0082	0.9854 ± 0.0131

Tabla 15. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

7.4.2. Medidas de integración

7.4.2.1. Eficiencia global Normalizada

Los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a la eficiencia global normalizada obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están resumidos en la Figura 50. Los diagramas obtenidos para la eficiencia global de la Figura 29 muestran que el grupo de pacientes con EA obtenía un valor mayor que los controles y que los pacientes con DCL. Tras llevar a cabo el proceso de la normalización, se sigue manteniendo esta tendencia entre los grupos.

En la Tabla 19 quedan reflejados los valores medios y la SD de la eficiencia global normalizada para cada grupo. Podemos ver que a pesar de que ahora los valores son mucho más próximos entre sí, el grupo de pacientes con EA sigue siendo el que obtiene valores superiores respecto a los dos grupos para prácticamente todas las bandas.

Por último, en la Tabla 20 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control. De forma general, podemos observar que tras la normalización se han obtenido valores significativos para las bandas más altas de frecuencia para las medidas de GC y PLV. Cabe recordar que antes de normalizar, los resultados significativos para la eficiencia global se habían obtenido en las bandas más bajas de frecuencia.

		p -valores Grado del Nodo Normalizado Promedio								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.8250	0.6290	0.5748	0.6246	0.5909	0.5192	0.6530	0.7037	0.6188
	θ	0.8250	0.6613	0.6816	0.2991	0.6364	0.5684	0.3935	0.7037	0.6312
	α	0.1437	0.7097	0.7212	0.0971	0.6136	0.5321	0.9488	0.7407	0.7160
	β	0.9716	0.7258	0.7489	0.6761	0.6364	0.5427	0.7343	0.7407	0.6914
	γ	0.5443	0.5968	0.5577	0.4379	0.5909	0.5021	0.7068	0.6852	0.5509
	1-65	0.9375	0.6774	0.6795	0.5115	0.6818	0.5470	0.5633	0.7407	0.6111
SL	δ	0.5349	0.6613	0.6785	0.5270	0.7045	0.6175	0.7205	0.6667	0.5509
	θ	0.3010	0.6452	0.5972	0.6416	0.7045	0.6004	0.2831	0.6852	0.5170
	α	0.6026	0.6613	0.6603	0.0187	0.6136	0.5427	0.0679	0.7037	0.6373
	β	0.3010	0.7258	0.7585	0.5587	0.7045	0.6004	0.7761	0.7593	0.6620
	γ	0.1967	0.5968	0.5385	0.1020	0.6316	0.5556	0.5633	0.7037	0.5972
	1-65	0.3803	0.7097	0.6442	0.2774	0.6364	0.5534	0.9488	0.7407	0.5972
PLV	δ	0.5829	0.6290	0.5609	0.9714	0.5909	0.5107	0.3735	0.6667	0.5725
	θ	0.7482	0.5806	0.5064	0.7473	0.5909	0.5897	0.8044	0.6852	0.5478
	α	0.8139	0.6774	0.6421	0.4963	0.6364	0.5534	0.7068	0.6852	0.5787
	β	0.7374	0.7097	0.6966	0.0793	0.6136	0.5321	0.0896	0.7222	0.6914
	γ	0.9716	0.6129	0.5310	0.9334	0.6364	0.5363	0.8616	0.6667	0.5648
	1-65	0.8697	0.7258	0.7585	0.3457	0.6136	0.5043	0.2669	0.7407	0.7608
GC	δ	0.2751	0.6452	0.6667	0.5587	0.6818	0.6111	0.2224	0.6667	0.5664
	θ	0.2120	0.5968	0.5160	0.3968	0.6591	0.6175	0.6530	0.6667	0.6235
	α	0.4285	0.5806	0.5353	0.6246	0.7500	0.7009	0.3834	0.6667	0.6435
	β	0.6532	0.6290	0.5182	0.1236	0.6818	0.7244	0.4574	0.6667	0.7793
	γ	0.6843	0.5806	0.5299	0.0175	0.5909	0.5855	0.0485	0.6667	0.5509
	1-65	0.9716	0.5806	0.5224	0.0879	0.6591	0.5833	0.1958	0.6667	0.5540

Tabla 16. Valores de p -valores, precisión y AROC para el Grado del nodo Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

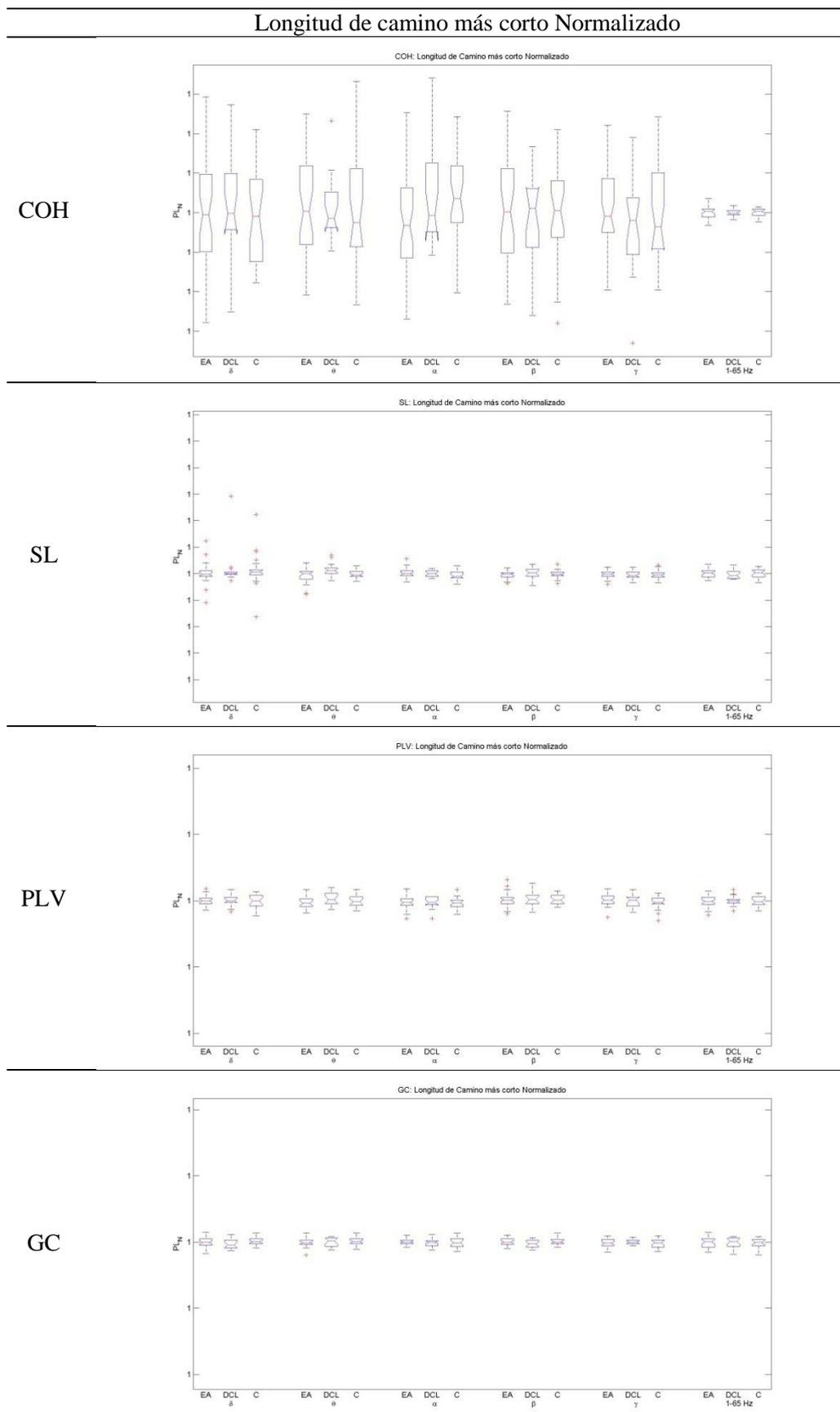


Figura 49. Diagramas de cajas y bigotes para Longitud de camino más corto Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

		Longitud de camino más corto Normalizada		
		EA	DCL	Control
COH	δ	$1.0000 \pm 2.7785 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.3424 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.3158 \cdot 10^{-6}$
	θ	$1.0000 \pm 2.6006 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 1.6384 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.7464 \cdot 10^{-6}$
	α	$1.0000 \pm 2.4285 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.7557 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.2882 \cdot 10^{-6}$
	β	$1.0000 \pm 2.7231 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.3104 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.4067 \cdot 10^{-6}$
	γ	$1.0000 \pm 2.2155 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.4524 \cdot 10^{-6}$	$1.0000 \pm 2.4955 \cdot 10^{-6}$
	1-65	$1.0000 \pm 3.0303 \cdot 10^{-7}$	$1.0000 \pm 2.0081 \cdot 10^{-7}$	$1.0000 \pm 2.0653 \cdot 10^{-7}$
SL	δ	$1.0000 \pm 7.0641 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 1.3952 \cdot 10^{-14}$	$1.0000 \pm 1.2369 \cdot 10^{-14}$
	θ	$1.0000 \pm 5.2105 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.6848 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.0117 \cdot 10^{-15}$
	α	$1.0000 \pm 3.4782 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 2.4114 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.1946 \cdot 10^{-15}$
	β	$1.0000 \pm 2.6929 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.7672 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.1710 \cdot 10^{-15}$
	γ	$1.0000 \pm 2.8832 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.1494 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.5205 \cdot 10^{-15}$
	1-65	$1.0000 \pm 3.1840 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.4256 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.3300 \cdot 10^{-15}$
PLV	δ	$1.0000 \pm 4.2067 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.4776 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.7514 \cdot 10^{-15}$
	θ	$1.0000 \pm 4.5823 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 5.1091 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.9100 \cdot 10^{-15}$
	α	$1.0000 \pm 4.9918 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.0560 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.1024 \cdot 10^{-15}$
	β	$1.0000 \pm 4.9891 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 5.7041 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.8085 \cdot 10^{-15}$
	γ	$1.0000 \pm 4.1068 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.7330 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.7083 \cdot 10^{-15}$
	1-65	$1.0000 \pm 4.3301 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.6922 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.7959 \cdot 10^{-15}$
GC	δ	$1.0000 \pm 3.8204 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.7861 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.2459 \cdot 10^{-15}$
	θ	$1.0000 \pm 3.1950 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.2466 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.0787 \cdot 10^{-15}$
	α	$1.0000 \pm 2.0537 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.0094 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.0441 \cdot 10^{-15}$
	β	$1.0000 \pm 2.6596 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 2.8873 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 2.6860 \cdot 10^{-15}$
	γ	$1.0000 \pm 3.1856 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 1.7930 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.2800 \cdot 10^{-15}$
	1-65	$1.0000 \pm 4.1818 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 4.1302 \cdot 10^{-15}$	$1.0000 \pm 3.5266 \cdot 10^{-15}$

Tabla 17. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Longitud de camino más corto Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

7.4.3. Medidas de segregación

7.4.3.1. Coeficiente de agrupamiento Normalizado

En la Figura 51 se puede ver la distribución espacial del coeficiente de clustering normalizado obtenido a partir de la COH para los grupos de EA, DCL y Control en cada una de las bandas estudiadas. Tras realizar el análisis estadístico mediante el test U de Mann-Whitney, la distribución de los p -valores se puede ver en la Figura 52. Del mismo modo, se ha representado la distribución del coeficiente de clustering normalizado para SL, PLV y GC en las Figura 53, Figura 55 y Figura 57, y la distribución de los p -valores en las Figura 54, Figura 56 y Figura 58, respectivamente.

Al igual que en el caso del coeficiente de clustering, se ha calculado el coeficiente de clustering normalizado promedio como la media aritmética de los coeficientes de clustering normalizados. Los diagramas de cajas y obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están representados gráficamente en la Figura 59.

En la Tabla 21 quedan reflejados los valores medios y la SD de los datos para cada grupo. A la vista tanto de estos valores como de los diagramas de cajas se ha obtenido una distribución de los valores para cada grupo prácticamente idéntica para todas las bandas en comparación con los obtenidos antes de normalizar.

Los p -valores y valores de AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control están resumidos en la Tabla 22. Al igual que para la eficiencia global normalizada, tras la normalización se han obtenido un mayor número de valores significativos para distintas bandas de frecuencia, mientras que antes de normalizar los resultados significativos se habían obtenido en las bandas más bajas de frecuencia.

		p -valores Longitud de camino más corto Normalizada								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.8029	0.5806	0.5192	0.6836	0.6136	0.5791	0.5148	0.6667	0.5556
	θ	0.4713	0.6129	0.5545	0.6761	0.5909	0.5385	0.7761	0.6667	0.5447
	α	0.0805	0.5806	0.6314	0.8767	0.6364	0.5150	0.1348	0.6667	0.6265
	β	0.8029	0.6129	0.5192	1.0000	0.6136	0.5000	0.8905	0.6852	0.5123
	γ	0.4980	0.6290	0.5513	0.5587	0.5909	0.5534	0.2224	0.7037	0.6034
	1-65	0.9943	0.5806	0.5011	0.7654	0.6364	0.5278	0.9488	0.6667	0.5062
SL	δ	0.1084	0.5968	0.6207	0.2667	0.6136	0.6004	0.3684	0.6667	0.5764
	θ	0.7863	0.5806	0.5208	0.0078	0.7273	0.7393	0.0135	0.6667	0.7083
	α	0.0922	0.6774	0.6266	0.0994	0.6591	0.6485	0.8328	0.6667	0.5185
	β	0.7000	0.6129	0.5294	0.4589	0.6591	0.5673	0.2152	0.6852	0.6049
	γ	0.4754	0.6129	0.5540	0.8485	0.6136	0.5182	0.7620	0.6667	0.5262
	1-65	0.8640	0.6129	0.5134	0.3835	0.6136	0.5791	0.3636	0.6667	0.5772
PLV	δ	0.8753	0.6290	0.5123	0.5505	0.6591	0.5545	0.6397	0.6852	0.5401
	θ	0.5682	0.5806	0.5433	0.4238	0.6818	0.5726	0.1470	0.6667	0.6227
	α	0.6530	0.5806	0.5342	0.8672	0.6364	0.5160	0.8688	0.6667	0.5147
	β	0.9545	0.5968	0.5048	0.7744	0.6136	0.5267	0.6464	0.6852	0.5394
	γ	0.2041	0.6452	0.5956	0.4595	0.6591	0.5673	0.8688	0.6852	0.5147
	1-65	0.6326	0.5806	0.5363	0.6076	0.6136	0.5470	0.8328	0.6667	0.5185
GC	δ	0.6428	0.5806	0.5353	0.1519	0.5909	0.6293	0.2053	0.7037	0.6073
	θ	0.2625	0.5968	0.5844	0.7927	0.5909	0.5246	0.7620	0.6852	0.5262
	α	0.6737	0.6935	0.5321	0.8113	0.5909	0.5224	0.4085	0.7222	0.5702
	β	0.4200	0.5806	0.5609	0.0475	0.5909	0.6784	0.1186	0.7037	0.6319
	γ	0.8696	0.6129	0.5128	0.5504	0.5909	0.5545	0.4912	0.6667	0.5586
	1-65	0.6947	0.5968	0.5299	0.7291	0.6364	0.5321	0.9854	0.6852	0.5023

Tabla 18. Valores de p -valores, precisión y AROC para la Longitud de camino más corto Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

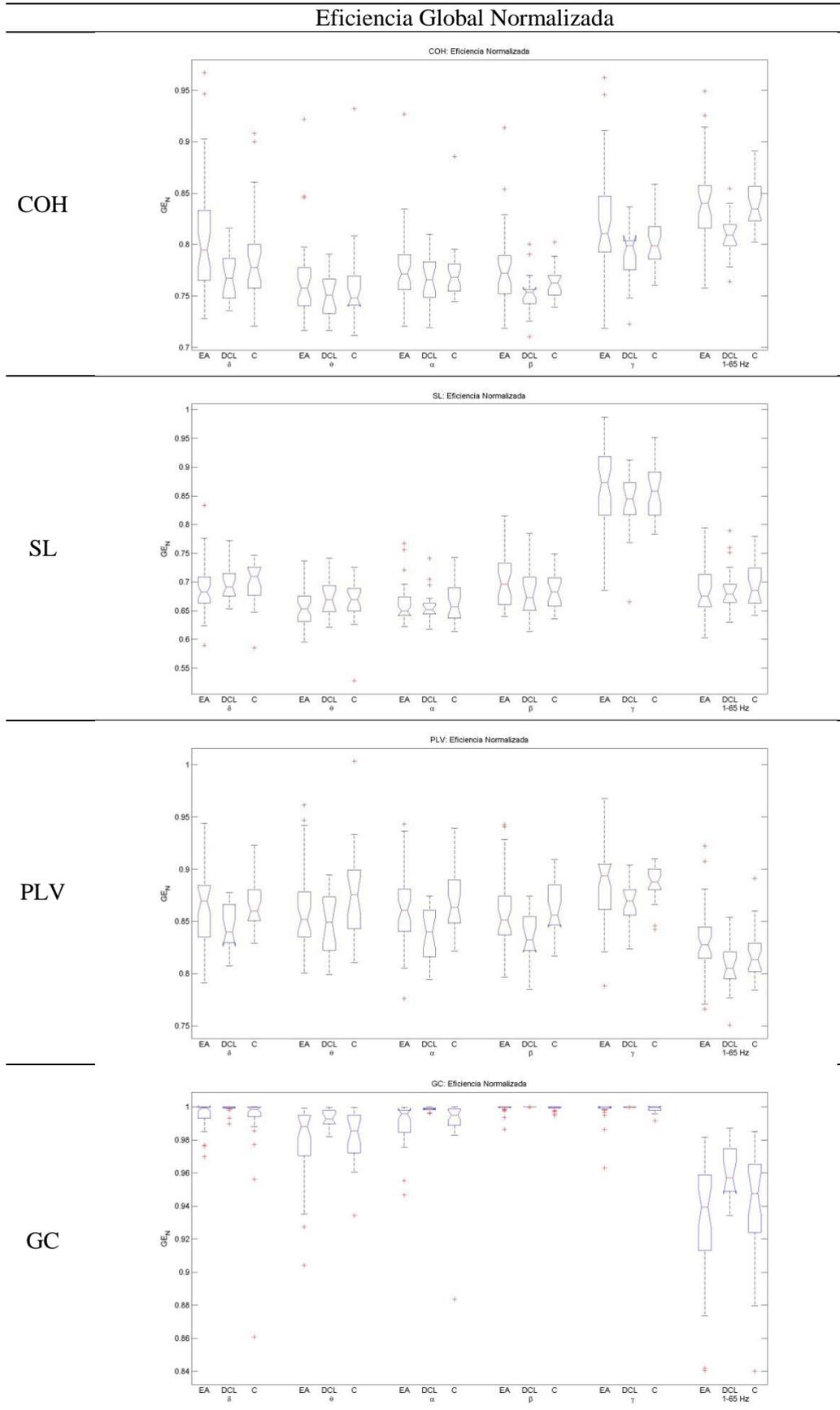


Figura 50. Diagramas de cajas y bigotes para la Eficiencia global Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en sujetos de control.

		Eficiencia Global Normalizada		
		EA	DCL	Control
COH	δ	0.8055 ± 0.0539	0.7694 ± 0.0243	0.7874 ± 0.0440
	θ	0.7661 ± 0.0392	0.7493 ± 0.0210	0.7617 ± 0.0408
	α	0.7752 ± 0.0378	0.7644 ± 0.0239	0.7717 ± 0.0280
	β	0.7748 ± 0.0379	0.7525 ± 0.0207	0.7635 ± 0.0143
	γ	0.8234 ± 0.0556	0.7909 ± 0.0279	0.8016 ± 0.0225
	1-65	0.8426 ± 0.0401	0.8099 ± 0.0211	0.8380 ± 0.0228
SL	δ	0.6886 ± 0.0431	0.6976 ± 0.0315	0.7018 ± 0.0353
	θ	0.6542 ± 0.0305	0.6725 ± 0.0353	0.6669 ± 0.0401
	α	0.6612 ± 0.0327	0.6586 ± 0.0298	0.6642 ± 0.0326
	β	0.7036 ± 0.0482	0.6787 ± 0.0426	0.6859 ± 0.0325
	γ	0.8640 ± 0.0791	0.8377 ± 0.0566	0.8611 ± 0.0496
	1-65	0.6859 ± 0.0419	0.6889 ± 0.0423	0.6940 ± 0.0403
PLV	δ	0.8647 ± 0.0392	0.8440 ± 0.0224	0.8662 ± 0.0236
	θ	0.8624 ± 0.0376	0.8483 ± 0.0300	0.8780 ± 0.0429
	α	0.8647 ± 0.0359	0.8382 ± 0.0259	0.8683 ± 0.0291
	β	0.8586 ± 0.0381	0.8363 ± 0.0222	0.8625 ± 0.0260
	γ	0.8871 ± 0.0356	0.8679 ± 0.0196	0.8865 ± 0.0165
	1-65	0.8292 ± 0.0328	0.8048 ± 0.0239	0.8180 ± 0.0239
GC	δ	0.9951 ± 0.0076	0.9988 ± 0.0028	0.9897 ± 0.0280
	θ	0.9778 ± 0.0235	0.9932 ± 0.0052	0.9802 ± 0.0175
	α	0.9901 ± 0.0122	0.9986 ± 0.0012	0.9896 ± 0.0223
	β	0.9992 ± 0.0025	1.0000 ± 0.0001	0.9993 ± 0.0014
	γ	0.9981 ± 0.0065	1.0000 ± 0.0004	0.9988 ± 0.0019
	1-65	0.9327 ± 0.0349	0.9592 ± 0.0148	0.9405 ± 0.0349

Tabla 19. Valores medios (media \pm desviación estándar) para la Eficiencia global Normalizada en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

7.4.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación

7.4.4.1. Coeficiente de asortatividad Normalizado

Los diagramas de cajas y bigotes para el coeficiente de asortatividad normalizado obtenidos a partir de las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio están resumidos en la Figura 60.

