



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio comparativo de biomarcadores cuantitativos de electroencefalografía en reposo con ojos cerrados, ojos abiertos y reactividad para la detección del deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Fernández Zorrilla, Elena

Tutor/a: Ye Lin, Yiyao

Cotutor/a: Guijarro Estelles, Enrique Domingo

Cotutor/a externo: GIMENEZ APARISI, GUILLEM

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mi tutora Yiyao Ye Lin y mi cotutor Enrique Domingo Guijarro Estellés, su implicación en el trabajo. Agradecer también a Gema Prats Boluda y Javier García Casado el tiempo y la paciencia invertidos en las reuniones.

Además, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento mi cotutor Guillem Giménez Aparisi por su paciencia y disposición a ayudarme.

A mi madre, a mi padre y a mi hermano por creer en mí.

A la Isa, María la buena, María la mala, Antonio, Dani y Enrique por todas las clases, trabajos y épocas de exámenes compartidos y, sobre todo, porque a vuestro lado dormir en un CaixaBank es dormir en el Bali.

A mi Dani.

RESUMEN

El aumento progresivo de la esperanza de vida trae consigo un incremento en la prevalencia de las demencias, cuyo factor de riesgo principal es la edad. La causa principal de demencia es la enfermedad del Alzheimer (AD), una enfermedad neurodegenerativa incurable que trae consigo consecuencias devastadoras para pacientes y cuidadores.

En los últimos años, en la época en la que los tratamientos empiezan a mostrar eficacia, las investigaciones se centran en el diagnóstico precoz, que mejoraría la capacidad de los tratamientos, ayudaría a paciente y cuidadores en el manejo de la enfermedad y reduciría los costes de atención médica.

El electroencefalograma (EEG) es una herramienta barata y poco invasiva que, a pesar de sus limitaciones, ha mostrado resultados que nos permitirían detectar la enfermedad precozmente y monitorizarla. Hoy en día, la evidencia científica muestra resultados positivos al estudiar por separado la actividad oscilatoria de la actividad no oscilatoria ya que tienen orígenes distintos y nos aportan nuevos resultados.

Partiendo de una base de datos de registros de EEG en reposo con Ojos abiertos y con Ojos Cerrados de 150 sujetos divididos en sujetos con AD, controles de edad avanzada y sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI), en el presente TFG se realiza un estudio discriminativo entre grupos empleando parámetros espectrales extraídos de la señal entera y de la actividad oscilatoria aislada. Adicionalmente, se realiza un estudio de correlaciones de dichos parámetros con tests clínicos habituales en el proceso de diagnóstico.

Los resultados indican que la potencia relativa de Alpha, Theta y el Ratio Alpha/Theta podrían ser indicadores eficaces de alteraciones avanzadas de la enfermedad. Por otro lado, los resultados muestran que el estudio de la actividad oscilatoria aislada aporta información nueva. Los resultados para el Ratio Alpha/Theta indicarían que la actividad no oscilatoria aporta información acerca de alteraciones cuando la enfermedad ya está avanzada mientras que la actividad oscilatoria aportaría información acerca de la entrada de la enfermedad en el neocórtex. Por último, los resultados indican que la Reactividad de la Banda Gamma para la actividad oscilatoria y la señal entera podrían ser un indicador para la detección del MCI.

A partir de estos resultados se propone una metodología de análisis de EEG para la monitorización de la AD basado en un análisis cuantitativo sencillo.

Palabras Clave: Electroencefalograma (EEG), Enfermedad del Alzheimer (AD), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), análisis espectral.

RESUM

L'augment progressiu de l'esperança de vida es traduirà en un increment en la prevalença de les demències, en les que el factor de risc principal és l'edat. La causa principal de demència és la malaltia de l'Alzheimer (EA), una malaltia neurodegenerativa incurable amb conseqüències devastadores per a pacients i cuidadors.

En els últims anys, degut a que s'ha vist que els tractaments comencen a ser capaços de revertir els efectes de la malaltia les investigacions es centren en el diagnòstic precoç, que milloraria l'eficàcia dels tractaments, ajudaria a pacient i cuidadors en el maneig de la malaltia i reduiria els costos d'atenció mèdica.

L'electroencefalograma (EEG) és una eina barata i poc invasiva que, malgrat les seues limitacions, ha mostrat resultats que ens permetrien detectar la malaltia precoçment i monitorar-la. Hui dia, l'evidència científica mostra resultats positius en estudiar per separat l'activitat oscil·latòria de l'activitat no oscil·latòria ja que tenen orígens diferents i ens aporten nous resultats.

Partint d'una base de dades de registres d'EEG en repòs amb ulls oberts i amb ulls tancats de 150 subjectes dividits en subjectes amb Alzheimer, controls d'edat avançada i subjectes amb deterioració cognitiva lleu, en el present TFG es realitza un estudi discriminatiu entre grups emprant paràmetres espectrals extrems del senyal complet i de l'activitat oscil·latòria aïllada. Addicionalment, es realitza un estudi de correlacions d'aquests paràmetres amb tests clínics habituals en el procés de diagnòstic.

Els resultats indiquen que la potència relativa d'Alpha, Theta i el ràtio Alpha/Theta podrien ser indicadors eficaços d'alteracions avançades de la malaltia. D'altra banda, els resultats indiquen que l'estudi de l'activitat oscil·latòria aïllada aporta informació nova. Els resultats per al ràtio Alpha/Theta indicarien que l'activitat no oscil·latòria aporta informació sobre alteracions quan la malaltia ja està avançada mentre que l'activitat oscil·latòria aportaria informació sobre l'entrada de la malaltia en el neocòrtex. Finalment, la reactivitat de la Banda Gamma per a l'activitat oscil·latòria i el senyal sencer podrien ser un indicador per a la detecció del MCI.

A partir d'aquests resultats es proposa una metodologia d'anàlisi de EEG per al monitoratge de l'AD basat en una anàlisi quantitativa senzilla

Paraules Clau: Electroencefalograma (EEG), Malaltia de l' Alzheimer (AD), Deterioració Cognitiva Lleu (MCI), anàlisi espectral.

ABSTRACT

The progressive increase in life expectancy is resulting in an increase in the prevalence of dementias, the main risk factor for which is age. The leading cause of dementia is Alzheimer's disease (AD), an incurable neurodegenerative disease with devastating consequences for patients and caregivers.

In recent years, as treatments begin to show efficacy, research has focused on early diagnosis, which would improve treatment capacity, help patients and caregivers manage the disease and reduce healthcare costs.

The electroencephalogram (EEG) is an inexpensive and minimally invasive tool that, despite its limitations, has shown results that would allow us to detect the disease early and monitor it. Today, scientific evidence shows positive results when studying oscillatory and non-oscillatory activity separately, as they have different origins and provide us with new results.

The results indicate that the relative power of Alpha, Theta and the Alpha/Theta Ratio could be effective indicators of advanced disease alterations. On the other hand, the results indicate that the study of isolated oscillatory activity provides new information. The results for the Alpha/Theta Ratio would indicate that non-oscillatory activity provides information about alterations when the disease is already advanced while oscillatory activity would provide information about the entry of the disease into the neocortex. Finally, the reactivity of the Gamma band for oscillatory activity and the whole signal could be an indicator for the detection of MCI.

Based on these results, an EEG analysis methodology for AD monitoring based on a simple quantitative analysis is proposed.

Keywords: Electroencephalogram (EEG), Alzheimer's disease (AD), Mild Cognitive Impairment (MCI), spectral analysis.

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. Introducción	1
1.1. Enfermedad del Alzheimer	1
1.2. Motivación y objetivos	9
CAPÍTULO 2. Materiales	11
2.1. Base de datos	11
2.2. Software	12
2.3. Hardware	13
CAPÍTULO 3. Metodología	15
3.1. Procesado de la señal de EEG.....	16
3.2. Procesado de los datos clínicos y demográficos	19
3.3. Análisis discriminativo entre grupos	20
3.4. Estudio de correlaciones	20
CAPÍTULO 4. Resultados y discusión	23
4.2. Estudio discriminativo entre grupos.....	23
4.1. Resultados del estudio de correlaciones.....	33
CAPÍTULO 5. Conclusión	43
5.1. Propuesta de metodología de monitorización de la ad	43
5.2. Limitaciones y líneas futuras	44
CAPÍTULO 6. Bibliografía	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo propuesto por Donoghue et al. para la estimación de la actividad no oscilatoria. Imagen extraída de (Donoghue et al., 2020)	8
Figura 2. Red de electrodos de 256 canales Sensor Net	11
Figura 3. Diagrama de Flujo de los pasos realizados para el procesado de los datos y la construcción del estudio de correlaciones.....	15
Figura 4. Ejemplo de componente no rechazado por contener información de EEG	16
Figura 5. Ejemplo de componente de artefacto ocular (parpadeo).....	17
Figura 6. Esquema de representación de los resultados del análisis discriminativo entre grupos (AD, MCI y control)	23
Figura 7. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Delta para señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)	24
Figura 8. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Delta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)	24
Figura 9. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Theta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)	25
Figura 10. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Theta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)	25
Figura 11. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Alpha para la Señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las	

regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 26

Figura 12. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Alpha para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 26

Figura 13. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa para el Ratio Alpha/Theta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 27

Figura 14. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa para el Ratio Alpha/Theta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 27

Figura 15. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Beta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 28

Figura 16. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Beta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 28

Figura 17. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Gamma para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 29

Figura 18. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Gamma para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 29

Figura 19. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la pendiente espectral. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva) 30

Figura 20. Esquema de representación de resultados del estudio de correlaciones 34

Figura 21. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 35

Figura 22. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 35

Figura 23 . Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 35

Figura 24. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 36

Figura 25. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 36

Figura 26. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 36

Figura 27. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 37

Figura 28. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 37

Figura 29. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 37

Figura 30. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para Ojos Cerrados para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 38

Figura 31. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para Ojos Abiertos para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 38

Figura 32. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa la Reactividad para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 38

Figura 33. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y la pendiente espectral para Ojos Abiertos, Ojos Cerrados y Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 39

Figura 34. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Pendiente Espectral para Ojos Cerrados, Ojos Abiertos y Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) 39

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. Presupuesto desglosado.....	53
2. Presupuesto total	55

ÍNDICE DE TABLAS DEL PRESUPUESTO

Tabla 1. Cuadro de precios de mano de obra.....	55
Tabla 2. Tabla de precios de materiales.....	56
Tabla 3. Presupuesto de ejecución material.....	57
Tabla 4. Presupuesto de ejecución por contrata.....	57

MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

1.1.1. Prevalencia de la Enfermedad del Alzheimer

La demencia es uno de los trastornos más comunes entre la población anciana. Su prevalencia se encuentra en torno al 2% en la población de entre 65 y 69 años y se dobla cada 5 años de manera que se alcanza el 30% en la población mayor de 90 años (Villarejo Galende et al., 2021).

La enfermedad del Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de demencia con entre un 60 y un 70 % de pacientes con demencia clínicamente diagnosticados con AD (Barragán Martínez et al., 2019). La AD se relaciona con un conjunto de factores de riesgo como la edad, el sexo y el nivel de educación, siendo la edad el más significativo. La prevalencia varía desde los 5 y 10 casos cada 1000 personas para pacientes de entre 64 a 68 años a entre 40 y 60 casos para pacientes de entre 80 y 84 años (Villarejo Galende et al., 2021). Esto resulta muy relevante si tenemos en cuenta el envejecimiento poblacional ya que según la OMS más del 30% de la población será mayor de 60 años en 2050 (Barragán Martínez et al., 2019). Se espera, por lo tanto, que la incidencia de la AD aumente de forma progresiva en los próximos años.

Por otro lado, algunos estudios han demostrado que un alto nivel educativo reduce el riesgo de tener demencia (Mayeux & Stern, 2012) y esto se explicaría mediante la teoría de la reserva cognitiva. La reserva cognitiva es la capacidad del cerebro de tolerar los efectos de la patología asociada a la demencia. Esta reserva podría ser resultado del nivel educativo, los años de escolarización, los logros profesionales y educativos, las experiencias vitales y las actividades de ocio en la vejez. Estos factores aumentarían las conexiones neuronales en el cerebro dotando al individuo de una mayor capacidad de compensar el daño y retrasando así la demencia (Stern, 2012). Actualmente, no se sabe si este factor tiene un verdadero efecto sobre el desarrollo de la AD o solo retrasa sus síntomas clínicos (Barragán Martínez et al., 2019).

En cuanto al sexo, la AD es más común en mujeres. Esto se podría deber a la mayor esperanza de vida o a la reducción de las hormonas esteroides tras la menopausia. (Hogervorst et al., 2022).

1.1.2. Patogenia de la AD

La AD es una patología neurodegenerativa irreversible caracterizada por una pérdida de células neuronales y la sinapsis y la aparición de placas seniles, amiloides o neuríticas (PN) en el hipocampo y ovillos neurofibrilares (ON) en el hipocampo y el parahipocampo. Las PN son depósitos de la proteína beta-amiloide que aparecen en el cerebro con la edad y que aparecen

multiplicados en la AD. Los ON son agregaciones de la proteína tau. Esta es una polipéptido que suele encontrarse en los axones y que en la AD se deposita en el cuerpo neuronal. En estadios avanzados de la enfermedad se da una reducción del tamaño del hipocampo y agrandamiento de los ventrículos causado por los depósitos de ON y una atrofia cortical relacionada con las PN (Jeong, 2004).

1.1.3. Signos y síntomas de la AD

Los principales síntomas que presenta la AD son la pérdida de memoria, déficit de atención, disminución de las funciones ejecutivas (juicio, razonamiento, abstracto y planificación), disminución de la habilidad visuoespacial, dificultades en el lenguaje y cambios en la cognición social (Barragán Martínez et al., 2019).

El primer síntoma en manifestarse suele ser la pérdida de memoria y, además, es el principal motivo de alarma en pacientes, cuidadores/as y familiares. El primer tipo de memoria afectada es la episódica reciente que es la memoria de los eventos y espacios recientes. Esta memoria se almacena en el hipocampo, y en ella participan la corteza prefrontal y el lóbulo temporal. En fases más avanzadas de la enfermedad la memoria semántica (de conceptos y vocabulario) y la memoria de trabajo (hechos inmediatos) también se ven afectadas. Los pacientes pueden presentar fallos leves en la memoria episódica reciente durante años antes de que se progrese a la fase de demencia (Barragán Martínez et al., 2019).

En este punto de avance de la enfermedad encontraríamos a los pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI). El MCI es el estadio intermedio entre pacientes sanos de edad avanzada, con un nivel cognitivo normal para la edad, y pacientes con demencia. Su progresión es heterogénea, de manera que puede ser reversible, estable o progresar a demencia. Además, es complicado establecer el límite entre MCI y AD debido al desarrollo progresivo de la enfermedad (Stephan et al., 2012).

Tras la manifestación de síntomas relacionados con la pérdida de memoria aparecen los síntomas de disfunción ejecutiva y problemas visuoespaciales. Por otra parte, el lenguaje, los fallos en la atención y las alteraciones en la cognición social no se suelen ver afectados hasta estadios avanzados de la enfermedad (Barragán Martínez et al., 2019). Todos estos síntomas cognitivos aparecen de forma moderada y van progresando lentamente con el desarrollo de la enfermedad.

La AD también presenta síntomas neuropsiquiátricos asociados como la apatía, el desinterés, irritabilidad, la indiferencia o síntomas depresivos. En estadios avanzados también se presentan síntomas psicóticos, delirios o alucinaciones que pueden ir acompañadas de agresividad o agitación (Barragán Martínez et al., 2019).

1.1.3. Diagnóstico de la AD

A pesar de que el proceso de salud-enfermedad puede tardar años en completarse históricamente el diagnóstico de la enfermedad se ha dado por exclusión y en estadios avanzados de la enfermedad. Hoy en día, en la época en la que los tratamientos presentan una mayor efectividad las investigaciones se suelen centrar en la detección de pacientes con MCI (Reiss et al., 2022) lo que disminuiría la prevalencia (Anderson, 2019), mejoraría el tratamiento y ayudaría al paciente y sus cuidadores/as en el manejo de la enfermedad. También reduciría los

costes de atención médica relacionados con el proceso salud-enfermedad (Porsteinsson et al., 2021).