En la Tabla 23 quedan reflejados los valores medios y la SD del coeficiente de asortatividad normalizado para cada grupo. Podemos ver que tras normalizar se han obtenido valores muy similares para todos los sujetos de los grupos pero manteniendo la tendencia anterior en la cual los pacientes con EA obtenían valores mayores que los otros dos grupos. Cabe destacar los casos de la SL y el PLV, en los cuales se han obtenido valores para el coeficiente de asortatividad muy similares para todos los pacientes de los distintos grupos, ya que la varianza de los grupos en estos casos es diez órdenes de magnitud menor que la media.

Por último, en la Tabla 24 se resumen los p -valores y AROC para las distintas comparaciones entre los grupos, así como los valores de precisión en las comparativas de enfermos con EA frente a sujetos de control y DCL frente a sujetos de control. Al igual que para el caso del coeficiente de asortatividad antes de normalizar, los valores significativos para el coeficiente de asortatividad normalizado son muy pocos y más frecuentes en las bandas más bajas de frecuencia.

		p -valores Eficiencia Global Normalizado								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0711	0.6613	0.6357	0.1626	0.5909	0.6261	0.0076	0.7222	0.7253
	θ	0.5071	0.5968	0.5502	0.3836	0.5909	0.5791	0.1005	0.7037	0.6389
	α	0.5163	0.5806	0.5491	0.6588	0.5909	0.5406	0.3447	0.6852	0.5802
	β	0.2120	0.6452	0.5940	0.0226	0.6136	0.7051	0.0166	0.7037	0.7022
	γ	0.0532	0.6935	0.6453	0.4102	0.5909	0.5748	0.0150	0.7222	0.7052
	1-65	0.8250	0.5806	0.5171	3.9296·10⁻⁴	0.5909	0.8184	0.0013	0.7222	0.7716
SL	δ	0.0421	0.5968	0.6528	0.2991	0.6364	0.5940	0.3354	0.6667	0.5818
	θ	0.0647	0.5968	0.6389	0.9145	0.6364	0.5107	0.0829	0.6667	0.6466
	α	0.5163	0.6129	0.5491	0.6078	0.5909	0.5470	0.9927	0.7037	0.5015
	β	0.1918	0.6290	0.5983	0.3219	0.6136	0.5897	0.0829	0.7222	0.6466
	γ	0.4713	0.6129	0.5545	0.3337	0.5909	0.5876	0.0797	0.6852	0.6481
	1-65	0.4453	0.5806	0.5577	0.6588	0.6136	0.5406	0.7902	0.6667	0.5231
PLV	δ	0.9943	0.5968	0.5011	0.0103	0.5909	0.7308	0.0408	0.7037	0.6728
	θ	0.1183	0.5806	0.6175	0.0213	0.5909	0.7073	0.2155	0.7037	0.6049
	α	0.6429	0.5806	0.5353	0.0035	0.5909	0.7628	0.0085	0.7593	0.7222
	β	0.3881	0.5806	0.5652	0.0027	0.5909	0.7692	0.0283	0.7037	0.6852
	γ	0.6327	0.5806	0.5363	0.0012	0.5909	0.7906	0.0123	0.7222	0.7114
	1-65	0.0627	0.6774	0.6400	0.1179	0.5909	0.6410	0.0046	0.7407	0.7392
GC	δ	0.4539	0.6129	0.5566	0.0517	0.6591	0.6752	0.0020	0.6667	0.7608
	θ	0.8585	0.5806	0.5139	0.0032	0.7500	0.7650	0.0099	0.6667	0.7176
	α	0.5163	0.5968	0.5491	0.0018	0.7727	0.7799	2.0260·10⁻⁴	0.6667	0.8133
	β	0.0734	0.6613	0.6346	1.7000·10⁻⁴	0.7955	0.8376	0.0208	0.6667	0.6952
	γ	0.0393	0.6774	0.6549	0.0126	0.7045	0.7244	0.8761	0.6667	0.5139
	1-65	0.3146	0.5968	0.5759	0.0715	0.6591	0.6624	0.0099	0.6667	0.7176

Tabla 20. Valores de p -valores, precisión y AROC para la Eficiencia global Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

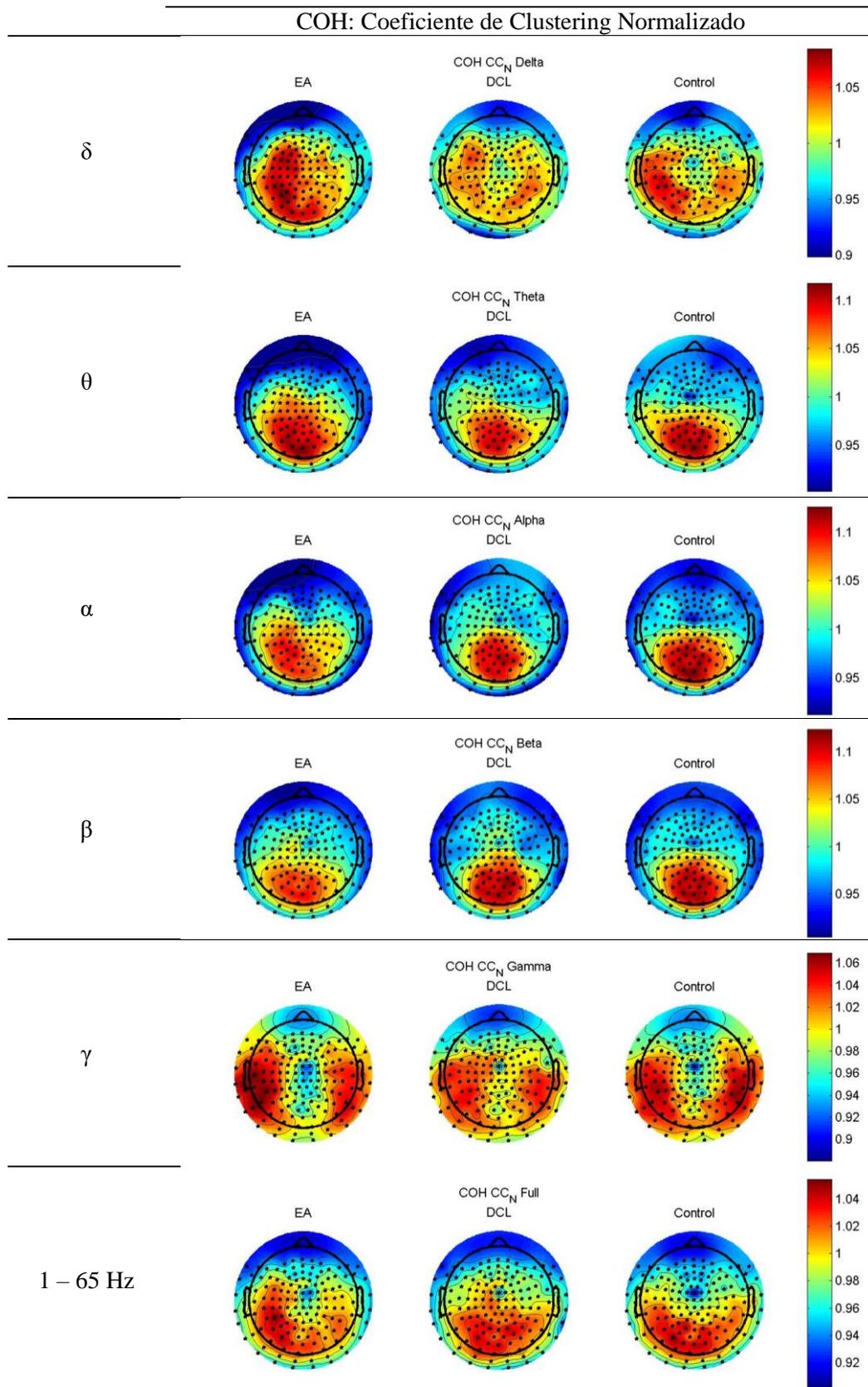


Figura 51. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

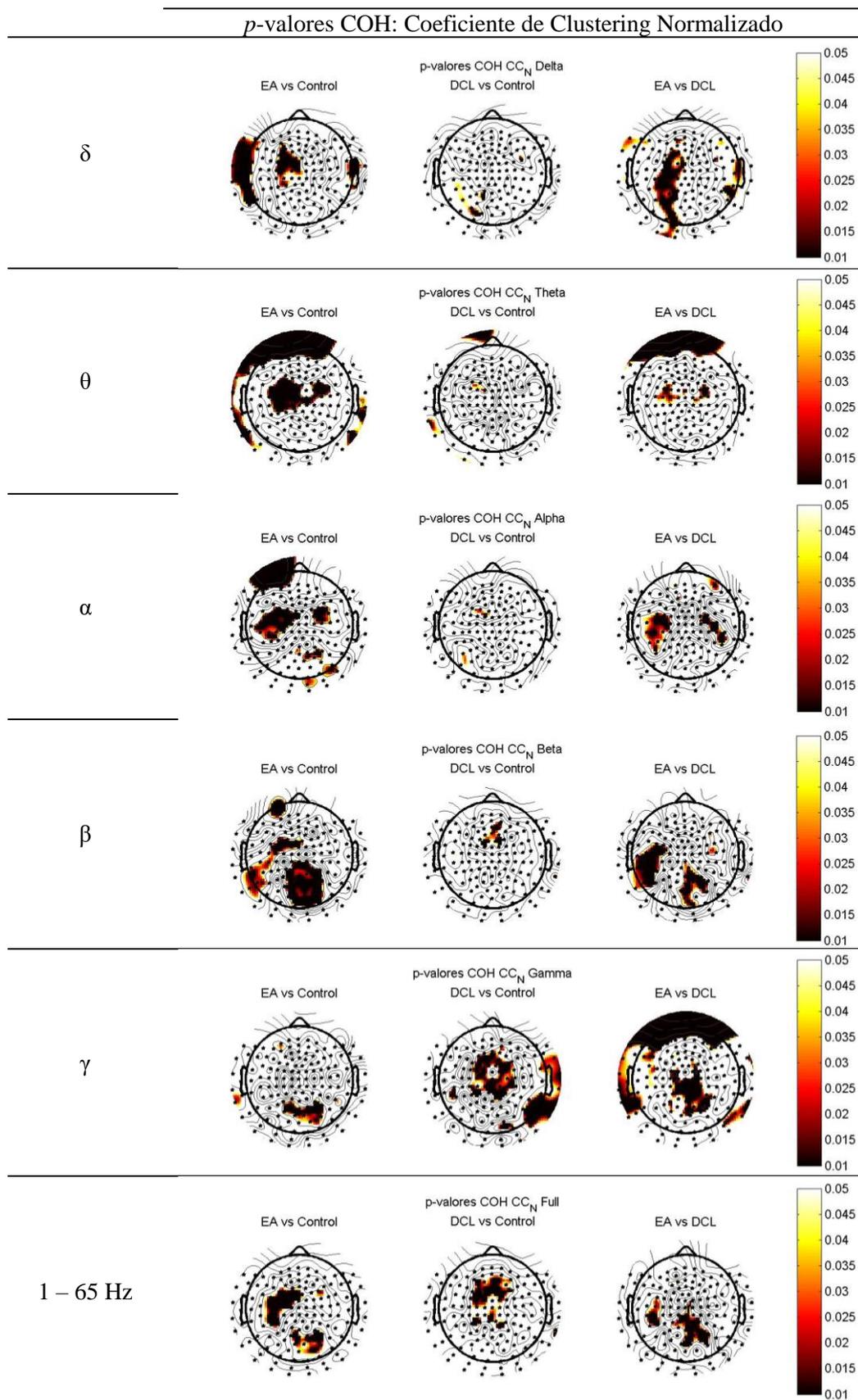


Figura 52. Distribución espacial de los *p*-valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de COH obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

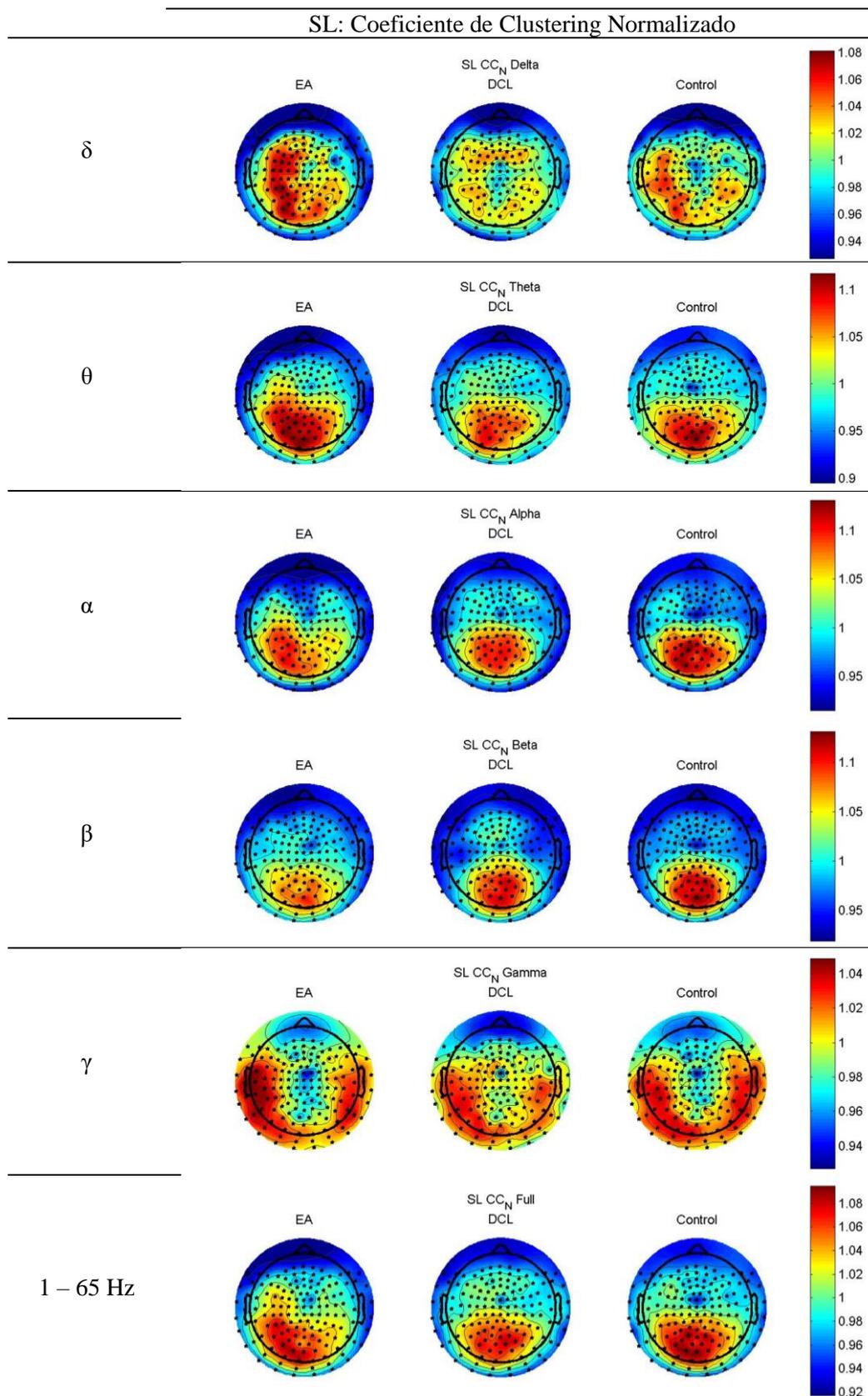


Figura 53. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

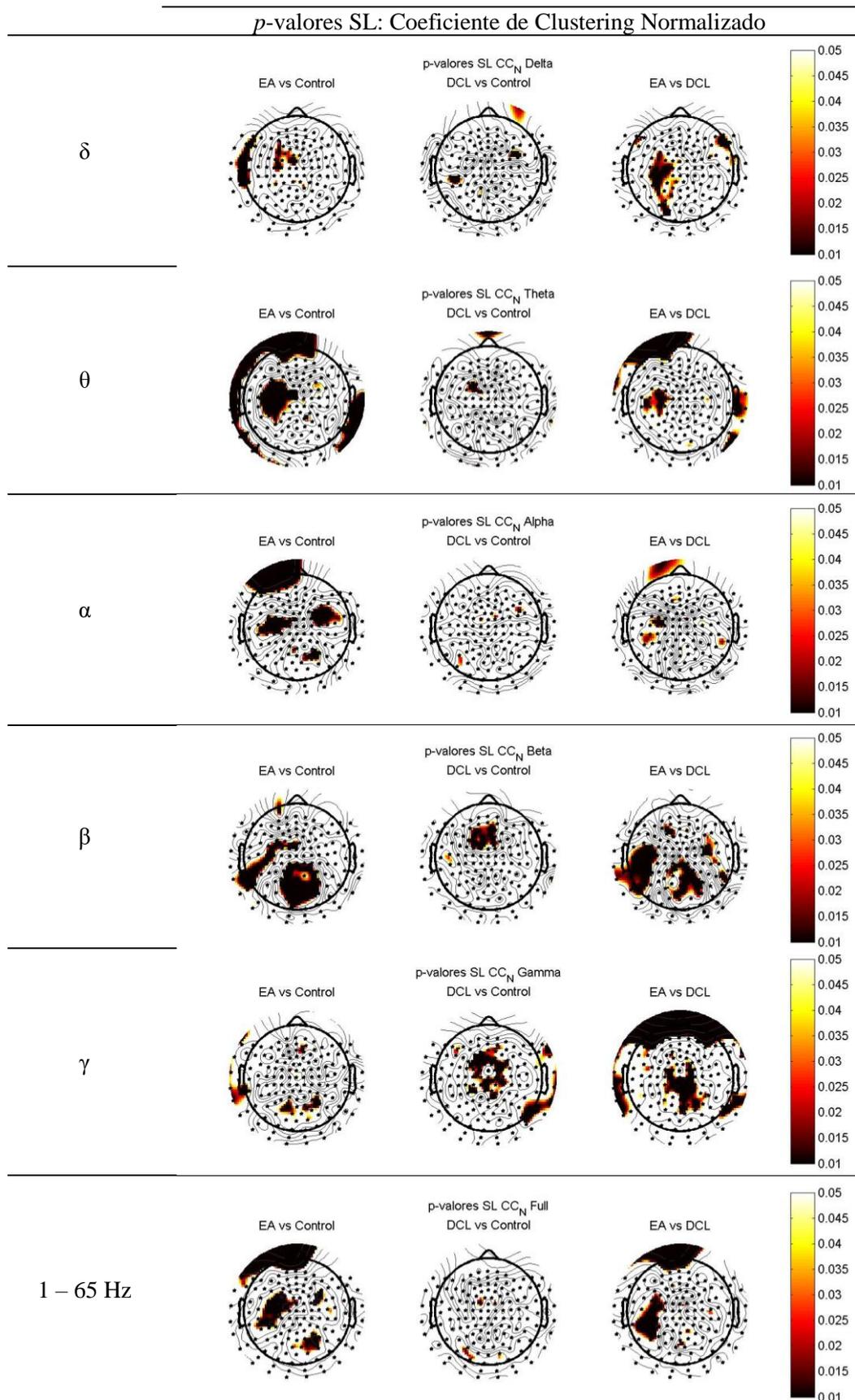


Figura 54. Distribución espacial de los *p*-valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de SL obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

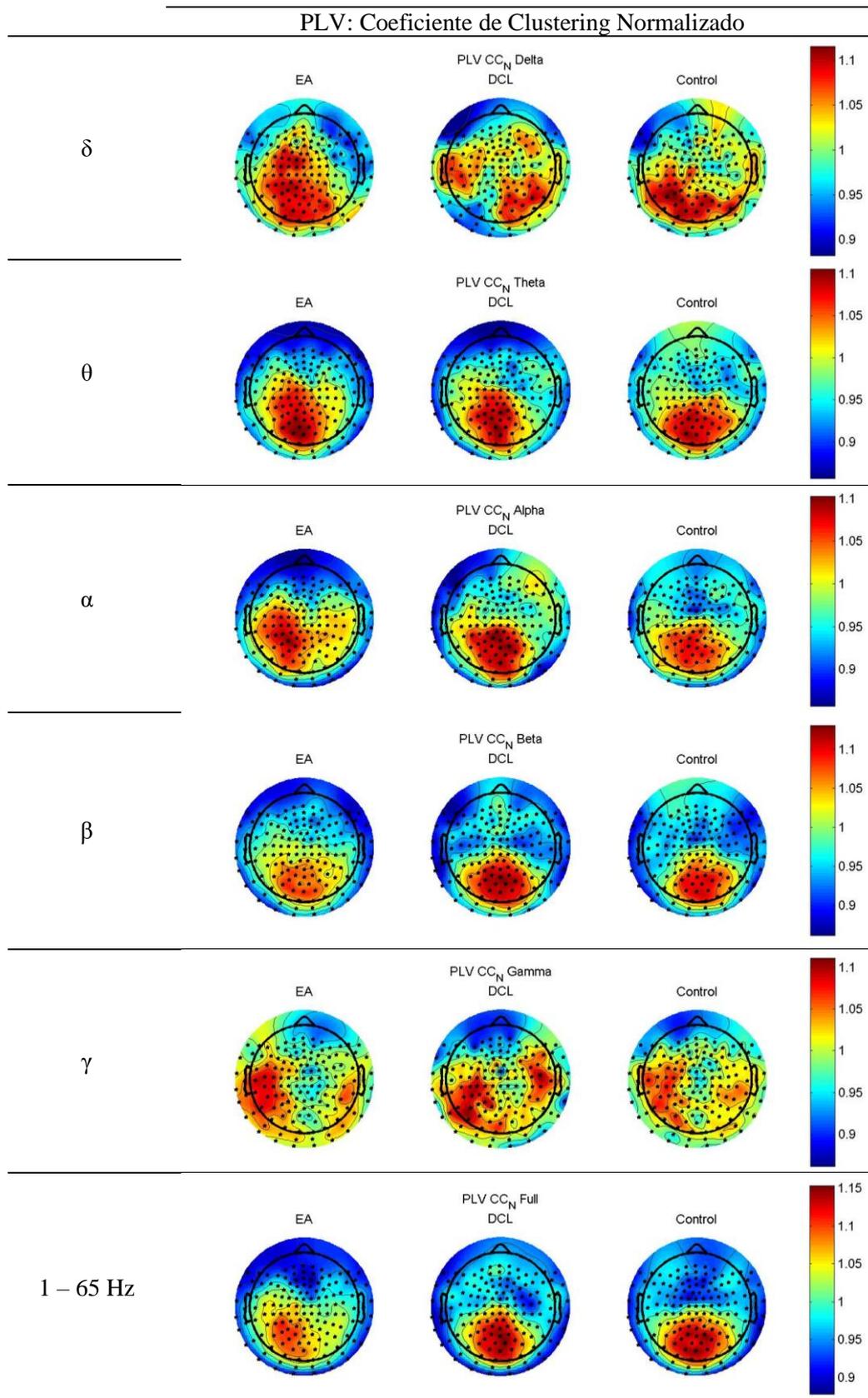


Figura 55. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

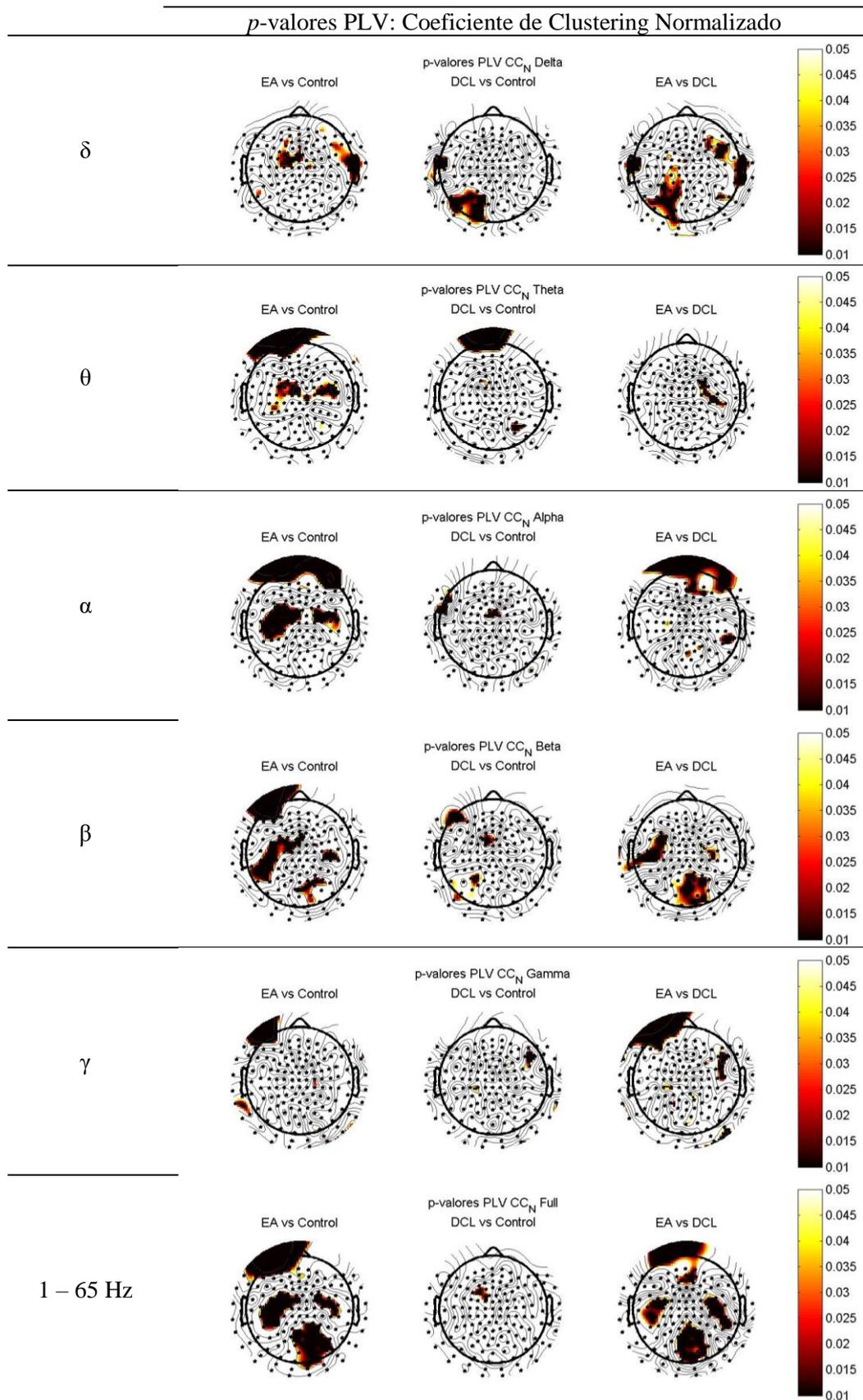


Figura 56. Distribución espacial de los *p*-valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de PLV obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

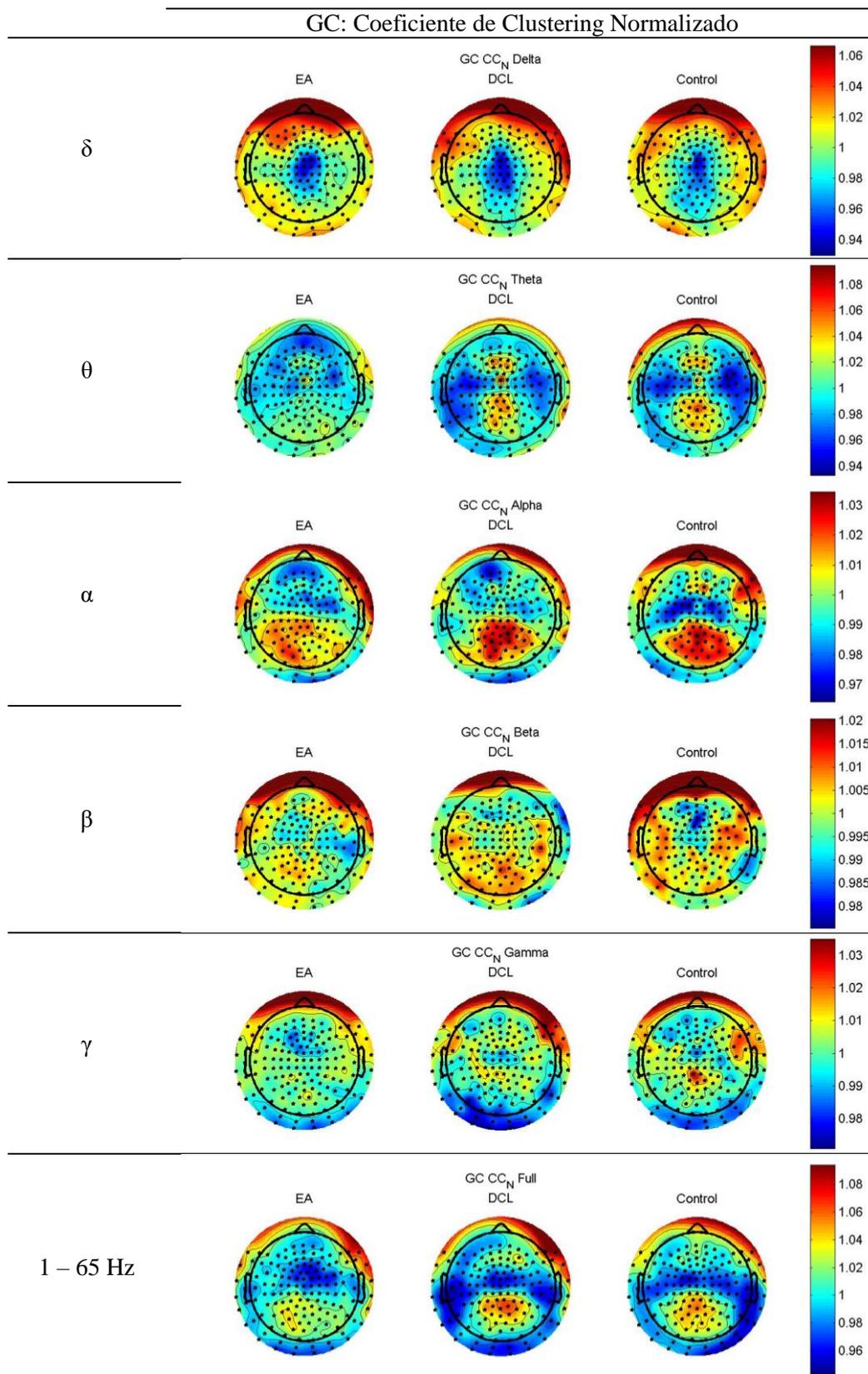


Figura 57. Distribución espacial de los valores promedio de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

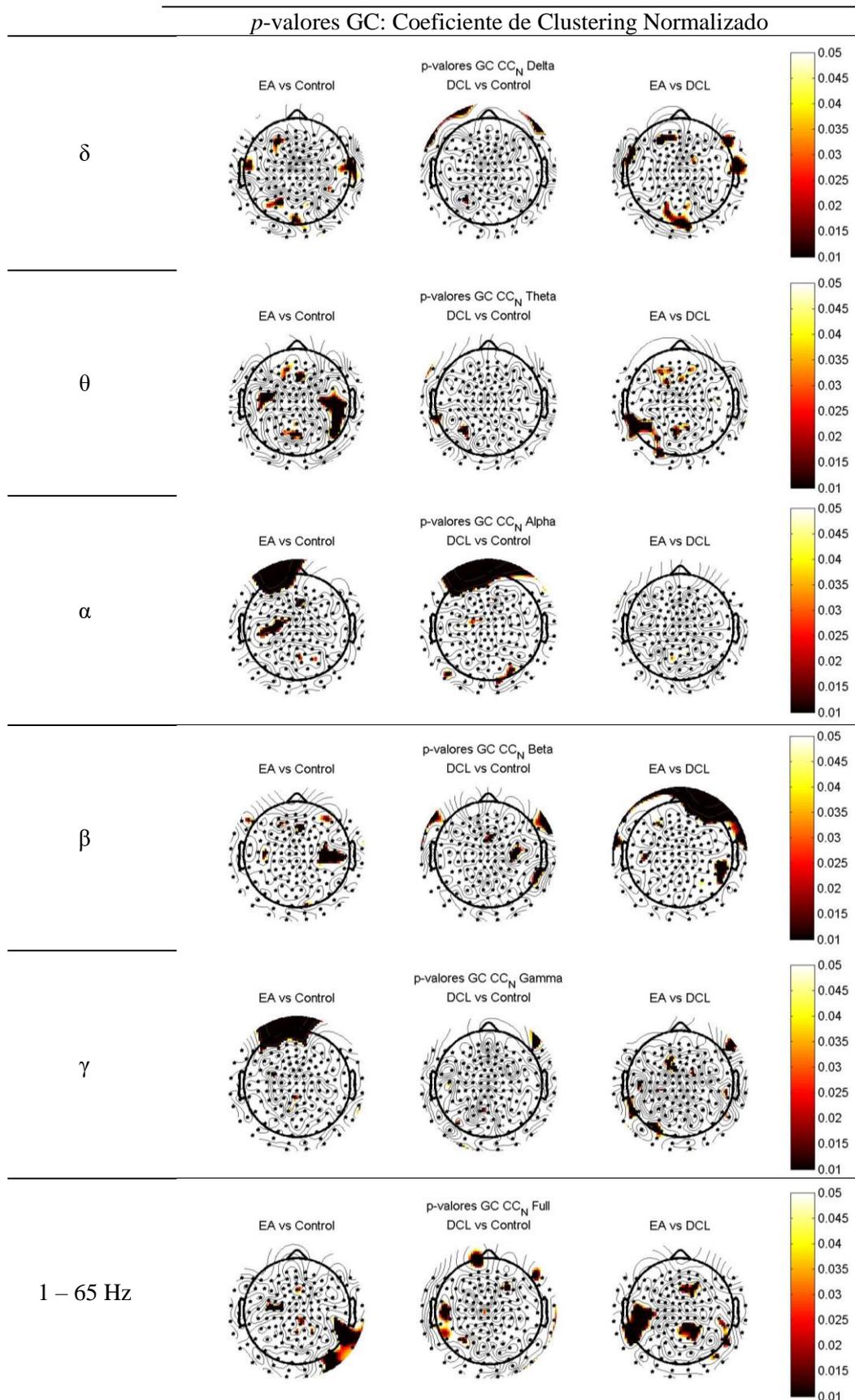


Figura 58. Distribución espacial de los *p*-valores de Coeficiente de clustering Normalizado en base a la medida de GC obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

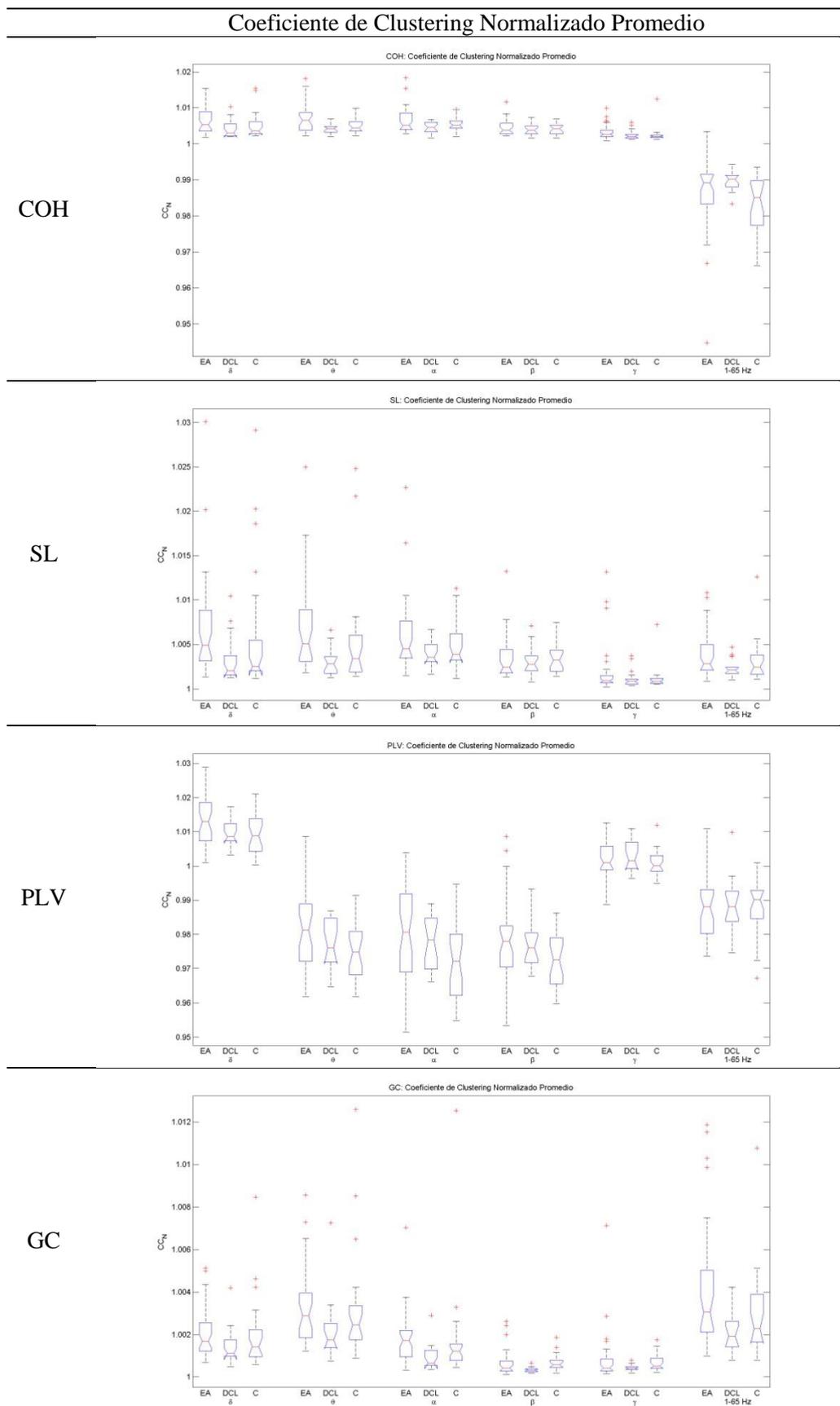


Figura 59. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

		Coeficiente de Clustering Normalizado Promedio		
		EA	DCL	Control
COH	δ	1.0164 \pm 0.0158	1.0069 \pm 0.0064	1.0108 \pm 0.0132
	θ	1.0104 \pm 0.0190	1.0010 \pm 0.0108	1.0028 \pm 0.0078
	α	1.0142 \pm 0.0165	1.0017 \pm 0.0088	1.0039 \pm 0.0108
	β	1.0064 \pm 0.0127	0.9981 \pm 0.0113	0.9974 \pm 0.0083
	γ	1.0036 \pm 0.0085	1.0040 \pm 0.0049	1.0031 \pm 0.0054
	1-65	0.9907 \pm 0.0125	0.9902 \pm 0.0092	0.9845 \pm 0.0099
SL	δ	1.0116 \pm 0.0163	1.0036 \pm 0.0084	1.0051 \pm 0.0182
	θ	1.0050 \pm 0.0197	0.9971 \pm 0.0090	0.9968 \pm 0.0134
	α	1.0079 \pm 0.0144	0.9971 \pm 0.0080	0.9978 \pm 0.0107
	β	1.0019 \pm 0.0095	0.9950 \pm 0.0097	0.9917 \pm 0.0092
	γ	1.0018 \pm 0.0063	0.9988 \pm 0.0053	1.0000 \pm 0.0062
	1-65	1.0047 \pm 0.0140	0.9985 \pm 0.0087	0.9996 \pm 0.0109
PLV	δ	1.0265 \pm 0.0222	1.0147 \pm 0.0153	1.0187 \pm 0.0291
	θ	0.9883 \pm 0.0259	0.9774 \pm 0.0131	0.9831 \pm 0.0136
	α	0.9878 \pm 0.0230	0.9844 \pm 0.0178	0.9751 \pm 0.0168
	β	0.9854 \pm 0.0250	0.9759 \pm 0.0187	0.9706 \pm 0.0158
	γ	1.0045 \pm 0.0135	1.0090 \pm 0.0137	1.0048 \pm 0.0098
	1-65	0.9991 \pm 0.0233	0.9868 \pm 0.0174	0.9854 \pm 0.0120
GC	δ	1.0030 \pm 0.0075	1.0009 \pm 0.0050	1.0013 \pm 0.0057
	θ	0.9982 \pm 0.0093	0.9987 \pm 0.0073	0.9990 \pm 0.0070
	α	1.0014 \pm 0.0082	1.0004 \pm 0.0029	0.9999 \pm 0.0059
	β	1.0000 \pm 0.0021	1.0004 \pm 0.0021	1.0004 \pm 0.0032
	γ	1.0012 \pm 0.0063	0.9995 \pm 0.0028	1.0011 \pm 0.0030
	1-65	1.0014 \pm 0.0123	0.9995 \pm 0.0030	1.0007 \pm 0.0072

Tabla 21. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

7.5. Efecto de la umbralización

Este análisis de la influencia de la umbralización de los parámetros de red se ha llevado a cabo para todas las medidas de conectividad. Se ha estudiado la tendencia que sigue cada grupo mediante sus valores promedio, para un total de 50 umbrales diferentes, tomados estos de forma equidistante entre el máximo y el mínimo valor obtenido para cada medida de conectividad en cada banda. Es decir, se analiza cómo afecta a los resultados el umbral elegido para binarizar.

7.5.1. Medidas básicas

7.5.1.1. Grado del nodo

En las Figura 61, Figura 62, Figura 63 y Figura 64 se puede ver el efecto de la umbralización en el grado del nodo promedio para la COH, la SL, el PLV y la GC, respectivamente.

Para la mayoría de las medidas de conectividad y las bandas, el grado del nodo sigue la misma tendencia entre los grupos. Los sujetos con EA han obtenido un valor más alto de grado del nodo promedio para todos los umbrales mientras que tanto los pacientes con DCL como los sujetos de control han obtenido valores inferiores. En cuanto a las diferencias entre los grupos, la mayoría de p -valores significativos se han obtenido para las bandas delta y theta.

7.5.1.2. Longitud de camino más corto

En las Figura 65, Figura 66, Figura 67 y Figura 68 se puede ver el efecto de la umbralización en la longitud de camino más corto para la COH, la SL, el PLV y la GC, respectivamente.

Lo más destacado es el cambio que realiza el parámetro en torno a un umbral, donde pasa de valores del parámetro mayores para los sujetos de control a valores menos en comparación con los otros grupos. Este umbral depende de la medida de conectividad y se sitúa aproximadamente entorno a 0.75 para la COH, 0.25 para la SL, 0.8 para el PLV y 0.1 para la GC.

En cuanto a los p -valores obtenidos en función del umbral, podemos ver que para la mayoría de los umbrales se obtienen p -valores significativos independientemente del umbral para todas las bandas.

7.5.2. Medidas de integración

7.5.2.1. Eficiencia global

El efecto de la umbralización en la eficiencia global para la COH, la SL, el PLV y la GC está representado en las Figura 69, Figura 70, Figura 71 y Figura 72, respectivamente.

Para la mayoría de las medidas de conectividad y las bandas, la eficiencia global sigue la misma tendencia entre los grupos. Los sujetos con EA han obtenido un valor más alto de grado del nodo promedio para todos los umbrales mientras que tanto los pacientes con DCL como los sujetos de control han obtenido valores inferiores.