La primera tarea para el diagnóstico es el reconocimiento de los signos y síntomas tempranos asociados con la AD. Esta es una tarea complicada debido a que los síntomas prematuros se pueden malinterpretar fácilmente con el proceso normal de la edad. (Porsteinsson et al., 2021).

Para diagnosticar MCI, en la práctica clínica se suele tomar como referencia el criterio Petersen (Petersen et al., 1999). Este criterio se basa en la existencia de alteración de la memoria informada por una persona del entorno cercano al paciente, alteración de la memoria evaluada objetivamente por una prueba normalizada, función cognitiva normal, función ejecutiva de actividades cotidianas normal y ausencia de criterios para diagnosticar la demencia (Velásquez et al., s. f.).

Por último, cabe destacar la influencia en el diagnóstico del historial médico y psicosocial del paciente, sobre todo para descartar que el deterioro cognitivo sea debido a otra patología. Esto es importante para evitar el fenómeno de “reversión a la normalidad” que se da en personas diagnósticas con MCI en las que los síntomas deterioro cognitivo estaban causados por otras afecciones como la anoxia tras una cirugía vascular (Anderson, 2019).

También se analizan los factores de riesgo como la edad avanzada, el sexo femenino o un nivel de educación bajo. Con todo esto en cuenta si el paciente sigue siendo sospecha de padecer la AD el especialista suele recurrir a una evaluación cognitiva, funcional y de comportamiento (Porsteinsson et al., 2021).

Evaluación cognitiva

Una evaluación cognitiva es una evaluación de los procesos cognitivos que son aquellos que implican el procesamiento y almacenamiento de información por redes cerebrales (Hamm et al., 2015).

Entre las pruebas cognitivas más típicas encontramos el test MMSE (Mini-Mental State Examination), el MoCA (Montreal Cognitive Assessment) o QDRS (Quick Dementia Rating System). El MMSE es un test rápido que examina la orientación en el tiempo y en el espacio, la atención, el nombramiento, la memoria, la comprensión, la ejecución de órdenes orales y escritas y el lenguaje escrito. Está estandarizado para diferenciar entre personas sanas y personas con posible demencia cuando la puntuación está por debajo de un umbral (23 o 24 puntos)(Porsteinsson et al., 2021). Sin embargo, tiene poca sensibilidad para la detección de MCI por lo que una evaluación cognitiva más completa incluiría evaluaciones de la memoria, la función ejecutiva, la atención, el lenguaje y habilidades visuoespaciales (Anderson, 2019).

El test MoCA valora 6 dominios cognitivos: la memoria, la capacidad visuoespacial, la función ejecutiva en pruebas de alternancia gráfica, fluencia fonémica y abstracción verbal, la atención, concentración y memoria de trabajo, el lenguaje y la orientación. Tiene una puntuación total de 30 puntos y se corrige con un punto cuando el sujeto ha tenido menos de 12 años de escolaridad (Gallego et al., s. f.).

Evaluación funcional

La evaluación funcional identifica los cambios en el día a día del paciente mediante la evaluación de la función ejecutiva de tareas cotidianas (Porsteinsson et al., 2021). Entre las pruebas funcionales más típicas encontramos FUCAS o FRSSD.

La Escala de Evaluación Cognitiva Funcional (FUCAS) consiste en una escala en la que los pacientes ejecutan 6 actividades de la vida cotidiana. Estas son comunicarse por teléfono, ir a comprar, orientarse en el sitio, tomarse medicación, higiene personal y vestirse. Se evalúan siete parámetros de la función ejecutiva en cada una de estas actividades. Estos parámetros son conciencia del problema, memoria de trabajo, planificación de la solución, distribución del tiempo entre pasos de la actividad, secuencia de pasos, precisión de los pasos y consecución del objetivo (Kounti et al., 2006)

FRSSD (Functional Rating Scale for Symptoms of Dementia) es un test que evalúa la funcionalidad del paciente en 14 actividades cotidianas: comer, vestirse, hablar, dormir, reconocer caras, mantener la higiene personal, acordarse de los nombres, memoria de episodios, vigilancia, confusión global, incontinencia, orientación, emoción y comportamiento social. Estas actividades son evaluadas con un cuidador/a del paciente con puntuaciones de 0 a 3 en las que 0 es sin deterioro y 3 deterioro severo. Se considera que a partir de una puntuación de 5 la persona presenta una posible demencia. Esta prueba puede estar sesgada por el impacto emocional y físico que causa en el cuidador/a la situación del sujeto. (Kounti et al., 2006)

Evaluación del comportamiento

La evaluación del comportamiento consiste en la valoración de síntomas como la ansiedad, desinhibición, apatía y depresión. Estos son síntomas conductuales que los pacientes con sospecha de AD suelen experimentar. Por ello la evaluación de los síntomas resulta relevante para identificar si los síntomas están causados por la enfermedad neurodegenerativa o por trastornos en el estado del ánimo (Porsteinsson et al., 2021).

Se suelen emplear la GDS (Geriatric Depression Scale) o el NPI (Neuropsychiatric Inventory). El test GDS evalúa el estado de ánimo mediante un cuestionario de entre 15 y 30 ítems. Se trata de una prueba rápida que se puede completar en 10 minutos y es sensible a la depresión entre las personas ancianas que padecen deterioro cognitivo leve. (Yesavage & Sheikh, 1986).

El NPI se emplea para evaluar la psicopatología de la demencia mediante la evaluación de 12 síntomas neuropsiquiátricos como los delirios, las alucinaciones, euforia, apatía o indiferencia, desinhibición, irritabilidad, comportamientos motores aberrantes o alteraciones en el apetito y en el comportamiento nocturno. Son los cuidadores del paciente los encargados de esta evaluación. Como se trata de un proceso lento en la práctica clínica se suele emplear NPI-Q que es más fácil de administrar en el entorno clínico. Evalúa los mismos 12 síntomas y les asocia a cada uno un índice de gravedad relacionado con la severidad del síntoma y el malestar que provoca en el cuidador/a. (Musa et al., 2017) Ambas herramientas, GDS y NPI-Q se pueden emplear de manera complementaria (Porsteinsson et al., 2021).

Biomarcadores

Hoy en día, se emplean diversos biomarcadores para el diagnóstico de la AD. En cuando a pruebas de imagen, una de las pruebas más extendidas es la prueba PET amiloide. Esta emplea trazadores de unión específica a la proteína beta amiloide de manera que nos da información

sobre la presencia o no de placas amiloides. Sin embargo, no es lo suficientemente específica como para diagnosticar por sí sola y necesita de pruebas complementarias (Porsteinsson et al., 2021).

También se emplean biomarcadores fluidos como el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta prueba consiste en una punción lumbar que puede causar dolor y otros efectos secundarios en el paciente. Mide concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo y se emplea sobre todo en personas que presentan MCI persistente (Porsteinsson et al., 2021).

En resumen, podemos decir que las pruebas para el diagnóstico de la AD tienen limitaciones económicas y temporales. Además, en ocasiones se basan en juicios subjetivos y presentan problemas a la hora del diagnóstico precoz. Este conjunto de limitaciones nos lleva a la búsqueda de marcadores cuantitativos poco invasivos y baratos.

1.1.4.1. El papel del electroencefalograma (EEG)

El electroencefalograma (EEG) registra la actividad eléctrica de las neuronas del cerebro mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Consiste en una herramienta portátil, barata y no invasiva potencial para el diagnóstico y seguimiento de la AD y sus estadios preclínicos.

La señal de EEG presenta una amplitud baja, de entre 2 μV y 400 μV , debido a que el cráneo atenúa la señal. En condiciones fisiológicas estándar, en neurofisiología clínica la mayor parte del contenido espectral se encuentra por debajo de los 50 Hz. Generalmente, el análisis de frecuencias se realiza en bandas de frecuencia fijas. Las más típicas son:

1. Banda Delta (δ): Entre 2.5 y 4 Hz
2. Banda Theta (θ): Entre 4 y 8 Hz
3. Banda Alpha (α): Entre 8 y 13 Hz
4. Banda Beta (β): Entre 13 y 30 Hz
5. Banda Gamma (γ): Entre 30 y 45 Hz

Artefactos del EEG

Un paso importante en el análisis del EEG es la maximización de la relación S/R. Para ello, en los registros de la actividad en reposo se han desarrollado diversos procedimientos como la separación ciega de fuente (BSS) o el análisis de Componentes Independientes (ICA) (Rossini et al., 2020). Estos algoritmos ayudan a minimizar los artefactos que pueda contener la señal de EEG tales como los artefactos del corazón (ECG), del movimiento y parpadeo ocular (EOG) y musculares (EMG).

ICA es un método de obtención de señales individuales a partir de una mezcla de señales. Es decir, separa fuentes linealmente independientes mezcladas en electrodos, de manera que recupera la señal de las fuentes originales. Para ello, se multiplican los datos por una matriz de descomposición:

$$S = W X \tag{1}$$

Donde X es la señal de cada electrodo en función del tiempo, S es la actividad de la fuente de cada componente en función del tiempo y W es la matriz de descomposición. En S se tiene la

información de X separada en las diferentes fuentes del cerebro y artefactos. Para obtener esto se busca que la salida sea estadísticamente independiente.

Según el teorema central del límite si se tuviera un número infinito de fuentes independientes la combinación seguiría una distribución gaussiana. Así, mediante ICA se realiza una rotación de los ejes a un espacio multidimensional para obtener proyecciones lo más independientes o lo menos parecidas a una distribución gaussiana posible. Existen varios algoritmos como Infomax, basado en la no gaussianidad a través de la entropía de Shannon, FastICA, basado en la no gaussianidad a través de la curtosis, y JADE, basado en la descomposición de matrices propias (James & Hesse, 2005).

De esta manera, la matriz de pesos W se calcula de manera que maximice la entropía. Una vez calculada W trabajamos con S en un espacio de tantos componentes como número de electrodos. En este espacio se puede trabajar inspeccionando los componentes manualmente para descartar interferencias remanentes del tipo cardiacas, musculares o de movimiento. También existen algoritmos automáticos que marcan los componentes con artefactos.

Una vez seleccionados los componentes a eliminar ponemos sus valores a 0 y volvemos al espacio original de nuestros electrodos multiplicando por la matriz de pesos inversa (2).

$$X = W^{-1} S \quad (2)$$

EEG en la enfermedad del Alzheimer

En general, la AD se ve reflejada en el EEG con una ralentización generalizada del perfil espectral y una reducción de la complejidad y las perturbaciones de la señal (Dauwels et al., 2010). De manera similar pero reducida se han detectado estos cambios en pacientes con MCI (Babiloni et al., 2016) (Hsiao et al., 2013).

Se cree que los primeros cambios que se presentan son un aumento de la actividad en Theta y una disminución en Beta. Esto seguido de una disminución en la Banda Alpha y más tarde un aumento en la Banda Delta. Es decir, en estadios avanzados de la enfermedad los pacientes presentan una disminución de la actividad en Alpha y un aumento en Delta mientras que en estadios iniciales se presentaría una disminución en Beta y un aumento en Theta (Jeong, 2004).

En estudios del EEG en estado de reposo el análisis espectral en pacientes con AD se muestra un aumento en la densidad de potencia de las bandas δ y θ , una disminución posterior en las bandas α y β y una disminución de la frecuencia pico (Rossini et al., 2020). Muchos estudios han tratado de cuantificar esta variación con parámetros espectrales como la potencia relativa en distintas bandas de frecuencias, la frecuencia máxima (o frecuencia pico), la frecuencia promedio. Además, a parte del estudio del espectro de EEG por bandas de frecuencia numerosos estudios emplean la relación de los parámetros espectrales entre dos bandas diferentes de frecuencia como el Ratio Alpha/Theta (Schmidt et al., 2013) (Bennys et al., 2001).

Existe un consenso a cerca de las variaciones de potencia de las bandas Delta, Theta, Alpha y Beta. Sin embargo, son menos los estudios que han analizado variaciones en la actividad de la banda Gamma. Estudios sobre la actividad en Gamma la relacionan con la memoria, atención y percepción, funciones cognitivas que se deterioran en la AD. A pesar de ello, algunos estudios encontraron disminuciones en la potencia Gamma mientras que otros han encontrado aumentos en la potencia Gamma (Güntekin et al., 2022).

Algunos estudios relatan que esta discrepancia se podría deber a que se produce un aumento en el contenido espectral de Gamma en fases iniciales de la enfermedad, que se explicaría por la aparición el mecanismo de compensación que trata de contrarrestar los síntomas iniciales (Adaikkan et al., 2019) (Wang et al., 2017) (Gaubert et al., 2019).

También existen estudios longitudinales que muestran el aumento de la actividad Delta y Theta y la disminución en Alpha y Beta con el progreso de la enfermedad (Jeong, 2004).

Los registro de EEG en reposo se realizan tanto para la condición de Ojos Cerrados como para la condición de Ojos Abiertos. Además, se suele calcular la Reactividad que es una condición adicional que mide la variación de la actividad cerebral entre la condición de Ojos Cerrados a la condición de Ojos Abiertos (Chae et al., 2020).

Por otro lado, numerosos estudios de correlación han resultado exitosos al comparar entre diferentes parámetros del EEG y datos clínicos de la AD (Garn et al., 2014) (Choi et al., 2019) (Torabinikjeh et al., 2022) (Gianotti et al., 2007). La mayoría de estos estudios comparan las puntuaciones del MMSE con diferentes parámetros del EEG como la potencia relativa, la frecuencia máxima, la frecuencia promedio, la información mutua o la coherencia. Otros también relacionan parámetros cuantitativos de EEG con pruebas de imagen como el PET Beta amiloide o MRI (Chae et al., 2020).

Actividad oscilatoria y actividad no oscilatoria

La señal de EEG contiene propiedades periódicas y aperiódicas. Por un lado, las propiedades periódicas se han vinculado a estados fisiológicos, cognitivos, conductuales y de enfermedad. Esto es porque los procesos cognitivos requieren de una sincronización de diversos grupos neuronales. Se piensa que a través de esta actividad rítmica coordinada de los grupos neuronales tiene lugar la actividad oscilatoria (Womelsdorf et al., 2007).

Por otro lado, actualmente la evidencia emergente demuestra que el componente aperiódico de la señal tiene interpretaciones fisiológicas y que cambia con la edad, la exigencia de la tarea y los estados cognitivos (Donoghue et al., 2020). Además, refleja parcialmente el equilibrio de actividades excitatorias/inhibitorias que se altera en la AD por el deterioro de las interneuronas inhibitorias. Esta evidencia, ha provocado el desarrollo de numerosos estudios en los que se separa la actividad oscilatoria y no oscilatoria del EEG (Hamm et al., 2015).

Donoghue et al. (2020) propone un algoritmo para la parametrización de la PSD en componente periódica y componente aperiódica. Para aislar la actividad oscilatoria de la no oscilatoria en primer lugar se estima la actividad no oscilatoria. La actividad aperiódica sigue una distribución similar a $1/f$. Esta componente se puede caracterizar por una función $1/f^X$ con X es el exponente aperiódico que refleja el patrón de potencia aperiódica a través de las frecuencias y es equivalente a la pendiente negativa del espectro de potencia logarítmico (Donoghue et al., 2020). El algoritmo es el siguiente:

1. Se ajusta la PSD con un componente aperiódico (Figura 1 a).
2. La parte aperiódica estimada se resta a la PSD (Figura 1 b). Se supone que los residuos de esta resta son una mezcla de ruido y picos oscilatorios periódicos.
3. Se siembra una distribución multigaussiana. Para ello, primero
 - a. Se calcula la desviación estándar de los residuos y a partir de ella se establece un umbral de ruido (línea roja discontinua de la Figura 1 c).

- b. Se buscan picos máximos de los residuos (naranja) y si supera el umbral de ruido se ajusta a una gaussiana (línea verde) alrededor del pico en función de la frecuencia, potencia y ancho de banda (Figura 1 c).
- c. Se resta la gaussiana ajustada y se repite el proceso hasta que el punto máximo esté por debajo del umbral de ruido (Figura 1 c).
- d. Los picos detectados se emplean para formar el ajuste multigaussiano (Figura 1 d).
4. Se resta a la PSD original el modelo multigaussiano (Figura 1 e).
5. Se estima de nuevo la componente aperiódica (Figura 1 f). Este nuevo ajuste estará menos corrompido por las grandes oscilaciones presentes en el PSD original (Figura 1 a)
6. El componente aperiódico se combina con el modelo multigaussiano, de manera que se obtiene el ajuste final (Figura 1. Algoritmo propuesto por Donoghue et al. (2020) para la estimación de la actividad no oscilatoria. El ajuste final contiene el 99% de la varianza de la PSD original.