En las bandas de frecuencia más bajas se han obtenido la mayoría de p -valores significativos.

7.5.3. Medidas de segregación

7.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento

En las Figura 73, Figura 74, Figura 75 y Figura 76 se puede ver el efecto de la umbralización en el coeficiente de agrupamiento promedio para la COH, la SL, el PLV y la GC respectivamente.

El coeficiente de agrupamiento promedio sigue la misma tendencia entre los grupos para la mayoría de las medidas de conectividad y las bandas. Los sujetos con EA han obtenido un valor más alto de grado del nodo promedio para todos los umbrales mientras que tanto los pacientes con DCL como los sujetos de control han obtenido valores inferiores.

En cuanto a las diferencias entre los grupos, la mayoría de p -valores significativos se han obtenido para las bandas de frecuencia más bajas.

		p -valores Coeficiente de Clustering Normalizado Promedio								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC	p -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0247	0.6613	0.6282	0.2016	0.5909	0.5256	0.0015	0.7222	0.6821
	θ	0.0937	0.6613	0.6474	0.3337	0.6364	0.5256	0.0150	0.6852	0.6682
	α	0.4202	0.7097	0.7073	0.1357	0.5909	0.5662	0.0297	0.7407	0.7562
	β	0.9148	0.6935	0.7297	0.5115	0.6364	0.5021	0.6010	0.7407	0.7006
	γ	0.0085	0.5806	0.5524	0.8392	0.6364	0.5534	0.0575	0.6667	0.5772
	1-65	0.0831	0.6613	0.6720	0.0058	0.6591	0.6474	0.2224	0.6667	0.5309
SL	δ	0.0189	0.6613	0.6378	0.1699	0.5909	0.5171	$3.8434 \cdot 10^{-4}$	0.6852	0.6744
	θ	0.0532	0.6613	0.6047	0.1179	0.5909	0.5064	$9.2610 \cdot 10^{-4}$	0.7037	0.6049
	α	0.3803	0.7097	0.7051	0.3836	0.5909	0.5214	0.0465	0.7222	0.7485
	β	0.4369	0.7581	0.7788	0.8392	0.7045	0.6303	0.6398	0.7407	0.6744
	γ	0.3215	0.5968	0.5256	0.7473	0.6136	0.5919	0.3173	0.6852	0.6250
	1-65	0.2392	0.6613	0.6752	0.2280	0.5909	0.5256	0.0136	0.7222	0.6852
PLV	δ	0.1183	0.6774	0.6474	0.8021	0.5909	0.5000	0.0600	0.7593	0.6775
	θ	0.0220	0.5806	0.5256	0.4666	0.5909	0.5791	0.1396	0.6852	0.6142
	α	0.0341	0.6774	0.6806	0.0577	0.6591	0.6731	0.6398	0.6667	0.5370
	β	0.0757	0.6452	0.6464	0.0462	0.6136	0.6065	0.9488	0.6852	0.6065
	γ	0.4285	0.5806	0.5395	0.2280	0.6591	0.5748	0.5148	0.6667	0.6096
	1-65	0.3726	0.6613	0.6880	0.7837	0.6364	0.5363	0.5757	0.7037	0.6821
GC	δ	0.2628	0.6290	0.5887	0.3457	0.5909	0.5342	0.0203	0.6667	0.6034
	θ	0.6327	0.5806	0.5684	0.0462	0.6136	0.5660	0.0089	0.6667	0.5432
	α	0.1150	0.6129	0.5812	0.0090	0.5909	0.5513	$2.3410 \cdot 10^{-4}$	0.6667	0.5664
	β	0.1918	0.5968	0.5406	$7.3103 \cdot 10^{-4}$	0.5909	0.5128	0.0862	0.6852	0.5278
	γ	0.1686	0.5806	0.5310	0.0199	0.5909	0.6111	0.7068	0.6852	0.5864
	1-65	0.0856	0.5968	0.5267	0.2280	0.5909	0.5641	0.0072	0.6667	0.5664

Tabla 22. Valores de p -valores, precisión y AROC para el Coeficiente de clustering Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

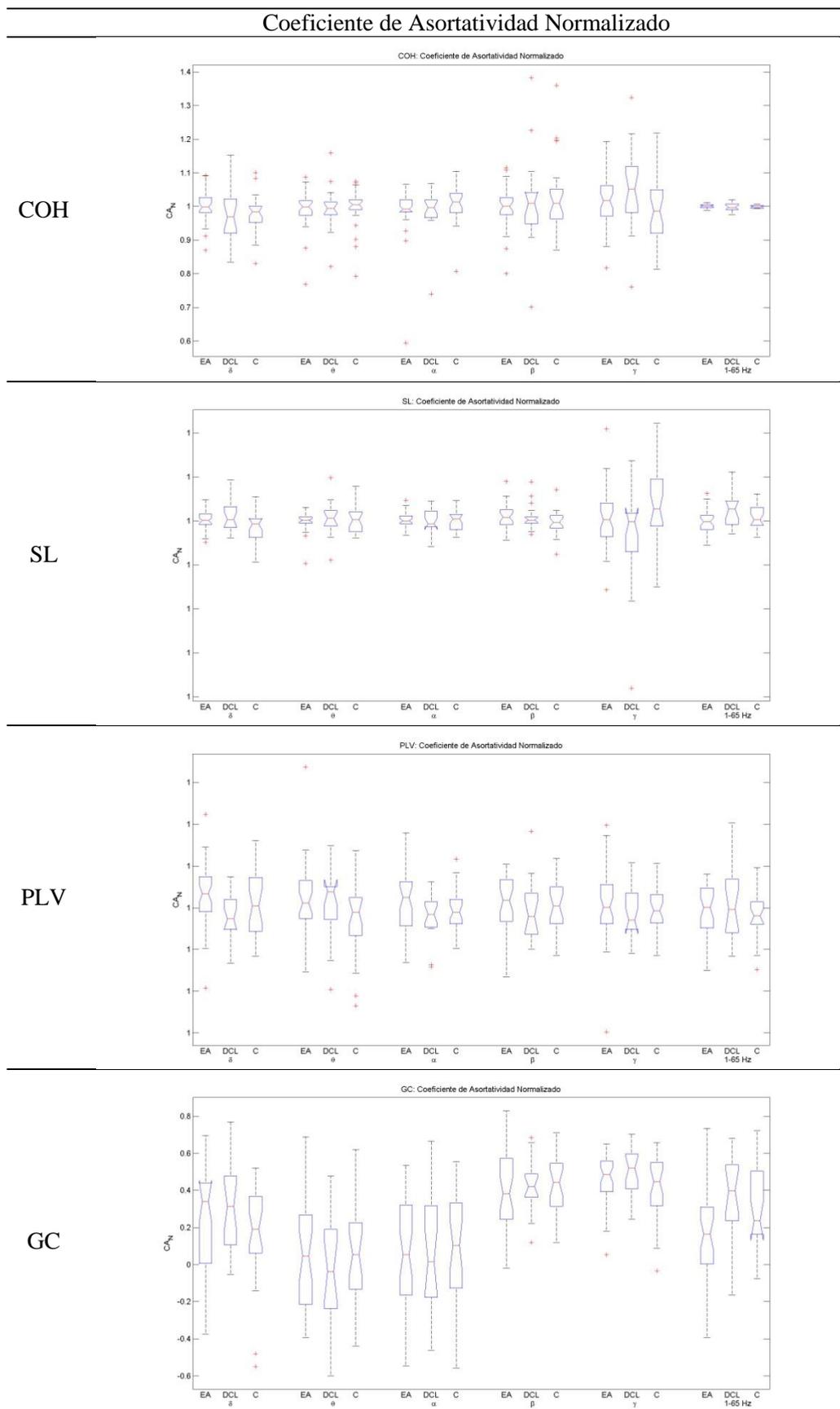


Figura 60. Diagramas de cajas y bigotes para el Coeficiente de asortatividad Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

		Coeficiente de Asortatividad Normalizado		
		EA	DCL	Control
COH	δ	1.0003 ± 0.0466	0.9663 ± 0.0845	0.9778 ± 0.0572
	θ	0.9947 ± 0.0569	0.9946 ± 0.0674	0.9950 ± 0.0603
	α	0.9873 ± 0.0756	0.9870 ± 0.0700	1.0063 ± 0.0588
	β	0.9979 ± 0.0617	1.0164 ± 0.1377	1.0315 ± 0.1047
	γ	1.0169 ± 0.0837	1.0530 ± 0.1275	0.9961 ± 0.1005
	1-65	1.0005 ± 0.0060	0.9980 ± 0.0102	0.9995 ± 0.0041
SL	δ	$1.0000 \pm 1.1050 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.8274 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.7281 \cdot 10^{-10}$
	θ	$1.0000 \pm 1.0583 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.9769 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.4750 \cdot 10^{-10}$
	α	$1.0000 \pm 9.0104 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 1.3202 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.1251 \cdot 10^{-10}$
	β	$1.0000 \pm 1.4464 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.4474 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.3288 \cdot 10^{-10}$
	γ	$1.0000 \pm 3.2452 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 5.7523 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 4.0126 \cdot 10^{-10}$
	1-65	$1.0000 \pm 1.3170 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.7251 \cdot 10^{-10}$	$1.0000 \pm 1.2729 \cdot 10^{-10}$
PLV	δ	$1.0000 \pm 7.9512 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.4889 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 7.8233 \cdot 10^{-11}$
	θ	$1.0000 \pm 8.8810 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 9.2390 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 8.7394 \cdot 10^{-11}$
	α	$1.0000 \pm 7.3509 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.3652 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.3495 \cdot 10^{-11}$
	β	$1.0000 \pm 6.6806 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 7.3045 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 6.5563 \cdot 10^{-11}$
	γ	$1.0000 \pm 8.6614 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.4169 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.1651 \cdot 10^{-11}$
	1-65	$1.0000 \pm 6.3085 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 8.6462 \cdot 10^{-11}$	$1.0000 \pm 5.8690 \cdot 10^{-11}$
GC	δ	0.2345 ± 0.3003	0.3062 ± 0.2222	0.1604 ± 0.2600
	θ	0.0479 ± 0.2743	-0.0268 ± 0.2737	0.0607 ± 0.2650
	α	0.0662 ± 0.3230	0.0525 ± 0.3555	0.0895 ± 0.3015
	β	0.3869 ± 0.1966	0.4269 ± 0.1372	0.4216 ± 0.1574
	γ	0.4561 ± 0.1408	0.5040 ± 0.1356	0.4129 ± 0.1676
	1-65	0.1663 ± 0.2751	0.3663 ± 0.2196	0.3064 ± 0.2349

Tabla 23. Valores medios (media \pm desviación estándar) para el Coeficiente de asortatividad Normalizado promedio en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en los pacientes con Alzheimer (EA), Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en los sujetos de control.

7.5.4. Medidas de resistencia o capacidad de adaptación

7.5.4.1. Coeficiente de asortatividad

El efecto de la umbralización en el coeficiente de asortatividad no se ha representado en esta memoria por no ser significativos. Los valores de coeficiente de asortatividad en promedio para todos los umbrales son prácticamente idénticos para todos los grupos, salvo pequeñas diferencias a medida que el umbral se hace muy grande. Además, en cuanto a los p -valores, el coeficiente de asortatividad no muestra diferencias significativas entre los grupos para ninguna banda independientemente de la medida de conectividad empleada.

		<i>p</i> -valores Coeficiente de Asortatividad Normalizado								
		EA vs Control			DCL vs Control			EA vs DCL		
		<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC	<i>p</i> -valor	Prec	AROC
COH	δ	0.0668	0.6452	0.6378	0.6416	0.6136	0.5427	0.1044	0.7407	0.6373
	θ	0.5226	0.5968	0.5481	0.3581	0.6136	0.5833	0.7761	0.6667	0.5247
	α	0.2172	0.6129	0.5929	0.3581	0.5909	0.5833	0.7621	0.7037	0.5262
	β	0.6026	0.5968	0.5395	0.8392	0.6136	0.5192	0.7761	0.6852	0.5247
	γ	0.2689	0.6452	0.5833	0.0715	0.6818	0.6624	0.2155	0.6852	0.6049
	1-65	0.2568	0.6129	0.5855	0.5587	0.7045	0.5534	0.3263	0.7037	0.5833
SL	δ	0.0407	0.6774	0.6538	0.0610	0.7045	0.6688	0.7343	0.6852	0.5293
	θ	0.6739	0.6452	0.5321	0.8767	0.6136	0.5150	0.6010	0.6852	0.5448
	α	0.9602	0.6452	0.5043	0.7114	0.6136	0.5342	0.4355	0.6852	0.5664
	β	0.0689	0.6290	0.6368	0.3836	0.6364	0.5791	0.6268	0.6667	0.5417
	γ	0.1600	0.5806	0.6058	0.0753	0.5909	0.6603	0.2999	0.7222	0.5880
	1-65	0.1731	0.5806	0.6026	0.1124	0.6818	0.6432	0.0089	0.6667	0.7207
PLV	δ	0.1776	0.6290	0.6015	0.2774	0.5909	0.5983	0.0136	0.7407	0.7083
	θ	0.1024	0.6290	0.6229	0.1357	0.7045	0.6346	0.7621	0.6852	0.5262
	α	0.3285	0.6613	0.5737	0.7114	0.5909	0.5342	0.0829	0.7037	0.6466
	β	0.6843	0.5968	0.5310	0.6078	0.6136	0.5470	0.2999	0.6852	0.5880
	γ	0.4713	0.5806	0.5545	0.4379	0.6136	0.5705	0.1774	0.6667	0.6142
	1-65	0.5071	0.6129	0.5502	0.4813	0.6591	0.5641	0.9342	0.6667	0.5077
GC	δ	0.1918	0.6613	0.5983	0.0924	0.6818	0.6517	0.5883	0.6667	0.5463
	θ	0.8473	0.5968	0.5150	0.2774	0.5909	0.5983	0.3263	0.6852	0.5833
	α	0.8585	0.5968	0.5139	0.6078	0.6364	0.5470	0.8761	0.6667	0.5139
	β	0.5349	0.5806	0.5470	1.0000	0.6136	0.5000	0.3834	0.6667	0.5741
	γ	0.3575	0.6129	0.5694	0.0835	0.7045	0.6560	0.2749	0.6667	0.5926
	1-65	0.0668	0.5806	0.6378	0.2569	0.6136	0.6026	0.0129	0.6667	0.7099

Tabla 24. Valores de *p*-valores, precisión y AROC para el Coeficiente de asortatividad Normalizado en base a las distintas medidas de conectividad para todas las bandas de estudio obtenidos en las comparativas entre los distintos grupos de estudio.