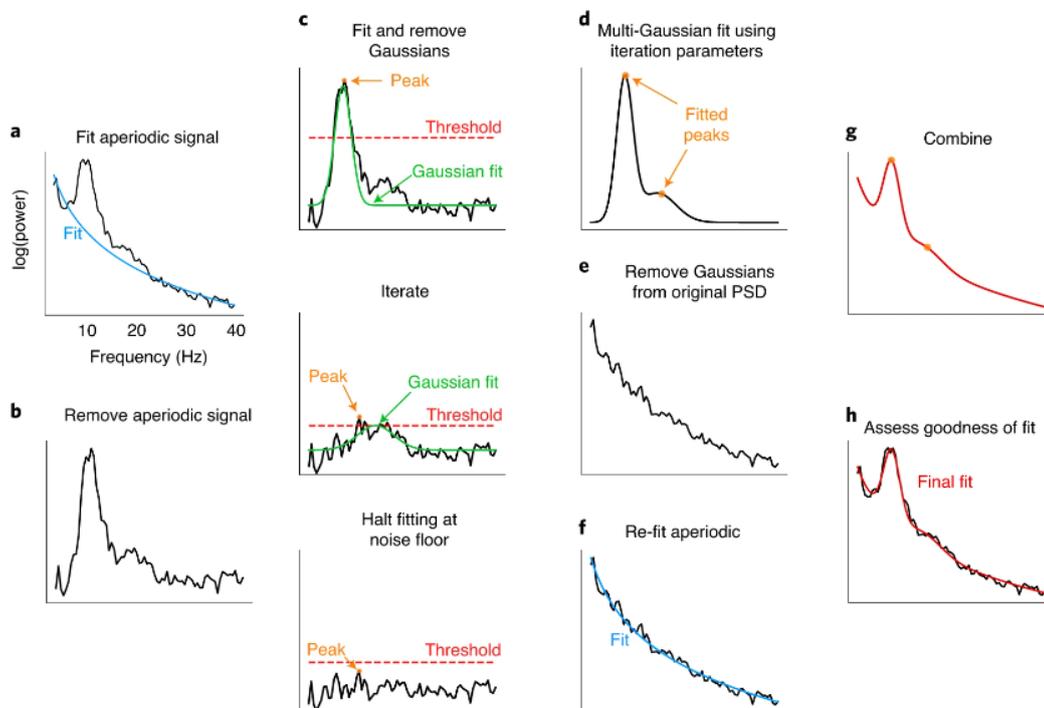


Figura 1. Algoritmo propuesto por Donoghue et al. (2020) para la estimación de la actividad no oscilatoria. Imagen extraída de (Donoghue et al., 2020)

Este algoritmo se puede emplear para aislar tanto la componente aperiódica como la componente periódica.

A pesar de existir abundantes investigaciones que muestran resultados discriminativos entre grupos (MCI, AD y Controles) todavía se trata de una herramienta alejada de la práctica clínica. Esto se puede deber a que la mayoría de los estudios se realizan con muestras poblacionales reducidas (Monllor et al., 2021). A esto se le añade que los síntomas de la AD están solapados con el resto de demencias, mientras que la mayoría de estudios no se validan con poblaciones de diferentes tipos de demencias a la vez (Jiao et al., 2023).

1.2. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

El análisis discriminativo entre grupos es una herramienta crucial en la investigación médica y en la comprensión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el deterioro cognitivo leve (MCI). Estas condiciones presentan desafíos significativos tanto en el diagnóstico temprano como seguimiento de la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad imperante de identificar biomarcadores y correlaciones clínicas que puedan mejorar la detección temprana y la comprensión de la progresión la AD.

La potencia relativa de la densidad espectral de potencia (PSD) es una medida ampliamente utilizada para evaluar las características de la actividad cerebral en diferentes frecuencias. Al analizar la potencia relativa en diferentes bandas de frecuencia, podemos obtener información acerca del enlentecimiento de la señal de EEG típico en las demencias. Además, estudios recientes muestran mejoras en los resultados cuando se separa entre actividad oscilatoria y actividad no oscilatoria

Por otro lado, la correlación entre los datos clínicos y la potencia relativa puede proporcionar información valiosa sobre las relaciones entre los cambios en la actividad cerebral y los síntomas clínicos observados en los pacientes. Al identificar patrones de correlación significativos, podemos descubrir biomarcadores potenciales y comprender mejor los mecanismos subyacentes de estas enfermedades, así como las regiones afectadas.

El primer objetivo de este TFG es realizar un análisis discriminativo entre sujetos con AD, sujetos con MCI y controles de edad avanzada mediante la potencia relativa y la pendiente espectral de la señal de EEG completa y de la actividad oscilatoria aislada centrado en la búsqueda de características capaces de diferenciar entre Controles vs. AD, Controles vs. MCI y MCI vs. AD

El segundo objetivo es realizar un análisis de correlaciones entre los mismos parámetros de EEG y tests clínicos, que complementa el estudio anterior con la búsqueda de relaciones entre factores clínicos y los parámetros cuantitativos.

El objetivo final es, en base a los resultados de ambos estudios, presentar una metodología de análisis de EEG para la monitorización de la AD basado en un análisis cuantitativo sencillo.

CAPÍTULO 2. MATERIALES

En este apartado se definen las características de la población empleada a partir de la descripción de la base de datos, así como el hardware y software utilizados.

2.1. BASE DE DATOS

La base de datos empleada contiene registros de EEG en reposo de sujetos divididos en 3 grupos (Lazarou et al., 2020):

- Controles Sanos (CS): Contiene 33 sujetos sanos mayores de 60 años.
- Enfermedad del Alzheimer (AD): Contiene 48 sujetos diagnosticados con AD por un neuropsiquiatra a partir del rendimiento neuropsicológico, MRI y exploraciones clínicas y neurológicas.
- Deterioro Cognitivo Leve (MCI): Contiene 79 sujetos que cumplen el criterio de Petersen

Los registros son de alrededor de 15 minutos. Se pidió a los sujetos que se mantuvieran todo lo relajados posible, quietos, minimizando el parpadeo y dejando la mente divagar. Se registró señal tanto para Ojos Cerrados como para Ojos Abiertos durante al menos 2-3 minutos cada periodo.

Para la adquisición de los datos se empleó el sistema EEG geodésico EGI 300 con una red de sensores geodésicos HydroCel de 256 canales (HCGSN) a una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Los electrodos se colocaron con el sistema de montaje 256 HCGSN adult 1.0, tal y como se muestra en la Figura 2. Las señales se registraron con el electrodo de referencia en Cz, AFz como electrodo de tierra con impedancia de los electrodos menor a 50 kΩ.

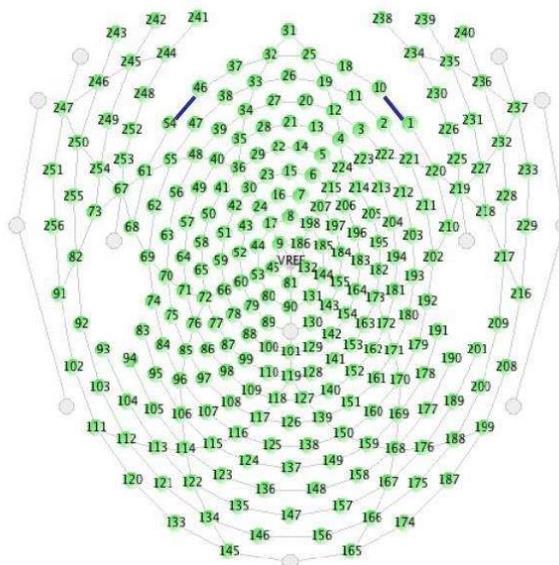


Figura 2. Red de electrodos de 256 canales Sensor Net

Los datos cuentan con un procesamiento previo de filtrado, segmentación y reemplazo de canales defectuosos mediante Net Station 4.3 (EGI). También se realizó una detección de artefactos de parpadeo y movimiento de los Ojos mediante Net Station. Por último, la línea base se corrigió utilizando 200 ms previos al experimento y se volvió a referenciar el promedio para tener valores independientes de la referencia.

Por otro lado, la base datos contiene información clínica de todos los pacientes como sexo, edad, nivel de educación, puntuaciones obtenidas en los tests MMSE, NPI, FRSSD y FUCAS.

		AD	MCI	Control
FUCAS	Media	54.83	44.76	42.12
	SD	10.54	3.55	0.50
FRSSD	Media	9.677	3.64	1.33
	SD	4.31	2.32	2.16

Tabla 1. Media y desviación típica (SD) de las puntuaciones de los tests para cada uno de los grupos de sujetos (AD, MCI y Control)

En la Tabla 1 se representa la media y la desviación típica de las puntuaciones de los tests para cada grupo. El test FUCAS puntúa de 42 a 126 puntos de manera que 42 significarían que el sujeto no ha tenido ningún problema a la hora de realizar el test mientras que 126 puntos indicarían un problema severo. El test FRSSD puntúa desde 0 puntos para los sujetos que no han presentado ningún tipo de deterioro cognitivo a 42 puntos para los sujetos que presentan un deterioro severo en todas las pruebas del test.

2.2. SOFTWARE

2.2.1. MATLAB

MATLAB es una plataforma de programación y cálculo numérico que se emplea para análisis de datos, desarrollo de algoritmos y creación de modelos. Durante el desarrollo del trabajo se ha empleado MATLAB R2022b.

2.2.2. EEGLAB

EEGLAB es una toolbox de MATLAB de procesamiento de EEG, MEG y otras señales bioeléctricas que incorpora herramientas de ICA, análisis tiempo/frecuencia, eliminación de artefactos y modos de visualización. Incorpora tanto una interfaz gráfica de usuario como un entorno de programación estructurado. Para el desarrollo del trabajo se ha empleado EEGLAB en la versión v2022.1.

Dentro de EEGLAB se emplearon los plugins FASTER y PREP. PREP es una pipeline automática de procesamiento de EEG para la identificación de canales sólidos y el cálculo de una referencia promedio sólida (Bigdely-Shamlo et al., 2015). Por otro lado, FASTER es un plugin de EEGLAB que implementa un método sin supervisión de procesamiento de EEG de alta densidad que incluye funciones como la importación de datos, división de la señal en epochs o rechazo de artefactos mediante ICA.

2.2.3. FieldTrip

FieldTrip es una toolbox de MATLAB de análisis de MEG y EEG para análisis tiempo/frecuencia, análisis estadístico no paramétrico o estimación de la ubicación y actividades de fuentes neuronales. Se trata de una herramienta de software libre y para el trabajo se ha empleado la versión fieldtrip-20220707.

2.3. HARDWARE

Se ha empleado un ordenador portátil Lenovo ideapad 320 con procesador i7, sistema operativo Windows 10 Home, 12 GB de RAM y un disco duro sólido de 1 TB. Como unidad de almacenamiento externo se ha empleado un disco duro externo mecánico Toshiba Canvio Basics de 1 TB.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

Se muestra a continuación un diagrama de flujo esquemático de todas operaciones realizadas hasta la obtención de los resultados. En los siguientes subapartados se detallan las explicaciones de cada uno de los bloques.

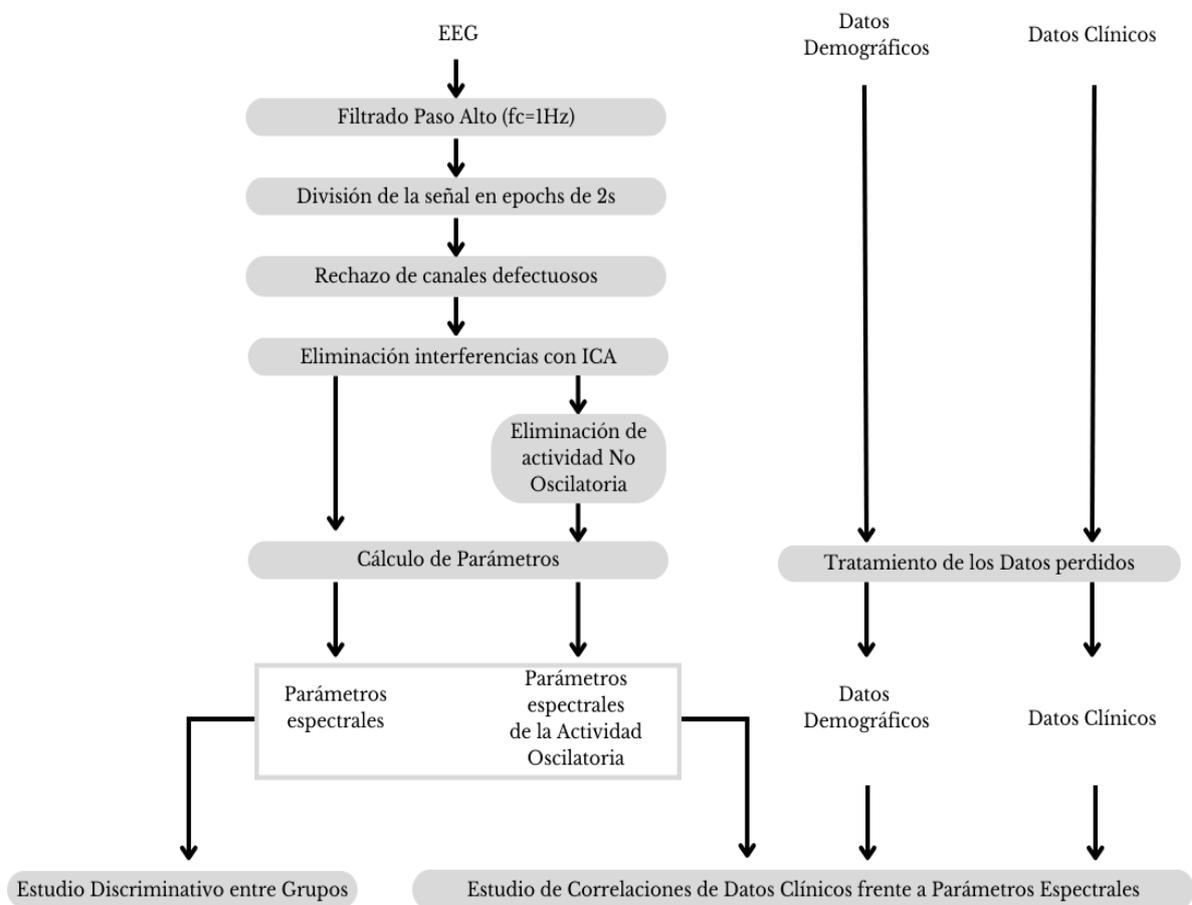


Figura 3. Diagrama de Flujo de los pasos realizados para el procesado de los datos y la construcción del estudio de correlaciones

3.1. PROCESADO DE LA SEÑAL DE EEG

3.1.1. Preprocesado de la señal de EEG

Para el preprocesado de las señales se han seguido los siguientes pasos:

1. Re-referenciación a Cz
2. Filtrado con filtro FIR paso alto con frecuencia de corte de 1Hz con ventana Hamming.
3. División de la señal continua en epochs de 2 segundos.
4. Rechazo de canales defectuosos mediante funciones de FASTER e intercambio mediante interpolación esférica
5. Tratamiento de las interferencias de red mediante PREP pipeline
6. Análisis de componentes independientes (ICA) con una selección manual de componentes y epochs artefactados.

Para valorar si los componentes eran o no artefactos se valoró globalmente la información que nos aportan la PSD, el mapa topográfico, imágenes ERP, el promedio de ERP y la señal del componente en función del tiempo en los primeros 35 componentes de cada sujeto en el espacio descompuesto de ICA. La imagen ERP es una imagen 2D generada a partir de la señal codificada por colores en la que cada fila representa la actividad de cada epoch.

Se consideró que el componente tendría información del EEG cuando la PSD presentaba una pendiente decreciente proporcional a $1/f$ con un pico en la banda de frecuencia Alpha, entorno a los 10 Hz y con la mayor parte del contenido espectral por debajo de los 40 Hz (Figura 4). La imagen ERP típica de un componente de EEG no presenta patrones definidos, el mapa topográfico muestra una fuente típica de EEG y en la señal se aprecian ondas Alpha.