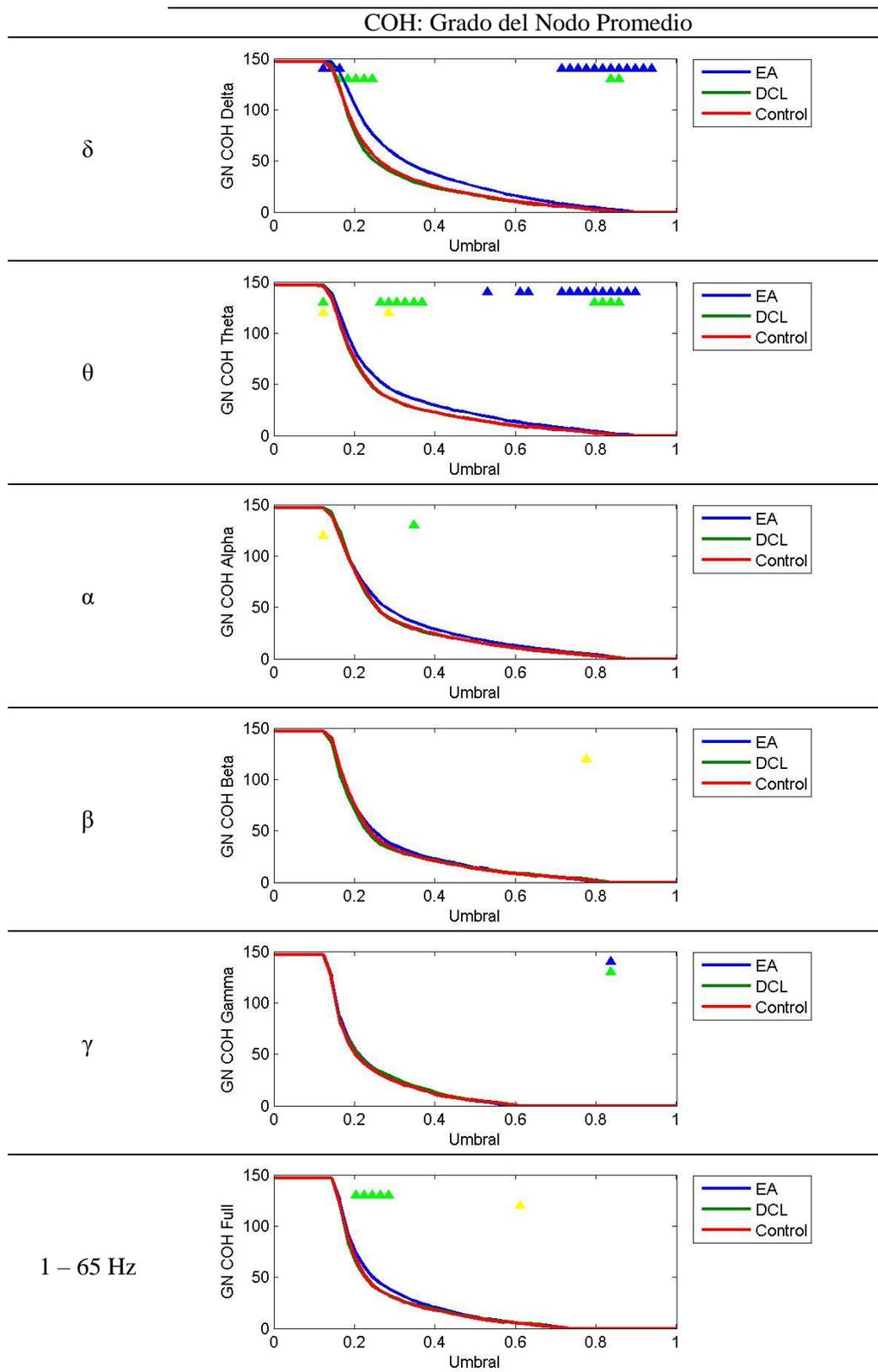


Figura 61. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

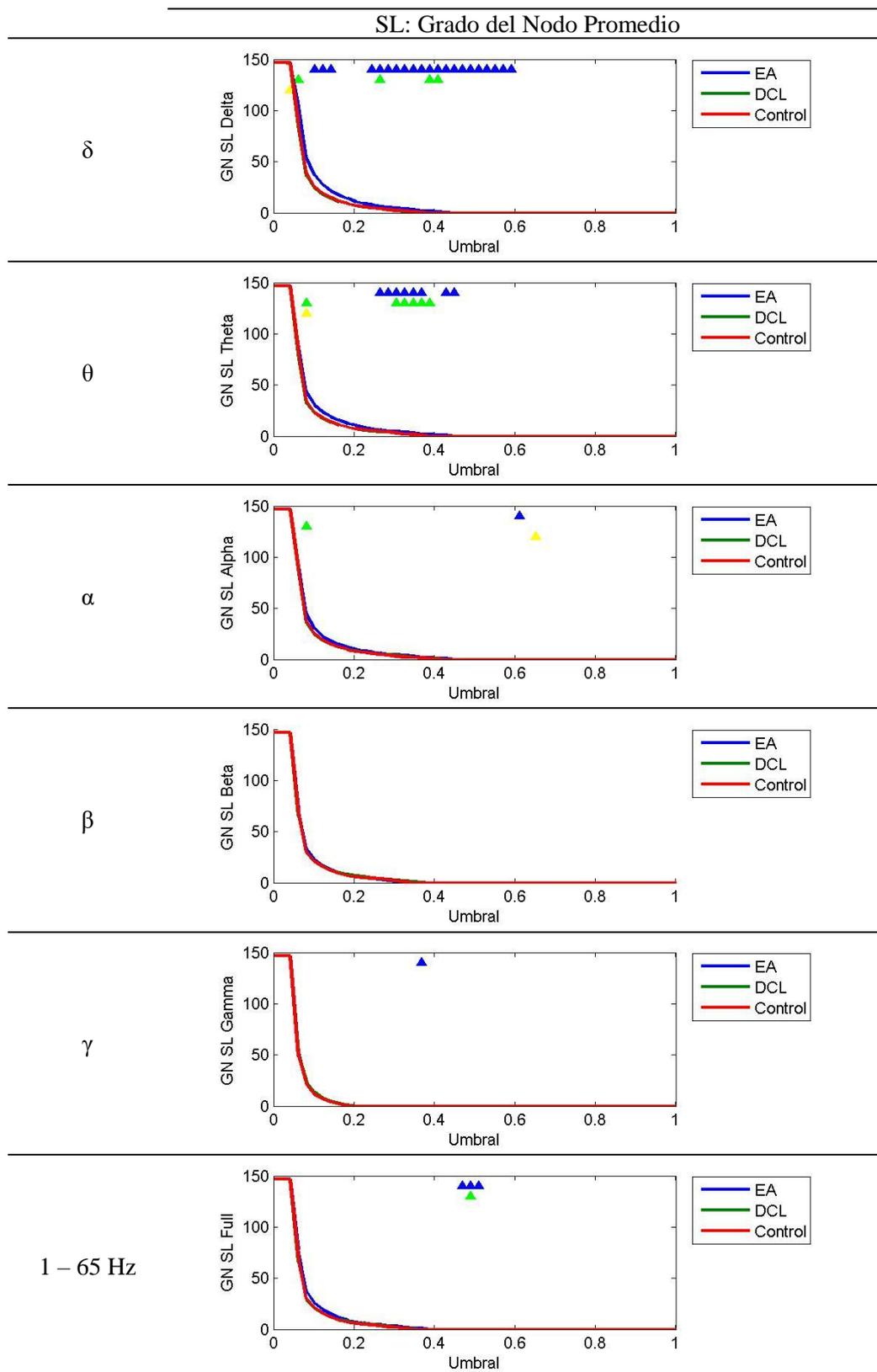


Figura 62. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

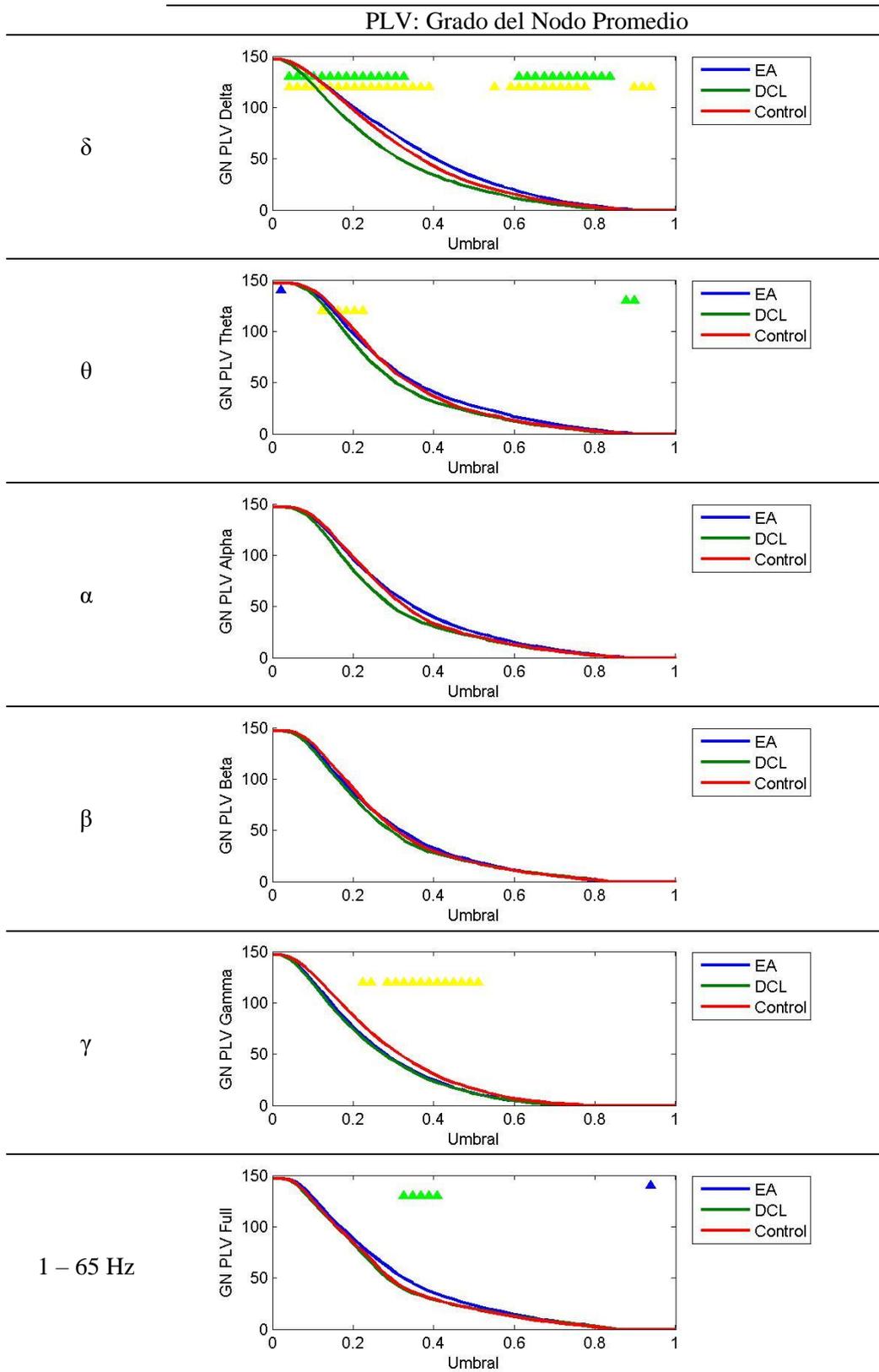


Figura 63. Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

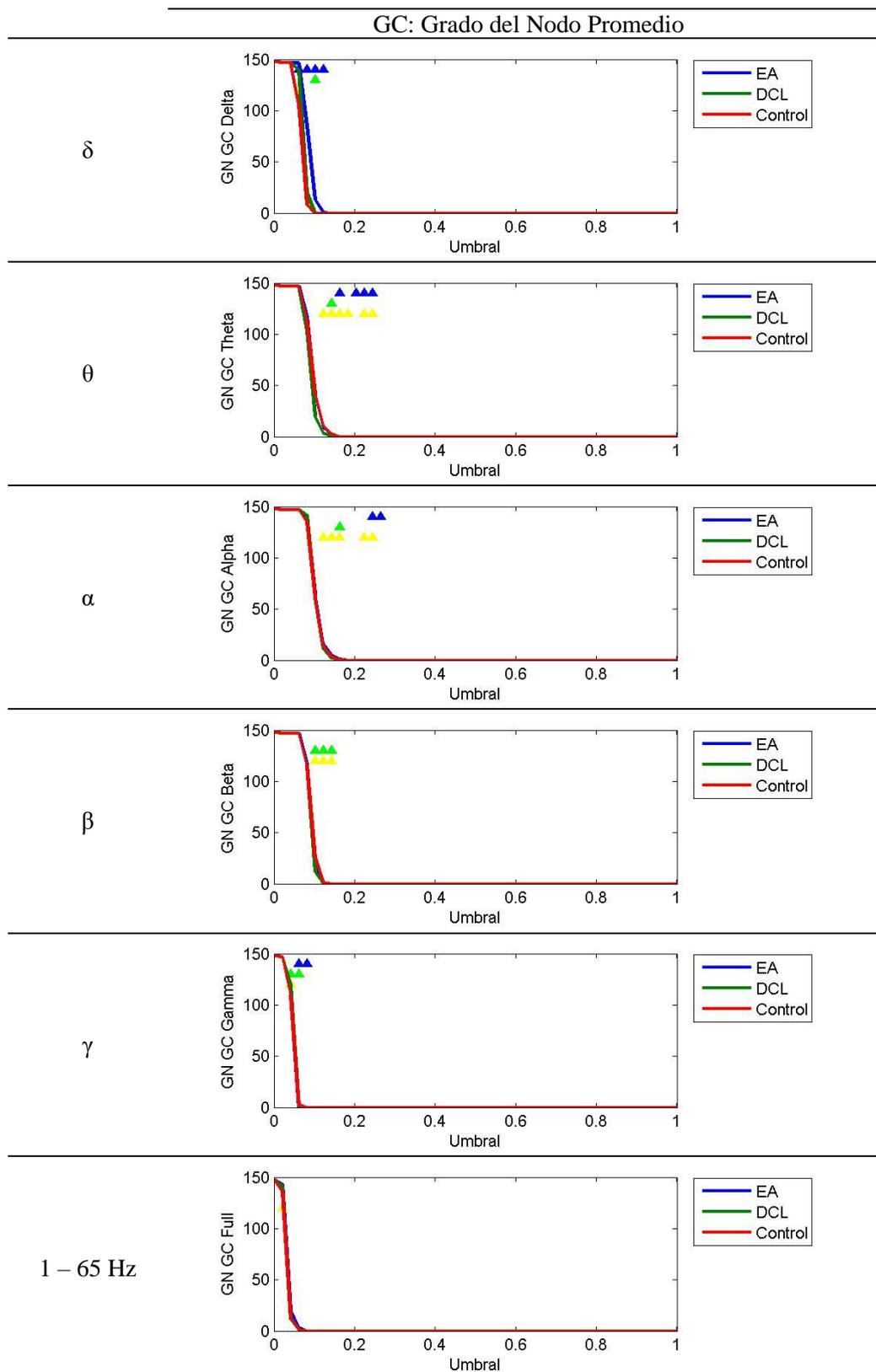


Figura 64. Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo del Grado del nodo Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

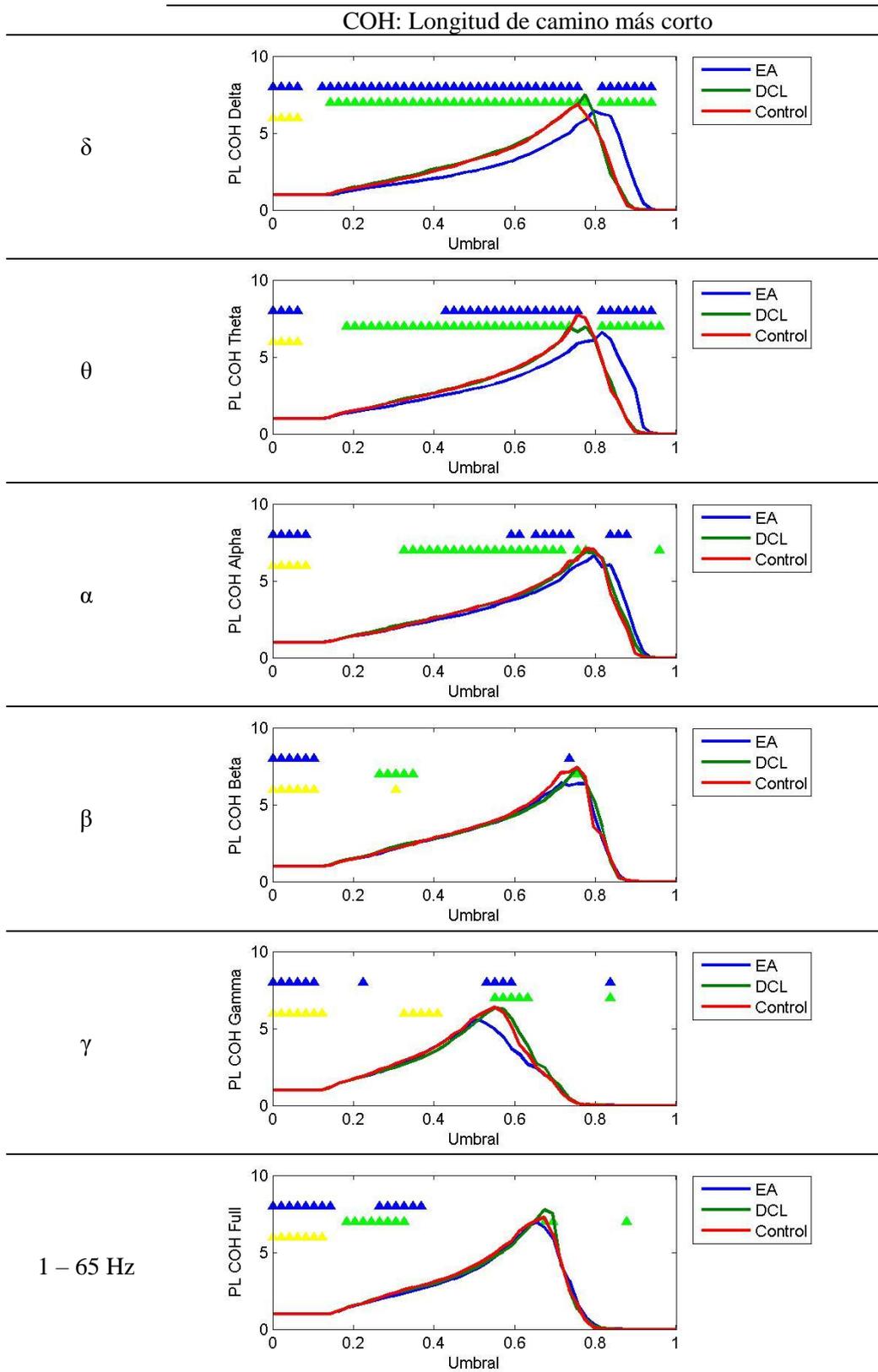


Figura 65. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

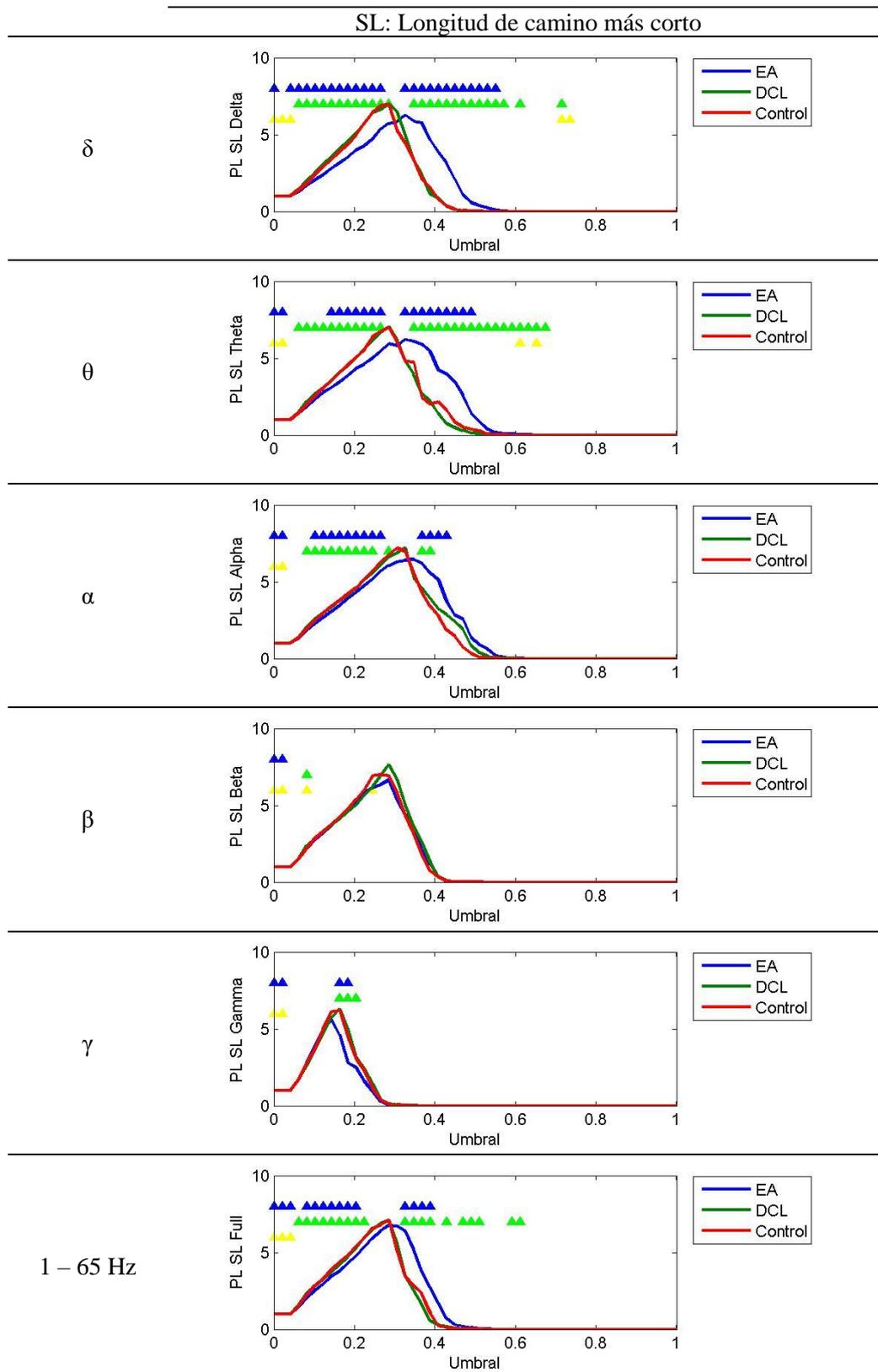


Figura 66. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

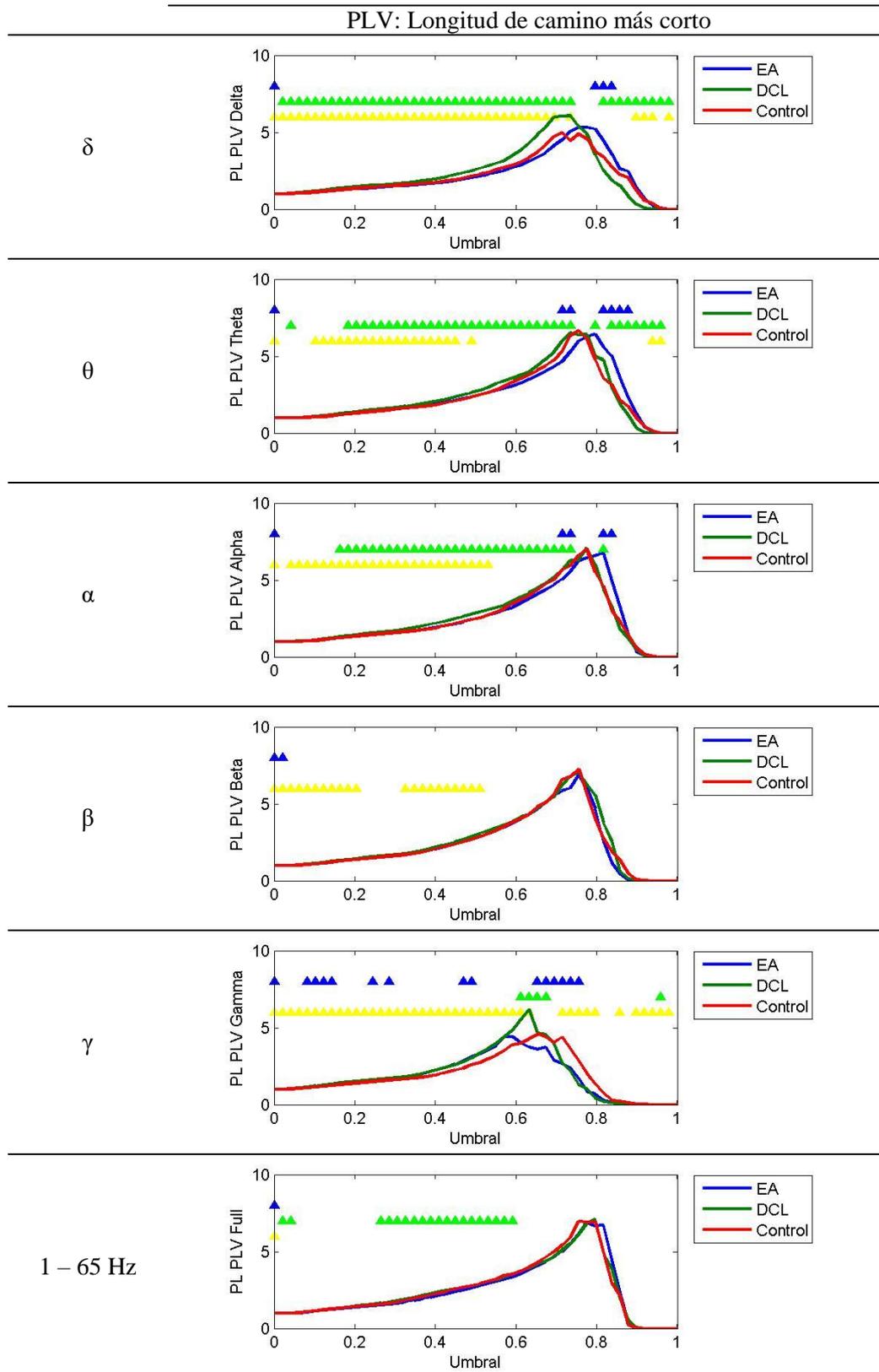


Figura 67. Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

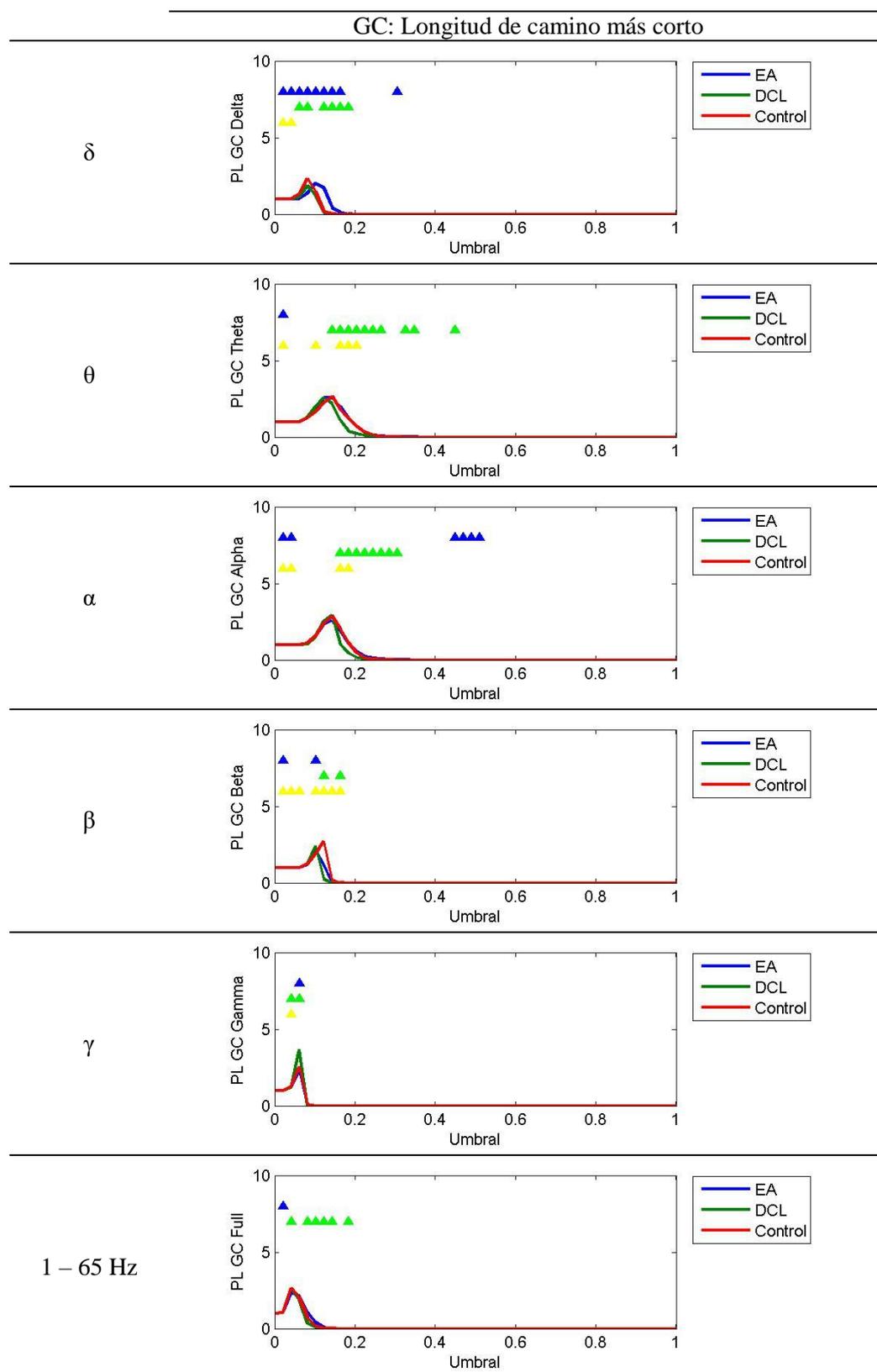


Figura 68. Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo de la Longitud de camino más corto. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

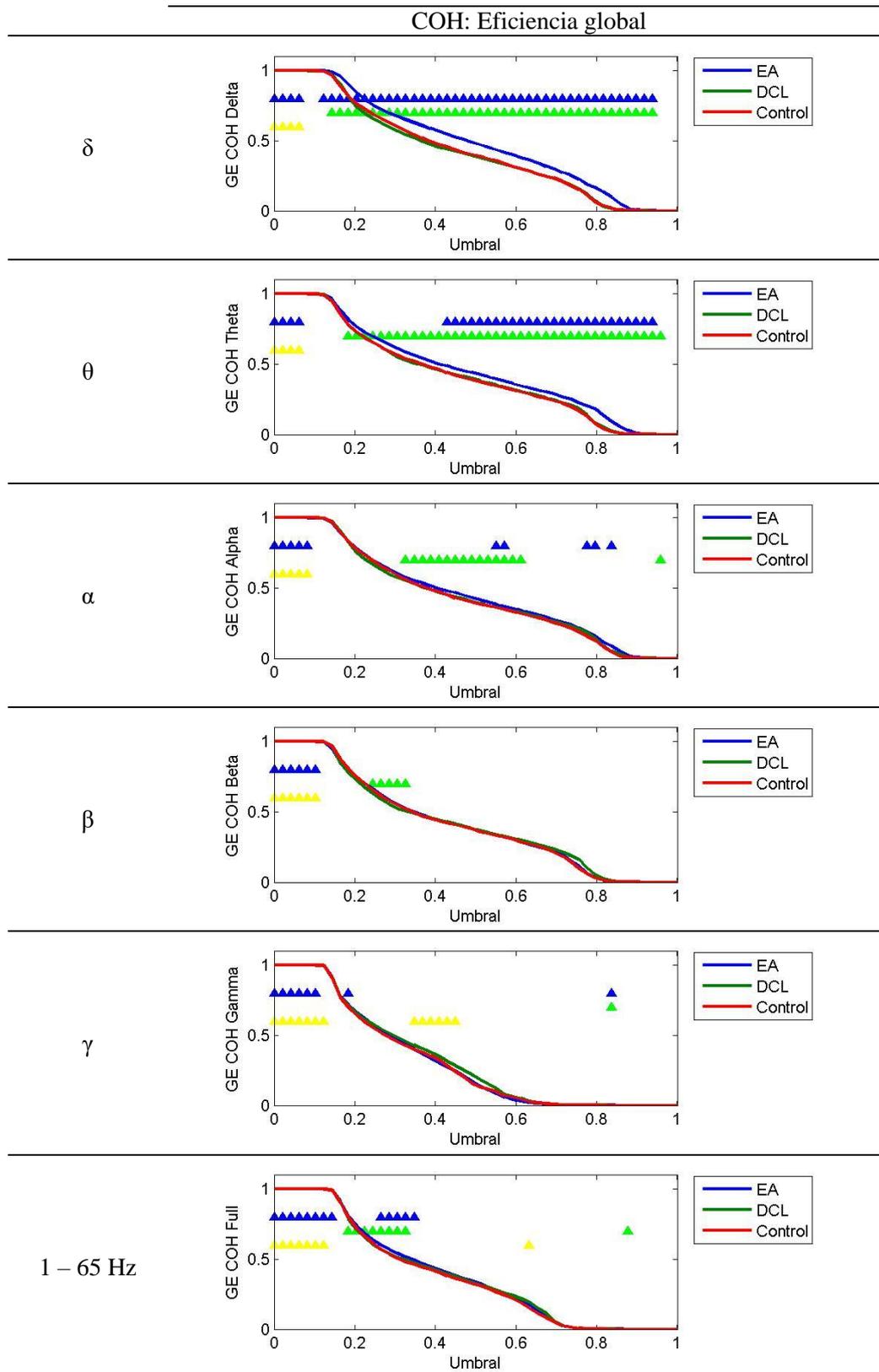


Figura 69. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

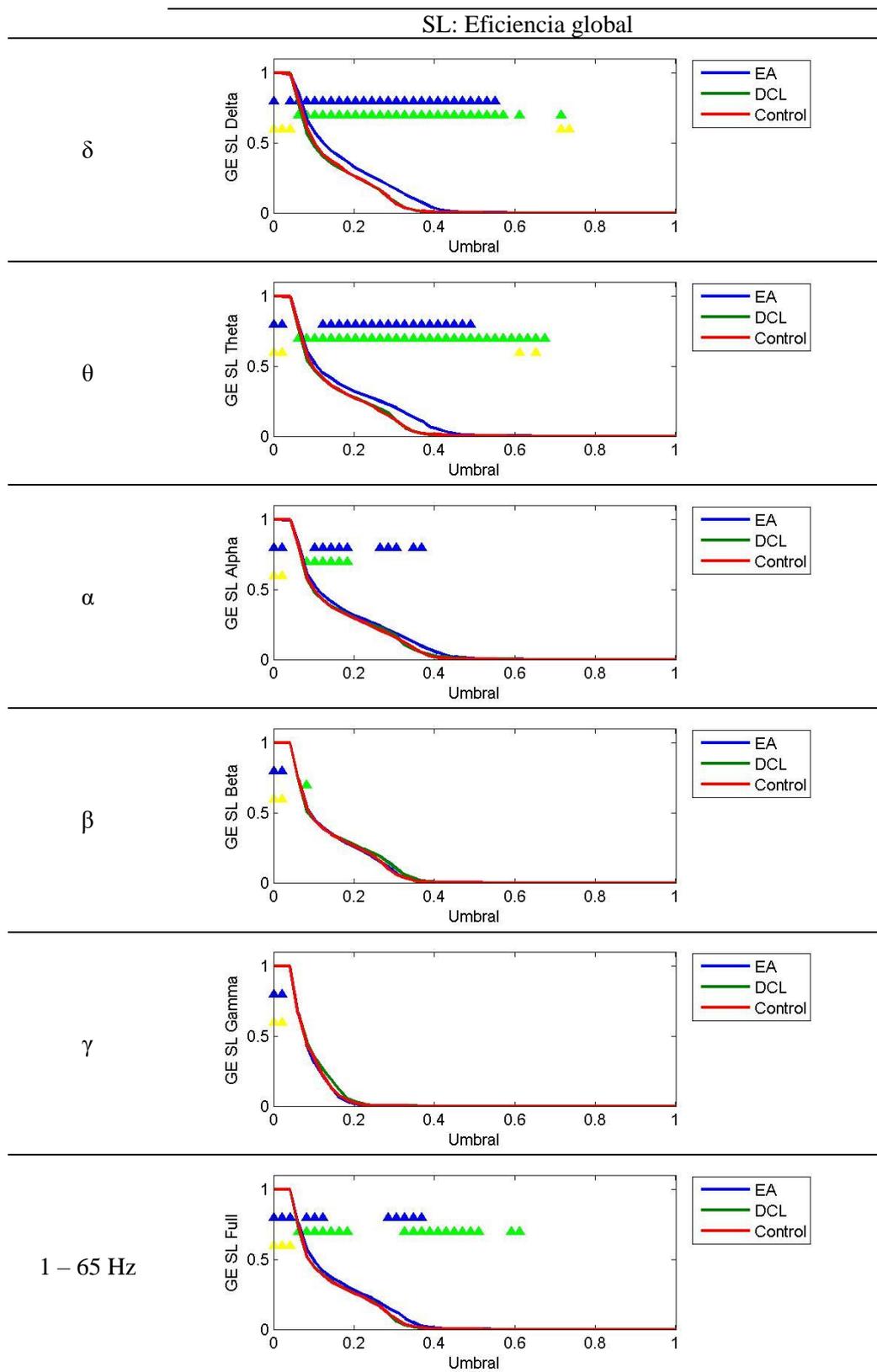


Figura 70. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

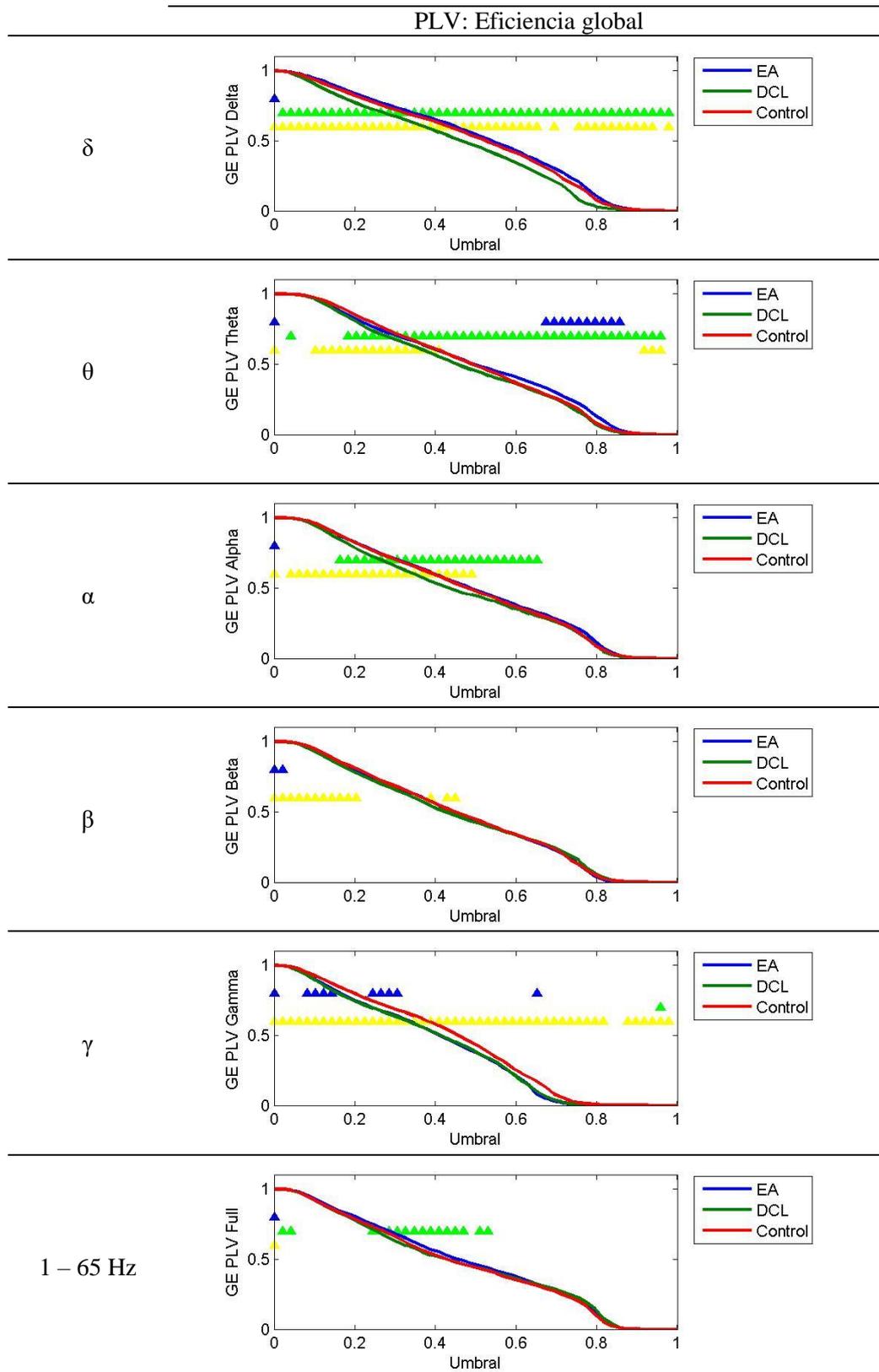


Figura 71. Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

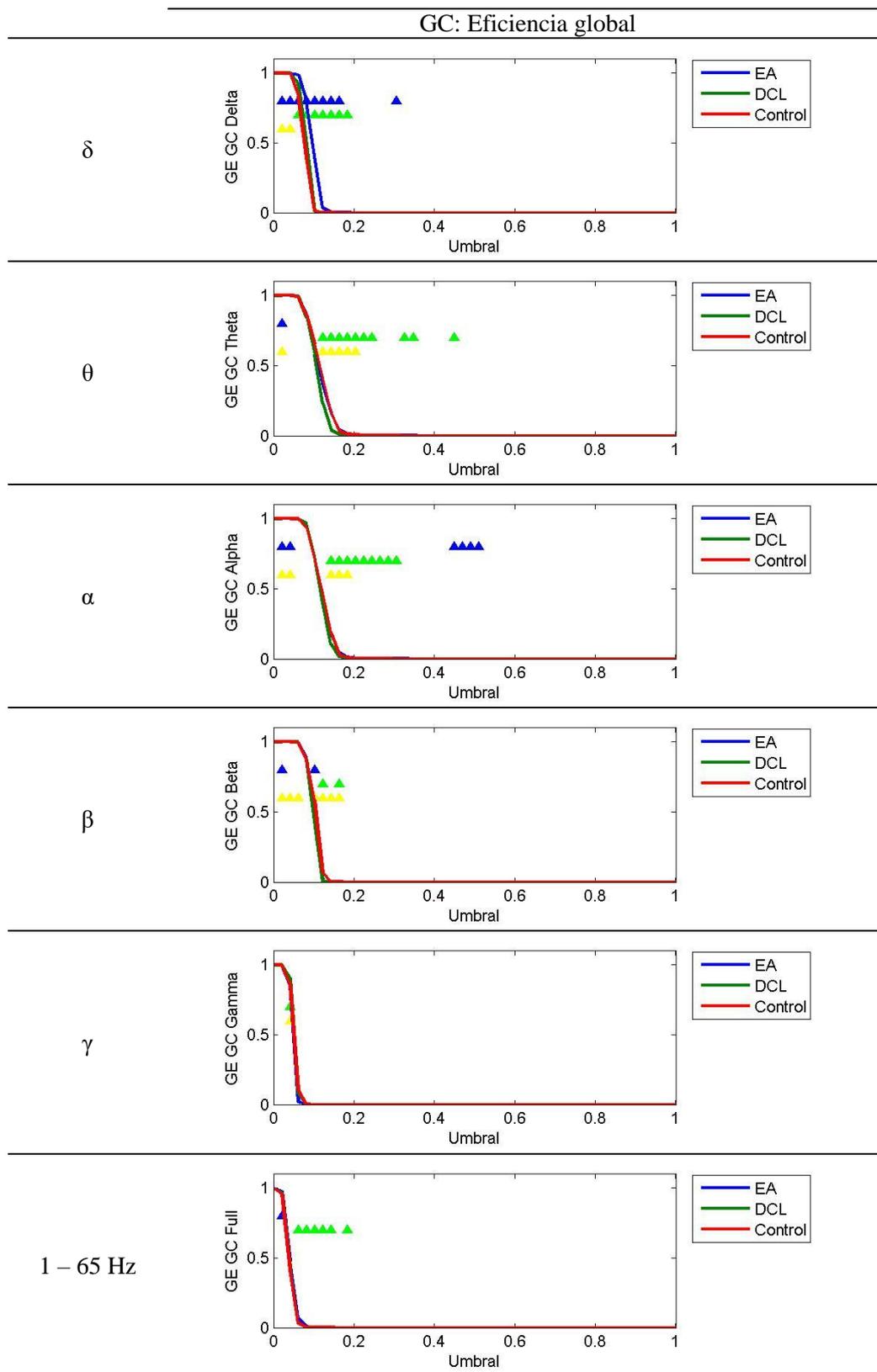


Figura 72. Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo de la Eficiencia global. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

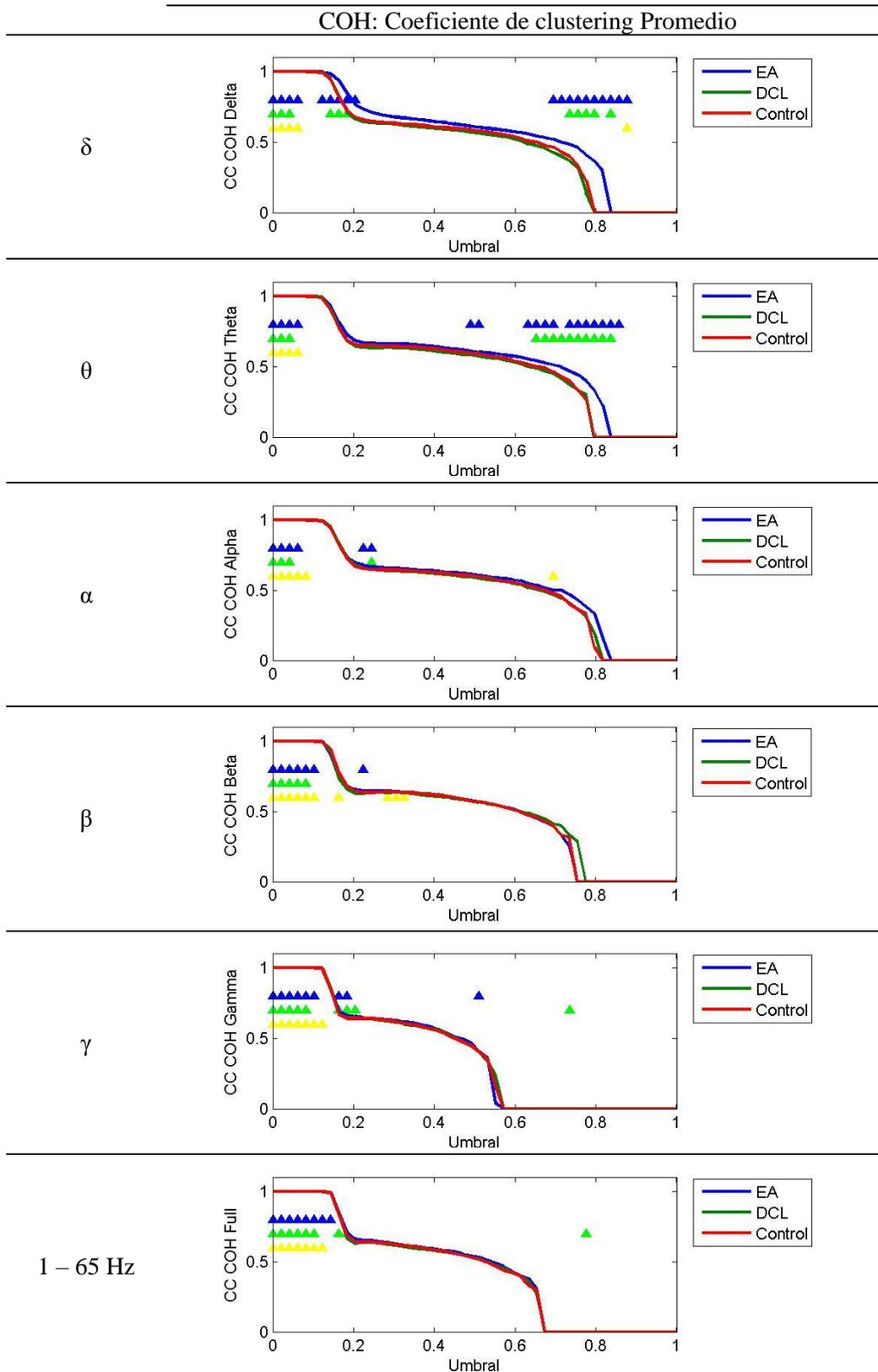


Figura 73. Influencia de la umbralización de la COH para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