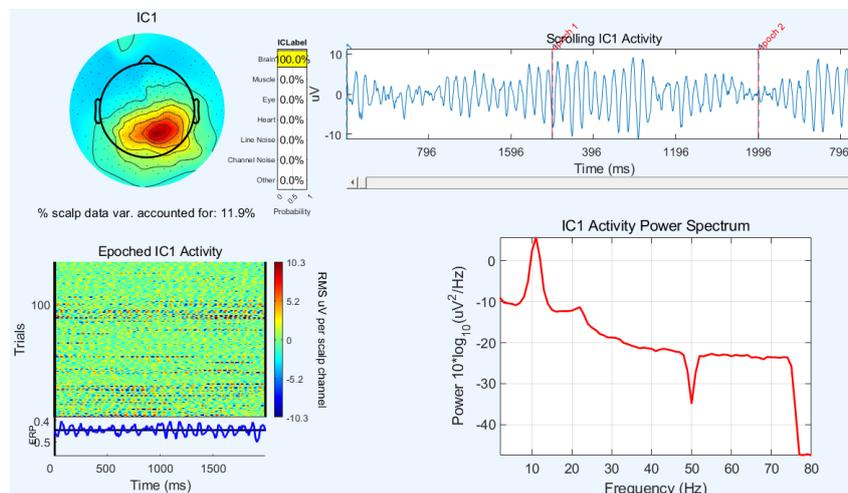


Figura 4. Ejemplo de componente no rechazado por contener información de EEG

Se identificaron artefactos oculares, de parpadeo o movimiento lateral, cuando la actividad estaba localizada en la parte delantera de la cabeza y la imagen ERP contenía patrones de puntos correspondientes al movimiento lateral de los ojos y al parpadeo (Figura 5).

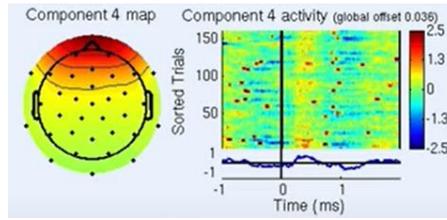


Figura 5. Ejemplo de componente de artefacto ocular (parpadeo)

Los criterios principales a tener en cuenta para identificar artefactos musculares fueron que la PSD tuviera una tendencia creciente a partir de los 10 Hz y que el mapa topográfico localizara la fuente en regiones periféricas. También se identificaron artefactos de ECG, caracterizados por la repetición del QRS a 1 Hz y fácil de reconocer mediante la señal del componente en función del tiempo. También se detectó el ruido de canal cuando el mapa topográfico mostraba la fuente localizada en un punto.

Para todos los tipos de artefactos, se rechazó el componente cuando no cumplía ninguno de los criterios que lo podían identificar como que contenía información del EEG. Por último, se descartaron aquellos sujetos en los que la mayoría de los componentes se debían descartar por no contener información de EEG. De esta manera, la base de datos se quedó con 48 sujetos de AD, 71 sujetos de MCI y 30 sujetos de controles sanos de edad avanzada

Separación de la actividad oscilatoria de la no oscilatoria

En este punto se tiene la señal, compuesta por la actividad oscilatoria (o periódica) y la actividad no oscilatoria (o no periódica), preprocesada. A partir de esta señal, en adelante señal entera, se obtuvo la actividad oscilatoria restando al espectro de la señal la componente aperiódica, estimada mediante el algoritmo propuesto por Donoghue et al.

3.1.2. Cálculo de parámetros espectrales

Para el cálculo de los parámetros se ha trabajado con la señal del EEG en el espectro de potencias. Para ello se transformó la señal mediante la transformada rápida de Fourier (FFT) analizando el espectro entre 1 y 50 Hz con pasos de 0.5 Hz.

Todos los parámetros espectrales se calcularon para tres condiciones: Ojos Abiertos, Ojos Cerrados y Reactividad que se calcula como:

$$X_{\text{Reactividad}} = \frac{X_{\text{Ojos Cerrados}} - X_{\text{Ojos Abiertos}}}{X_{\text{Ojos Cerrados}}} \quad (3)$$

Donde X es cualquier parámetro espectral.

Se obtuvieron los parámetros espectrales para los 256 electrodos. En primer lugar, se realizó una reducción de electrodos para pasar de 256 electrodos a 64 electrodos. Para ello, se seleccionaron los 64 electrodos de la Tabla 2 y se recalculó para cada uno de estos su valor como el promedio de los valores de los electrodos vecinos.

Electrodos					
HydroCel	10--10	Zonas	HydroCel	10--10	Zonas
2	F8	Frontal	94	TP9	Temporal
5	F2	Frontal	96	T5-P7	Temporal
10	AF8	Frontal	97	Po7	Occipital
12	AF4	Frontal	106	P9	Parietal
15	Fcz	Central	109	PO3	Occipital
18	Fp2	Frontal	116	O1	Occipital
21	Fz	Frontal	119	Poz	Occipital
24	Fc1	Central	126	Oz	Occipital
26	Fpz	Frontal	140	PO4	Occipital
29	F1	Frontal	142	P2	Parietal
34	AF3	Frontal	143	Cp2	Parietal
36	F3	Frontal	150	O2	Occipital
37	Fp1	Frontal	153	P4	Parietal
42	FC3	Central	161	PO8	Occipital
44	C1	Central	162	P6	Parietal
46	AF7	Frontal	164	CP4	Parietal
47	F7	Frontal	169	P10	Parietal
48	F5	Frontal	170	T6-P8	Temporal
49	FC5	Central	172	CP6	Parietal
59	C3	Central	179	TP8	Temporal
62	FT7	Temporal	183	C4	Central
64	C5	Central	185	C2	Central
66	CP3	Parietal	190	TP10	Temporal
68	T9	Temporal	194	C6	Central
69	T3-T7	Temporal	202	T4-T8	Temporal
76	Cp5	Parietal	206	FC4	Central
79	Cp1	Parietal	207	FC2	Central
81	CpZ	Parietal	210	T10	Temporal
84	TP7	Temporal	211	FT8	Temporal
86	P5	Parietal	213	FC6	Central
87	P3	Parietal	222	F6	Frontal
88	P1	Parietal	224	F4	Frontal

Tabla 2. Equivalencias de electrodos entre el sistema HydroCel de 256 electrodos, el sistema 10-10 de 64 electrodos y las áreas del cerebro (Frontal, central, parietal, temporal y occipital)

3.1.2.1. Potencia absoluta

La densidad espectral de potencia (PSD) determina la distribución de la potencia de una señal en un intervalo de frecuencias. Se define como:

$$PSD(f) = \sum_{n=0}^{N-1} r_{xx}(n) e^{-j2\pi fT} \quad (4)$$

Donde $r_{xx}(n)$ es la función de autocorrelación (5) (Echeverry et al., s. f.)

$$r_{xx}(n) = \sum_{k=1}^{N-1} x(k)x(k+n) \quad (5)$$

Se ha calculado mediante el método de transformación de frecuencias multitaper de Hanning. Una vez calculada la PSD para cada electrodo se obtuvo la potencia absoluta entre 2.5 y 45 Hz.

3.1.2.2. Potencia relativa

Para el cálculo de la potencia relativa se dividió el espectro en 5 bandas de frecuencia:

Banda de Frecuencia	f_{min} (Hz)	f_{max} (Hz)
Delta (δ)	2.5	4
Theta (θ)	4	8
Alpha (α)	8	13
Beta (β)	13	30
Gamma (γ)	30	45

Tabla 3. División del espectro en bandas de frecuencia

Para cada una de las bandas se obtiene la potencia relativa como la PSD de cada banda dividida por la potencia absoluta. Se obtiene como:

$$PR_x = \frac{\sum PSD(f_{min} < f < f_{max})}{\sum PSD} \quad (6)$$

Con $[f_{min}, f_{max}]$ el ancho de banda de la banda de frecuencia x ($\delta, \theta, \alpha, \beta$ o γ). También se ha calculado el Ratio Alpha/Theta de la potencia relativa (7).

$$PR_{Alfa/Theta} = \frac{PR_{Alfa}}{PR_{Theta}} \quad (7)$$

3.1.2.3. Pendiente espectral

Se obtuvo la pendiente espectral en un rango de frecuencias entre 2.5 y 45 Hz. Para ello se empleó el método propuesto por Colombo et al. (2019) Consiste en realizar un ajuste por mínimos cuadrados de la PSD. A continuación, se consideró que los intervalos de frecuencia con residuos positivos superiores a 1 desviación absoluta media de la distribución tenían picos oscilatorios. Además, se eliminaron los intervalos contiguos con residuos positivos, por considerarlos que formaban parte de la base del pico. Por último, se ajustó una segunda línea de mínimos cuadrados en los intervalos de frecuencia que no se eliminaron. Esta segunda línea es la pendiente espectral.