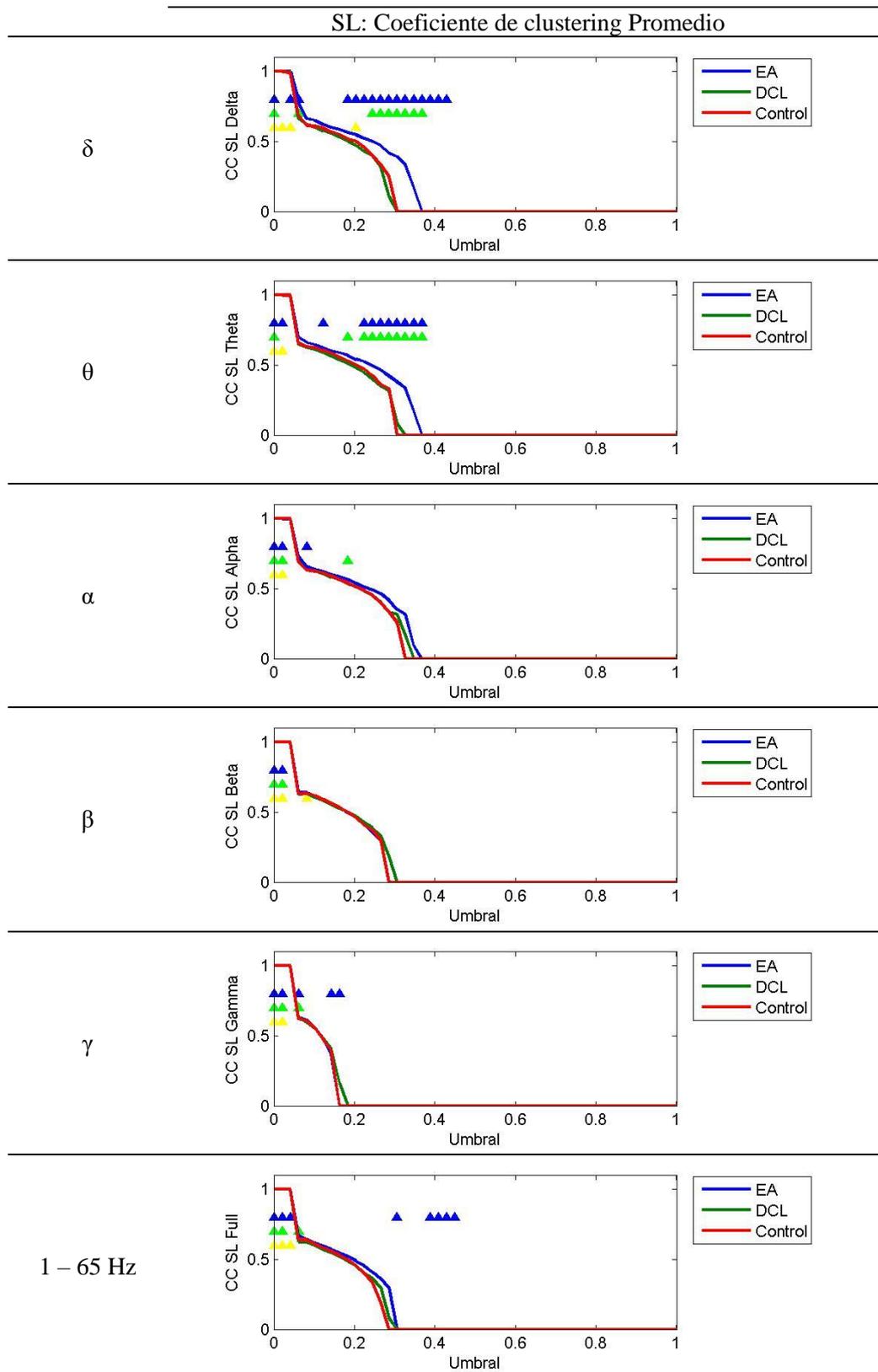


Figura 74. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

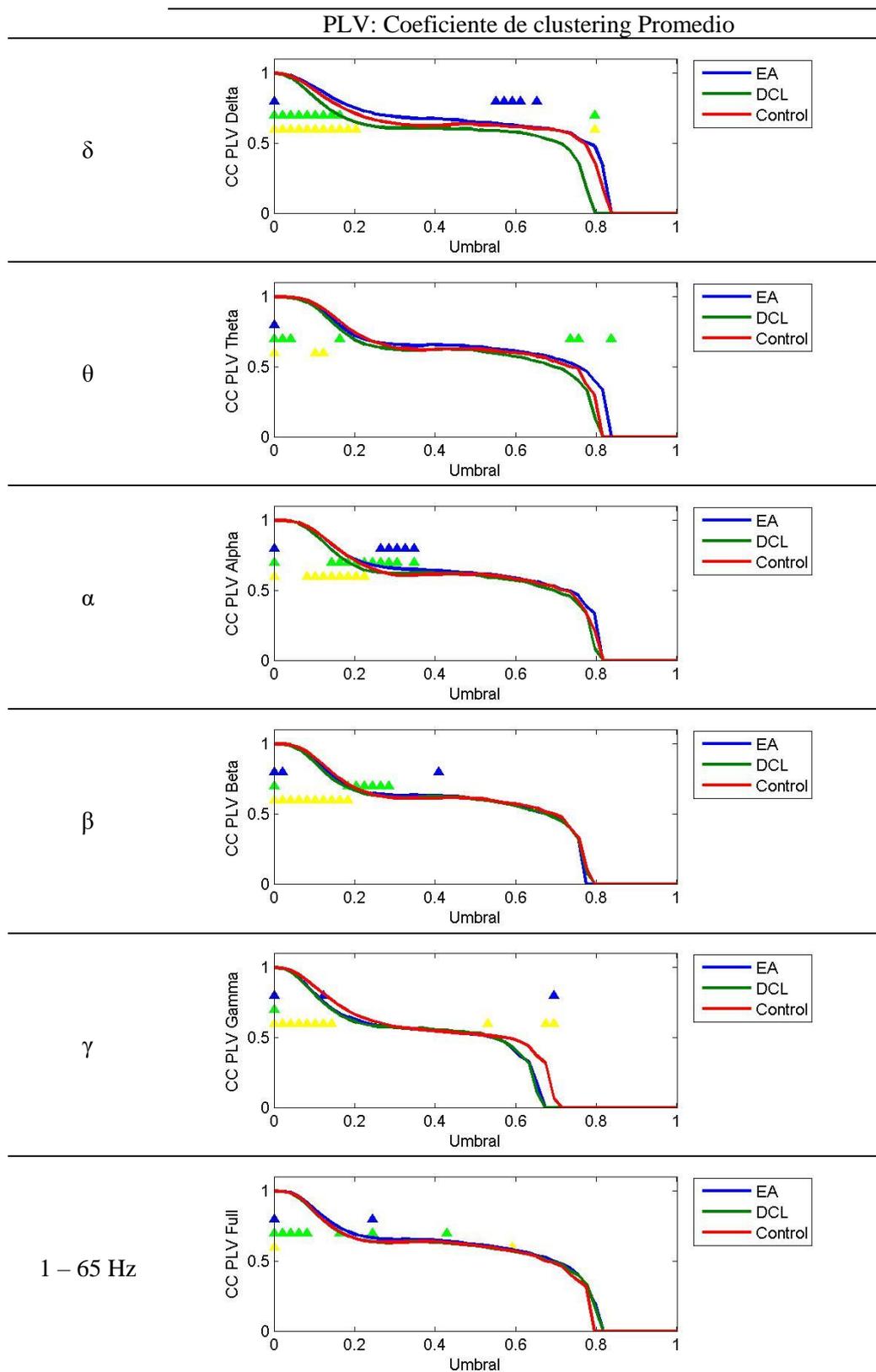


Figura 75. Influencia de la umbralización del PLV para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

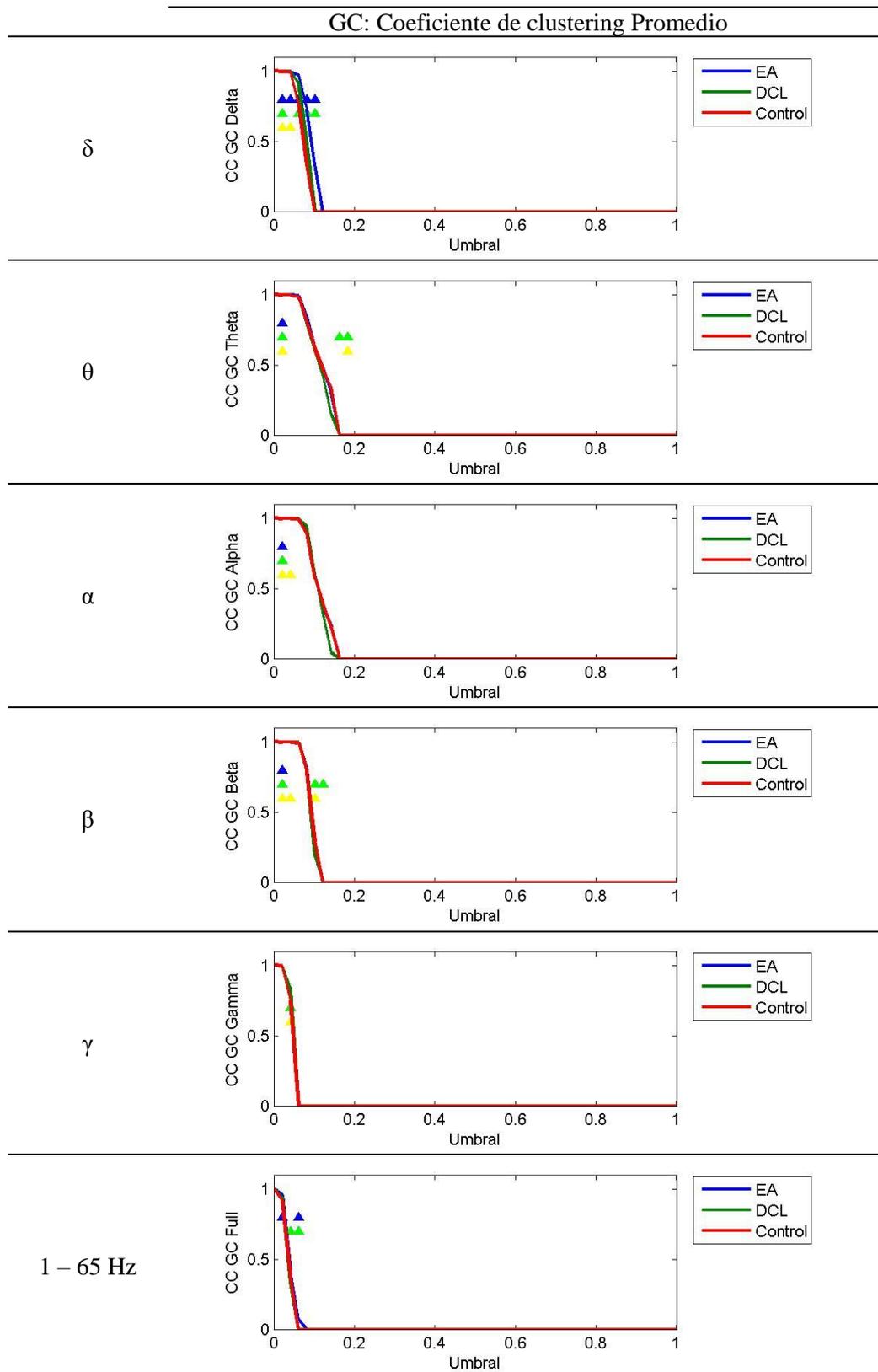


Figura 76. Influencia de la umbralización de la GC para el cálculo del Coeficiente de clustering Promedio. Se muestran valores promedio para los grupos. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo de color azul (EA frente a Control), amarillo (DCL frente a Control) y verde (EA frente a DCL).

CAPÍTULO 8

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

8.1. Introducción.....	151
8.2. Discusión	151
8.2.1. Medidas de conectividad	151
8.2.2. Parámetros de red.....	154
8.2.3. Parámetros de red normalizados.....	155
8.2.4. Influencia de la umbralización	156
8.3. Conclusiones	156
8.4. Limitaciones y líneas futuras de investigación.....	157

8.1. Introducción

La EA es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. Por otra parte, el DCL es un estado intermedio entre los cambios cognitivos del envejecimiento normal y un estadio temprano de la demencia. Por ello, en este TFM se han empleado diversos parámetros de red calculados a partir de distintas medidas de conectividad para estudiar la actividad MEG espontánea en pacientes con EA, pacientes con DCL y sujetos de control de edad avanzada. Lo que se pretende con ello es caracterizar la EA y el DCL para tratar de obtener una ayuda en el diagnóstico y ser capaces de establecer diferencias entre los grupos de estudio.

En este capítulo, se van a discutir todos los resultados obtenidos para las medidas de conectividad y los distintos parámetros de red con el fin de analizar la actividad cerebral de los pacientes con EA, con DCL y los controles. Se van a comparar todos los resultados para tratar de discernir si alguno de los parámetros nos permite distinguir los grupos de estudio o si éstos tienen una precisión diagnóstica.

Después de discutir los resultados obtenidos, se mostrarán las conclusiones más importantes a las que ha dado lugar este TFM y, para finalizar, se plantearán las limitaciones de este estudio y unas posibles líneas futuras de investigación.

8.2. Discusión

En este estudio se han utilizado un total de cinco parámetros de red (GN, PL, GE, CC y CA) calculados a partir de cuatro medidas de conectividad (COH, SL, PLV y GC) en cada una de las bandas de frecuencia en las que se ha dividido el espectro (delta, theta, alfa, beta, gamma y 1 – 65 Hz). Además, posteriormente se han normalizado los parámetros de red utilizando la subrogación y se ha estudiado la influencia que tiene la umbralización de las matrices de adyacencia en los parámetros de red.

8.2.1. Medidas de conectividad

La primera medida utilizada para estudiar el grado de sincronización o conectividad ente las señales registradas por los distintos canales MEG fue la COH. Se trata de una medida lineal normalizada, que refleja el grado de correlación entre dos series temporales (Nuñez *et al.*, 1997; 1999). La mayoría de los estudios realizados reflejan una disminución de los valores de COH con la EA en las bandas alfa y beta (Jeong, 2004; Berendse *et al.*, 2000; Dauwels *et al.*, 2009; Al-Jumeily *et al.*, 2015). Además de esto, y por tratarse de un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, cabe esperar que los valores de COH para los pacientes con DCL estén en un punto intermedio entre los pacientes con EA y los sujetos de control. Nuestros resultados difieren de estos resultados previos, ya que para la mayoría de canales se ha

obtenido un valor de COH mayor para el grupo de los pacientes de EA respecto a los otros dos grupos.

A pesar de que la COH es una buena medida de conectividad, tiene una serie de desventajas. En primer lugar, sólo captura las interacciones lineales entre los pares de señales EEG o MEG, por lo que falla a la hora de detectar dependencias no lineales. Además, no es una medida adecuada para el análisis de registros no estacionarios (Gómez, 2009).

Para solventar las limitaciones de la COH, Stam y van Dijk (2002) propusieron la SL como una nueva medida para medir la conectividad entre regiones cerebrales. La SL es un método sensible tanto a independencias lineales como no lineales. Nuestros resultados muestran unos valores de SL muy similares entre los grupos ya que hay muy pocos *p*-valores significativos en las matrices de SL para las distintas bandas. Esto no está en consonancia con los estudios previos que indican una disminución de la SL en el grupo de la EA, lo que puede deberse a las placas seniles que aparecen en el cerebro de los pacientes con EA (de la Coste & White, 1993). No obstante, otros estudios apuntan a que la sincronización puede aumentar en algunas bandas y disminuir en otras (Pijnenburg *et al.*, 2004; Stam *et al.*, 2006).

Posteriormente se han calculado los valores de PLV. No se han encontrado estudios previos utilizando esta medida, pero nuestros resultados muestran que la mayoría de valores de PLV son mayores para el grupo de pacientes con EA que para los sujetos de control y los pacientes con DCL.

Por último, se utilizó la GC para tratar de caracterizar la actividad MEG de la EA y el DCL. Los estudios previos indican una disminución de la GC tanto para los pacientes con EA (Dauwels, 2009) como para los pacientes con DCL (Dauwels, 2011) en comparación con los sujetos de control. En nuestro caso se han obtenido valores de GC mayores para el grupo de pacientes con EA que para los sujetos de control y los pacientes con DCL para la mayoría de bandas de estudio.

En resumen, la gran mayoría de estudios previos consultados (ver Tabla 25) concluyen que la EA produce una disminución de la conectividad y de la sincronización entre los canales MEG. Por su parte, el DCL también produce una disminución de la conectividad en comparación con los controles, pero en menor medida que la EA.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Babiloni <i>et al.</i> (2004)	82 pacientes con EA, 25 con demencia vascular y 41 sujetos de control (EEG)	<i>SL</i>	Ambos grupos de pacientes muestran una disminución de <i>SL</i> fronto-parietal (en las bandas delta y alfa) e inter-hemisférica (bandas delta y beta). La <i>SL</i> fronto-parietal en la banda alfa-1 es inferior en los pacientes con EA que en los enfermos con demencia vascular.
Pijnenburg <i>et al.</i> (2004)	14 pacientes con EA, 11 con DCL y 14 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>SL</i>	Disminución significativa de <i>SL</i> en el grupo de EA respecto al grupo con problemas de memoria subjetivos (bandas alfa-2 y beta). Los valores de <i>SL</i> eran significativamente mayores en los pacientes con DCL que en los sujetos con problemas de memoria durante la realización de tareas de memorización (banda alfa-1).
Stam <i>et al.</i> (2002)	20 pacientes con EA y 20 sujetos de control (MEG)	<i>SL</i>	Los valores de <i>SL</i> eran significativamente menores en los pacientes con EA en las bandas alfa-2, beta-2 y gamma.
Stam <i>et al.</i> (2003)	10 pacientes con EA, 17 sujetos con DCL y 20 con problemas de memoria subjetivos (EEG)	<i>SL</i>	Disminución de la sincronización en la EA en las bandas 10-14 Hz y 18-22 Hz respecto a sujetos con DCL y con problemas de memoria subjetivos. Los valores de <i>SL</i> en la banda beta-1 estaban correlados con el MMSE.
Stam <i>et al.</i> (2006)	18 pacientes con EA y 18 sujetos de control (MEG)	<i>SL</i>	Los pacientes con EA mostraban una disminución de la <i>SL</i> intra-hemisférica fronto-temporal en las bandas alfa-1 y beta. Los valores de <i>SL</i> en las bandas alfa-1, alfa-2 y beta estaban correlados con el MMSE.
Stam <i>et al.</i> (2009)	18 pacientes con EA y 18 sujetos de control (MEG)	<i>PLI</i>	Valores menores para el CC en los sujetos con EA y mayores para la PL. Después de normalizar se obtienen valores menores para los sujetos con EA tanto para CC como para PL.
Locatelli <i>et al.</i> (1999)	10 pacientes con EA y 10 sujetos de control (EEG)	<i>COH</i>	El grupo de pacientes con EA mostró una disminución significativa de la coherencia banda alfa, en particular en las zonas temporo-parieto-occipital, más evidente en los pacientes con un deterioro cognitivo más severo.

Tabla 25. Relación de estudios previos consultados para las medidas de conectividad.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
Jeong (2004)	Review de distintos artículos.	<i>COH</i>	Disminución de los valores de conectividad funcional en cerebros con EA.
Alonso <i>et al.</i> (2011)	34 pacientes con EA y 17 sujetos de control (MEG)	<i>COH</i>	La EA se caracteriza por aumentos y disminuciones de acoplamientos funcionales en diferentes bandas de frecuencia, así como por un aumento de la regularidad lo que provoca un aumento de la conectividad MEG en los pacientes con EA.
Al-Jumeily <i>et al.</i> (2015)	3 bases de datos: 17 DCL y 24 controles; 5 DCL y 5 controles; 8 DCL y 3 controles (EEG)	<i>COH</i>	Las bandas alfa y theta juegan un papel importante en la identificación de los cambios en la sincronización de los pacientes con DCL y los sujetos de control, en especial en la región temporal derecha-centro y en la región temporal izquierda-occipital.
Dauwels <i>et al.</i> (2009)	2 bases de datos: 25 DCL y 56 controles; 17 EA y 24 controles (EEG)	<i>COH</i> , <i>GC</i>	Disminución de la <i>COH</i> y de la <i>GC</i> para los grupos de DCL y EA respecto a los controles, en ambos casos las diferencias entre los grupos son significativas.
Gómez (2009)	36 pacientes con EA y 26 sujetos de control (MEG)	<i>SL</i>	Disminución de la <i>SL</i> en el grupo de EA, lo que sugiere una pérdida de conectividad entre las distintas regiones cerebrales.

(Continuación) **Tabla 25.** Relación de estudios previos consultados para las medidas de conectividad.

8.2.2. Parámetros de red

Después de lo expuesto en el apartado anterior, y en términos de redes complejas, la disminución de la conectividad con la EA reflejada en los estudios previos sugiere una mayor desconexión entre los nodos. Esto provoca, desde el punto de vista de los parámetros de red, unos valores menores en los pacientes con EA para el GN, la GE y el CC. Por el contrario, implica un valor superior en la PL provocado por los cambios producidos por la enfermedad.

Existe gran variedad en los resultados obtenidos tal y como se puede ver en la Tabla 26. El estudio de Stam *et al.* (2009) refleja valores promedio mayores en los enfermos con EA tanto para el CC como para PL. Por el contrario, los resultados obtenidos por de Haan *et al.* (2009) muestran valores mayores en los sujetos de control para el CC normalizado como para la PL normalizada con respecto a los pacientes con EA.

En general, nuestro estudio muestra un aumento de la conectividad con la EA, lo que provoca la obtención de unos valores mayores para el GN, la GN, la GE y el CC en los pacientes con EA. En consonancia con alguno de los estudios previos, también se ha obtenido un valor superior para la PL debido a la EA.

8.2.3. Parámetros de red normalizados

El estudio de Stam *et al.* (2009) refleja estos valores promedio mayores en los enfermos con EA para el CC tanto antes como después de normalizar. Para el caso de PL también se muestran unos valores mayores en los enfermos con EA, pero esta dinámica se invierte tras normalizar. Por el contrario, los resultados obtenidos por de Haan *et al.* (2009) muestran valores mayores en los sujetos de control para el CC normalizado como para la PL normalizada con respecto a los pacientes con EA.

En nuestro caso, para el CC se han obtenido valores muy similares para los grupos de pacientes con DCL y sujetos de control, siempre menores que para el grupo de pacientes con EA, tanto antes como después de normalizar. Por otro lado, para la PL se ha experimentado la inversión de la tendencia en los grupos que se comenta en el artículo de Stam *et al.* (2009). Antes de normalizar el grupo de pacientes con EA obtuvo un valor promedio más elevado que el resto de grupos, mientras que después de normalizar los valores son muy similares pero el grupo de pacientes con EA ha obtenido valores más pequeños de PL.

Artículo	Sujetos y señales	Métodos	Resultados
de Haan <i>et al.</i> (2009)	20 pacientes con EA y 25 sujetos de control (EEG)	SL	Valores promedio menores en los sujetos con EA para el CC Normalizado y la PL Normalizada para la mayoría de las bandas de estudio.
Stam <i>et al.</i> (2009)	18 pacientes con EA y 18 sujetos de control (MEG)	PLI	Valores menores para el CC en los sujetos con EA y mayores para la PL. Después de normalizar se obtienen valores menores para los sujetos con EA tanto para CC como para PL.
Tijms <i>et al.</i> (2013)	Review de distintos artículos.	Varios	Algunos estudios muestran resultados de CC y PL (tanto normalizados como sin normalizar) mayores para los pacientes con EA mientras que otros muestran valores menores en el grupo de EA.
Pievani <i>et al.</i> (2011)	Review de distintos artículos.	Varios	Los estudios consultados han mostrado una pérdida de la estructura de 'small-world' hacia una topología de red 'random'. Esto se refleja en la reducción de los valores de CC y PL.

Tabla 26. Relación de estudios previos consultados para los parámetros de red y los parámetros de red normalizados.

8.2.4. Influencia de la umbralización

En lo que representa a la elección del umbral para transformar un grafo ponderado en un grafo binario se ha de tener en cuenta que para una misma banda de frecuencia y un mismo parámetro de red se obtienen diversos comportamientos. Para algunos umbrales los pacientes con EA obtienen valores mayores que los pacientes con DCL y los sujetos de control, otros umbrales en los que se invierte esta tendencia o umbrales en los cuales los valores para el grupo del DCL no están entre los otros dos grupos, algo que parece lógico esperar.

El estudio de Stam *et al.* (2007) analiza el efecto de la umbralización para el CC y la PL. Para valores bajos del umbral se obtuvieron valores de CC promedio altos y a medida que se iba aumentando el umbral, los valores de CC disminuían. Nuestros resultados reflejan un comportamiento similar, conservando la tendencia de los grupos

Por otro lado, para el caso de PL, el artículo de Stam *et al.* (2007) muestra un cambio de tendencia entre los grupos a partir de un umbral. Antes de ese umbral, los enfermos con EA se encuentran por encima de los sujetos de control, mientras que después del umbral, los enfermos se encuentran por debajo. En nuestro estudio ocurre lo mismo para algunas bandas, mientras que para otras únicamente a partir de un umbral el valor de PL decae el lugar de continuar aumentando.

8.3. Conclusiones

Las medidas de acoplamiento y los parámetros de red expuestos en el Capítulo 6 se han utilizado para analizar la actividad MEG espontánea de 36 pacientes con un diagnóstico de EA probable, 18 pacientes con DCL y 26 sujetos de control de edad avanzada. La mayoría de los parámetros han reflejado diferencias significativas entre los distintos grupos en algunas de las bandas de frecuencia (p -valores < 0.05 ; test U de Mann-Whitney).

A nivel de sincronización y conectividad de los canales MEG, nuestros resultados muestran algunas diferencias significativas en alguna comparación entre los canales pero parece insuficiente, ya que en la mayoría de los casos no hay diferencias significativas.

Los resultados indican que la mayoría de parámetros de red propuestos calculados a partir de la COH, la SL, el PLV y la GC son adecuados para diferenciar pacientes con EA de sujetos de control, pacientes con DCL de sujetos de control y pacientes con EA de pacientes con DCL en base a su actividad MEG espontánea. Esto podría suponer una ayuda para el diagnóstico tanto de la EA como del DCL en la práctica clínica.

8.4. Limitaciones y líneas futuras de investigación

En este TFM se ha analizado la actividad MEG espontánea en la EA y en el DCL mediante el cálculo de diferentes parámetros de red obtenidos a partir de distintas medidas de conectividad. Mediante estas medidas se ha tratado de caracterizar tanto la EA como el DCL.

Estos métodos de análisis han sido aplicados a registros MEG pertenecientes a 36 pacientes con EA, 18 pacientes con DCL y 26 sujetos de control. Pese a que el tamaño de la base de datos analizada es superior a las analizadas en otros estudios tal y como queda reflejado en (Gómez, 2009), para futuros estudios sería necesario aumentar el número de sujetos de la base de datos.

Sería interesante emplear otras medidas de acoplamiento a partir de las cuales calcular los parámetros de red y obtener las matrices de adyacencia. Sería posible construir estas matrices a partir del cálculo de distancias entre las señales registradas en cada sensor MEG, como pueden ser la distancia Euclídea, la distancia de Wootters, la distancia de Hellinger, la distancia de Kullback-Lieber o la distancia de Jensen.

Los resultados de alguno de los parámetros calculados, como el grado del nodo promedio o el coeficiente de clustering promedio, son un promedio de los 148 canales MEG, para obtener de esta forma un único valor para toda la red cerebral. Una línea interesante para continuar la investigación sería dividir la red en regiones y obtener un valor del parámetro para cada región. Típicamente, los sensores MEG se dividen en cinco regiones: anterior, central, lateral izquierda, lateral derecha y posterior (Méndez *et al.*, 2012).

También sería interesante comprobar si los métodos empleados proporcionan información complementaria, para en caso de ser así, utilizar varios métodos de manera conjunta tratando de aumentar de forma significativa la precisión en la clasificación de los pacientes con EA y DCL frente a los sujetos de control.

Otra de las limitaciones que presenta el estudio surge a la hora de calcular los valores de sensibilidad, especificidad y precisión, para lo cual se han utilizado directamente las curvas ROC teniendo en cuenta todos los sujetos. Sería más conveniente utilizar las Curvas ROC con validación cruzada dejando uno fuera (*ROC Curve with Leave-One-Out Cross-Validation*), ya que así se obtiene una estimación imparcial de la tasa real de la clasificación. Este procedimiento consiste en calcular la curva ROC utilizando todos los resultados de los sujetos menos de uno. Posteriormente, este sujeto se clasifica en base al umbral óptimo calculado a partir de los resultados del resto de sujetos. Este procedimiento se repite para cada uno de los sujetos.

En resumen, en este TFM se han estudiado un amplio abanico de parámetros de red calculados a partir de varias medidas de conectividad con la intención de caracterizar las alteraciones provocadas por la EA y por el DCL en la actividad MEG espontánea. Esto puede resultar útil para la ayuda en el diagnóstico tanto de la EA como del DCL en la práctica clínica.

APÉNDICE A

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A β : Péptido beta-amiloide (*Amyloid Beta Peptide*).

ApoE: ApolipoproteínaE (*Apolipoprotein E*).

ApoE4: Alelo 4 de la apolipoproteínaE (*Allele 4 of the Apolipoprotein E*).

AROC: Área bajo la curva ROC (*Area under the ROC curve*).

BCT: *Brain Connectivity Toolbox*.

CA: Coeficiente de asortatividad (*Assortativity Coefficient*).

CC: Coeficiente de agrupamiento (*Clustering Coefficient*).

COH: Coherencia (*Coherence*).

CPSD: Densidad espectral de potencia cruzada (*Cross-Power Spectrum Density*).

CTB: Centro de Tecnología Biomédica (*Center for Biomedical Technology*).

dc: corriente continua (*direct current*).

DCL: Deterioro Cognitivo Leve (*Mild Cognitive Impairment*).

EA: Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease*).

EADC: Consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer (*European Consortium on Alzheimer's Disease*).

EEG: electroencefalografía (*Electroencephalography*).

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*).

FIR: *Finite Impulse Response*.

fMRI: Imágenes por resonancia magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*).

FN: Falso negativo (*False Negative*).

FP: Falso positivo (*False Positive*).

fT: femto-Tesla.

GC: Causalidad de Granger (*Granger Causality*).

GDA/FAST: Escala de deterioro global/Escala de valoración funcional (*Global Deterioration Scale / Functional Assessment Staging*).

GE: Eficiencia global (*Global Efficiency*).

GN: Grado del nodo (*Node degree*).

HERMES: Herramientas de Medida de la Sincronización (*Tool for the Assessment of Synchronization*).

ICA: Análisis de componentes independientes (*Independent Component Analysis*).

IQR: Rango intercuartil (*Interquartile Range*).

LCR: Líquido cefalorraquídeo (*Cerebrospinal fluid*).

MEG: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).

MMSE: Examen del estado mental mínimo (*Mini-Mental State Examination*).

MRS: Espectroscopia por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*).

NINCDS-ADRDA: Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Comunicativas–Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes relacionados (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*).

P-tau: Tau fosforilada (*Phosphorylated tau*).

PL: Longitud de camino más corto (*Shortest path length*).

PET: Tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*).

PLV: Índice de retardo de fase (*Phase Locking Value*).

rf: radio frecuencia (*radio frequency*).

ROC: Curvas operativas características del receptor (*Receiver Operating Characteristic*).

SD: Desviación típica (*Standard Deviation*).

SL: Verosimilitud de sincronización (*Synchronization Likelihood*).

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography*).

SQUID: Dispositivos superconductores de interferencia cuántica (*Superconducting Quantum Interference Device*).

T-tau: Tau total (*Total tau*).

TFM: Trabajo Fin de Máster.

TN: Verdadero negativo (*True Negative*).

TP: Verdadero positivo (*True Positive*).

BIBLIOGRAFÍA

Al-Jumeily, D, Iram, S, Vialatte, F-b, Fergus, P & Hussain, A. 2015, 'A novel method of early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG signals', *The Scientific World Journal*, 2015:931387.

Alonso, JF, Poza, J, Mañanas, M^Á, Romero, S, Fernández, A & Hornero R. 2011, 'MEG connectivity analysis in patients with Alzheimer's disease using cross mutual information and spectral coherence' *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 39, n^o 1, pp. 524–536.

Attal, N, Cruccu, G, Baron, R, Haanpää, M, Hansson, P, Jensen TS & Nurmikko, T. 2010, 'EFNS guidelines on the pharmacological treatment of pain: 2010 revision', *European Journal of Neurology*, vol. 17, pp. 1113-1123.

Babiloni, C, Ferri, F, Moretti, DV, Strambi, A, Binetti, G, Dal Forno, G, Ferreri, F, Lanuzza, B, Bonato, C, Nobili, F, Rodriguez, G, Salinari, S, Passero, S, Rocchi, R, Stam, CJ & Rossini, PM. 2004, 'Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study', *European Journal of Neuroscience*, vol. 19, n.º 9, pp. 2583–2590.

Berendse, HW, Verbunt, JP, Scheltens, P, van Dijk, BW & Jonkman, EJ. 2000 'Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, n^o 4, pp. 604–612.

Barclay, LL, Zemcow, A & Sansone, JP. 1985, 'Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias', *Neurology*, vol. 35, n.º 6, pp. 834–840.

Besthorn, C, Förstl, H, Geiger-Kabish, H, Sattel, H, Gasser, T & Schreiter-Gasser U. 1994, 'EEG coherence in Alzheimer disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 90, pp. 242–245.

Blennow, K, de Leon, MJ & Zetterberg, H. 2006, 'Alzheimer's disease', *The Lancet*, vol. 368(9533), pp. 387–403.

Buscema, M, Rossini, P, Babiloni, C & Grossi, E. 2007, 'The IFAST model, a novel parallel nonlinear EEG analysis technique, distinguishes mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients with high degree of accuracy', *Artificial Intelligence In Medicine*, vol. 40(2), pp. 127–141.

Cohen, A. 2000, 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis', *The Biomedical Engineering Handbook*, pp. 52 – 54.

Costa, LF, Rodrigues, FA, Travieso, G & Villas Boas PR. 2008, 'Characterization of Complex Networks: A Survey of measurements', *Advances in Physics*, vol. 1, pp. 167–242.

Cummings, JL. 2004, 'La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas', *Atlas Medical Publishing Ltd*, Sedgfield-Cleveland.

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

Dauwels, J, Vialatte, F, Latchoumane, C, Jeong, J & Cichocki, A. 2009, 'EEG synchrony analysis for early diagnosis of Alzheimer's disease: A study with several synchrony measures and EEG data sets', *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 2224–2227.

De Haan, W, Pijnenburg, YA, Strijers, RL, van der Made, Y, van der Flier, WM, Scheltens, P & Stam, CJ. 2009, 'Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory', *BMC Neuroscience*, vol. 10.

Donoso, A. 2003, 'La enfermedad de Alzheimer', *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, vol. 41, pp. 13–22.

Feldt, S, Bonifazi, P & Cossart, R. 2011, 'Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights', *Trends in Neurosciences*, vol. 34, pp. 225–236.

Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Gil-Gregorio, P & Ortiz, T. 2006, 'MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117(2), pp. 306–314.

Folstein, MF, Folstein, SE & McHugh, PR 1975, 'Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12(3), pp. 189–198.

Ganguli, M, Dodge, HH, Shen, C *et al.* 2004, 'Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study', *Neurology*, vol.63, pp. 115–121.

Gómez, C. 2009, 'Tesis Doctoral: Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer'. *Universidad de Valladolid*.

Granger, C. 1969, 'Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods', *Econometrica. Journal of the Econometric Society*, vol. 37(3), pp. 424–438.

Hämäläinen, M & Hari, R. 1993, 'Magnetoencephalography-theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain' *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, pp. 413 – 497.

Hari, R. 2005, 'Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions' *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Capítulo 8 Applications, and Related Fields, 5ª edn.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1165 – 1197.

Herukka, SK & Helisalmi, S. 2007. 'CSF A β 42, Tau and phosphorylated Tau, APOE varepsilon4 allele and MCI type in progressive MCI', *Neurobiology of Aging*, vol. 28(4), pp. 507–514.

Jeong, J. 2004, 'EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115(7), pp. 1490–1505.

Jicha, GA, Parisi, JE, Dickson, DW, Johnson, K, Cha, R, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, Boeve, BF, Knopman, DS, Braak, H & Petersen, RC. 2006, 'Neuropathologic outcome

of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia', *Archives of Neurology*, vol. 63(5), pp. 674–681.

Kaiser, M. 2011, 'A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks', *NeuroImage*, vol. 57, pp. 892–907.

Lachaux, JP, Rodriguez, E, Martinerie, J & Varela, FJ. 1999, 'Measuring phase synchrony in brain signals', *Human Brain Mapping*, vol. 8(4), pp. 194–208.

Leung, CC & Chau HF, 2007. 'Weighted assortative and dissortative networks model' *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 378, pp. 591 – 602.

Lobo, A, Ezquerro, J, Gómez Burgada, F, Sala, JM & Seva Díaz, A. 1979, 'Cognocitive minitest (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)', *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, vol. 7(3), pp. 189– 202.

Locatelli, T, Cursive, M, Liberati, D, Franceschi, M & Comi, G. 1998, 'EEG coherence in Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, pp. 229–237.

Maestú, C, Gómez-Utrero, E, Piñeiro, R & Sola, RG. 1999, 'Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia', *Revista de Neurología*, vol. 28, pp. 1077–1090.

Mann, HB & Whitney DR. 1947, 'On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other' *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 18, pp. 50–60.

Martí, J. 1988, 'Medidas en el sistema nervioso y muscular' *Introducción a la Bioingeniería. Marcombo Boixareu, Barcelona*, pp. 103–116.

McBride, JC, Zhao, X, Munro, NB, Smith, CD, Jicha, Ga, Hively, L, Broster, LS, Schmitt, FA, Kryscio, RJ & Jiang Y. 2014, 'Spectraland complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 114, pp.153–63.

McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D & Stadlan, EM. 1984, 'Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease', *Neurology*, vol. 34(7), pp. 939–944.

Méndez, MA, Zuluaga, P, Hornero, R, Gómez, C, Escudero, J, Rodríguez-Palancas, A & Fernández, A. 2012, 'Complexity analysis of spontaneous brain activity: effects of depression and antidepressant treatment', *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, n° 5, pp. 636–643.

Montez, T, Linkenkaer-Hansen, K, Van Dijk, BW, & Stam, CJ. 2006, 'Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors', *NeuroImage*, vol. 33(4), pp.1117–1125.

Niso, G, Bruña, R, Pereda, E, Gutiérrez, R, Bajo, R, Maestú, F, & Del-Pozo, F. 2013, 'HERMES: Towards an integrated toolbox to characterize functional and effective brain connectivity', *Neuroinformatics*, vol. 11(4), pp. 405–434.

Osipova, D, Rantanen, K, Ahveninen, J, Ylikoski, R, Häppölä, O, Strandberg, T & Pekkonen, E. 2006, 'Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment', *Neuroscience Letters*, vol. 405(1–2), pp. 57–61.

Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG & Kokmen E. 1999, 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome', *Archives of Neurology*, vol. 56, pp. 303–308.

Petersen, RC. 2004, 'Mild cognitive impairment as a diagnostic entity', *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, pp. 183–194.

Pievani, M, de Haan, W, Wu, T, Seeley, WW & Frisoni, GB, 2011. 'Functional Network Disruption in the Degenerative Dementias', *The Lancet Neurology*, vol. 10, pp. 829–843.

Pijnenburg, YAL, van de Made, Y, van Cappellen van Walsum, AM, Knol, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ. 2004, 'EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 6, pp. 1332–1339.

Poza, J. 2008, 'Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la Enfermedad de Alzheimer'. *Universidad de Valladolid*.

Pradilla, G. 2004, 'Enfermedad de Alzheimer', *Salud UIS*, vol. 35, pp. 146–153.

Prince, M, Wimo, A, Guerchet, M, Ali, GC, Wu, YT & Prina, M. 2015, 'World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends', *Alzheimer's Disease International*.

Reisberg, B. 1988, 'Functional assessment staging (FAST)', *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 24(4), pp. 653–659.

Roberts, RO, Geda, YE, Knopman, D, Cha, RH, Pankratz, VS, Boeve, BF, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, Petersen, RC & Rocca, WA. 2008, 'The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics', *Neuroepidemiology*, vol. 30, pp. 58–69.

Rossini, PM, Buscema, M, Capriotti, M, Grossi, E, Rodriguez, G, Del Percio, C & Babiloni, C. 2008, 'Is it possible to automatically distinguish resting EEG data of normalelderly vs. mild cognitive impairment subjects with high degree of accuracy?' *Clinical Neurophysiology*, vol. 119(7), pp. 1534–45.

Rossor, M. 2001, 'Alzheimer's disease', *Brain's Diseases of the Nervous System*, University Press, Oxford, pp. 750–754.

Rubinov, M & Sporns, O. 2010, 'Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations', *NeuroImage*, vol. 52, pp. 1059–1069.

Sánchez, R. 2007, 'Clínica y subtipos de deterioro cognitivo leve', *Molinuevo*.

Deterioro cognitivo leve. (25-47) Barcelona: Glosa.

Simon, O. 1983, 'Electroencefalografía. Introducción y atlas', *Salvat, Barcelona*.

Stam, CJ & van Dijk, BW 2002, 'Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets', *Physica D*, vol. 163, pp. 236–251.

Stam, CJ, van Cappellen van Walsum, AM, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, de Munck, JC, Scheltens, Ph & van Dijk, BW. 2002, 'Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 19, pp. 562–574.

- Stam, CJ. 2005, 'Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116(10), pp. 2266–2301.
- Stam, CJ, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JP, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P. 2006, 'Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease', *Neuroimage*, vol. 32, n.º 3, pp. 1335–1344.
- Stam, CJ, Nolte, G & Daffertshofer, A. 2007, 'Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources', *Human Brain Mapping*, vol. 28, pp. 1178–1193.
- Stam, CJ, de Haan, W, Daffertshofer, A, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JPA, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P. 2009, 'Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease', *Brain*, vol. 132(1), pp. 213–224.
- Stam, CJ. 2010, 'Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders', *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 289 (1-2), pp. 128–134.
- Stam, CJ & van Straaten, ECW. 2012, 'The organization of physiological brain networks', *Clinical Neurophysiology*, vol. 123(6), pp: 1067–1087.
- Sternickel, K & Braginski, AI. 2006, 'Biomagnetism using SQUIDs: status and perspectives', *Superconductor Science and Technology*, vol. 19.
- Theiler, J. 1986, 'Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data', *Physical Review A*, vol. 34(3), pp: 2427–2432.
- Tijms, BM, Wink, AM, de Haam, W, van der Flier, WM, Stam, CJ, Scheltens, P & Barkhof, F. 2013. 'Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks', *Neurobiology of aging*, vol. 34, pp. 2023–2036.
- Tukey, JW. 1977, 'Box and whisker plots', *MA: Addison-Wesley*, pp. 39–43.
- Van Den Heuvel, MP & Pol, HEH. 2011, 'Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo', *Psiquiatría Biológica*, vol. 18(1), pp: 28–41.
- Visser, PJ, Scheltens, P, Verhet, FR, *et al.* 1999. 'Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment', *The Journal of Neuroscience*, vol. 246, pp. 477–485.
- Vrba, J & Robinson, SE. 2001, 'Signal Processing in Magnetoencephalography', *Methods*, vol. 25(2), pp. 249–271.
- Wiener, N. 1956, '8. The Theory of Prediction', *Modern mathematics for the engineers*. McGraw-Hill, Nueva York.
- Wilcoxon, F. 1945, 'Individual comparisons by ranking methods', *Biometrics Bulletin*, vol. 1, pp. 80–83.
- Zhang, Y, Zhang, W, Alcántara, VR, & Silva-Pereyra, J. 2014, 'Magnetoencefalografía: mapeo de la dinámica espaciotemporal de la actividad neuronal', *Suma Psicológica*, vol. 21(1), pp. 45–53.

Zweig, MH & Campbell, G. 1993, 'Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine', *Clinical Chemistry*, vol. 39, pp. 561–577.