La pendiente espectral se ha obtenido únicamente para la señal entera, ya que carece de sentido su cálculo para la actividad oscilatoria.

3.2. PROCESADO DE LOS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS

El procesamiento de los datos clínicos hace referencia al tratamiento de los valores ausentes. El sexo, la edad y los años de educación no han requerido procesamiento. Sin embargo, para algunos sujetos no se tenían las puntuaciones de alguno de los tests (FUCAS y FRSSD). Debido a que la muestra de población es grande, de 150 sujetos, se han eliminado las muestras con datos ausentes para cada uno de los tests, de manera que nos quedamos con dos poblaciones diferentes (Tabla 4)

	AD	MCI	Control	TOTAL
FUCAS	31	51	16	98
FRSSD	47	59	29	135

Tabla 4. Número de sujetos totales y para cada condición (AD, MCI o Control) para cada uno de los estudios de correlaciones con cada uno de los tests clínicos (FUCAS y FRSSD)

3.3. ANÁLISIS DISCRIMINATIVO ENTRE GRUPOS

Por otro lado, se ha llevado a cabo un análisis discriminativo entre los controles sanos, los sujetos con AD y los sujetos con MCI. En este análisis contamos con 48 sujetos con AD, 71 sujetos con MCI y 30 sujetos de controles sanos de edad avanzada.

Para este análisis se ha dividido el cerebro en 10 áreas: Frontal derecha e izquierda, central derecha e izquierda, parietal derecha e izquierda, occipital derecha e izquierda, temporal derecha e izquierda. Por lo tanto, se obtuvieron los parámetros espectrales de cada zona como el promedio de los electrodos de dicha zona.

$$X_Y = \frac{\sum_{y=1}^{n_Y} X_y}{n_Y} \quad \forall y \in Y \quad (8)$$

Donde X es el parámetro espectral, y es el electrodo, Y es el área (Frontal, Temporal, Central, Parietal u Occipital) y n el número de electrodos de dicha área. Las correspondencias entre los electrodos y las zonas están en la Tabla 2.

Para analizar la sensibilidad de los parámetros cuantitativos de discriminar entre estos tres grupos se ha realizado un test de muestras independientes (t-test). Además, se ha aplicado una corrección por comparaciones múltiples mediante FDR (False Discovery Rate) para controlar el número de falsos positivos. El análisis se hizo para Ojos Cerrados, Ojos Abiertos y Reactividad (3).

3.4. ESTUDIO DE CORRELACIONES

Para el estudio de correlaciones se dividió el cerebro en 5 áreas: Frontal, Temporal, Central, Parietal y Occipital. Así, se obtuvo el parámetro espectral de cada zona como el promedio de todos los electrodos de esa zona (8).

Para evaluar las correlaciones se empleó la Rho de Spearman, que es un coeficiente correlación lineal indicado para distribuciones no normales y se obtiene como:

$$rho(a, b) = 1 - \frac{6 \sum D^2}{n(n^2-1)} \quad (9)$$

Donde D es la diferencia entre las variables a y b y n es el tamaño de las variables. También se tuvo en cuenta la significancia estadística de las correlaciones mediante los p-valores con un umbral de significancia de 0.05.

3.4.1. Estudio de correlaciones con los datos demográficos

En primer lugar, se evaluó la influencia de los datos demográficos (edad, nivel de educación y sexo) en los parámetros espectrales del EEG y en los datos clínicos (pruebas MMSE, FRSSD y FUCAS).

3.4.1. Estudio de correlaciones de datos clínicos frente a parámetros de EEG

Para eliminar el efecto de las variables demográficas se obtuvo la correlación parcial entre los parámetros espectrales y clínicos eliminando el efecto de la edad y el nivel de educación sobre estos.

$$r_{ab,c} = \frac{r_{ab} - \sum_{i=1}^k r_{ai} r_{bi}}{\sqrt{(1 - \sum_{i=1}^k r_{ai}^2)(1 - \sum_{i=1}^k r_{bi}^2)}} \quad (10)$$

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo, se exponen los resultados del estudio discriminativo entre grupos y del estudio de correlaciones. Acompañando los resultados se realiza una discusión de estos.

4.2. ESTUDIO DISCRIMINATIVO ENTRE GRUPOS

A continuación, se exponen los resultados del estudio discriminativo entre los grupos de controles de edad avanzada, sujetos con AD y sujetos con MCI mediante mapas topográficos en escala de grises. Los mapas representan la diferencia del parámetros por electrodo entre grupos (Control vs. AD, Control vs MCI y AD vs MCI), tal y como se esquematiza en la Figura 6. Las cruces representan las regiones en las que se han encontrado diferencia estadísticamente significativa, tras la corrección mediante FDR, ya que el test estadístico se ha realizado por el promedio de las regiones.

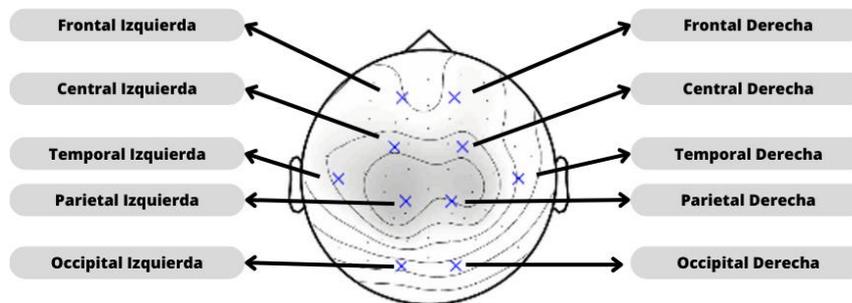


Figura 6. Esquema de representación de los resultados del análisis discriminativo entre grupos (AD, MCI y control)

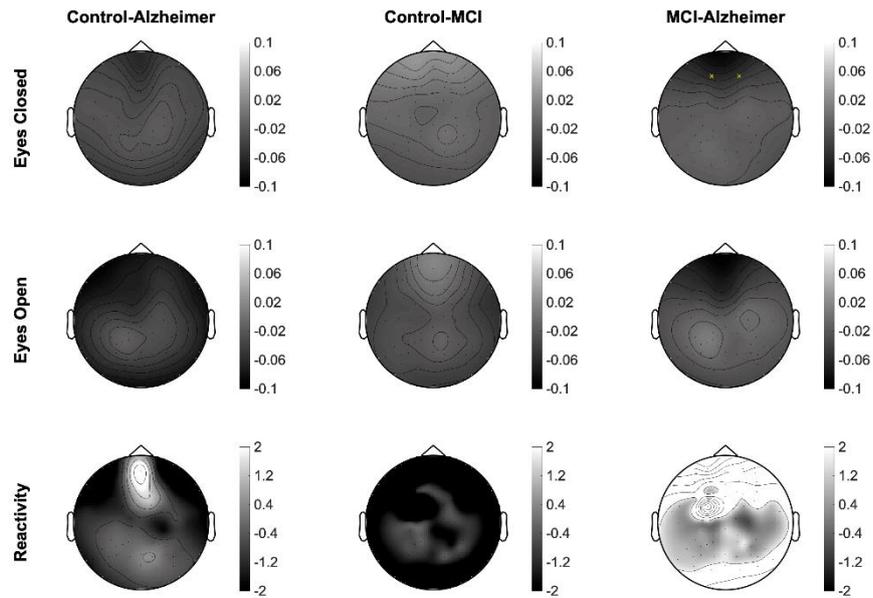


Figura 7. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Delta para señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

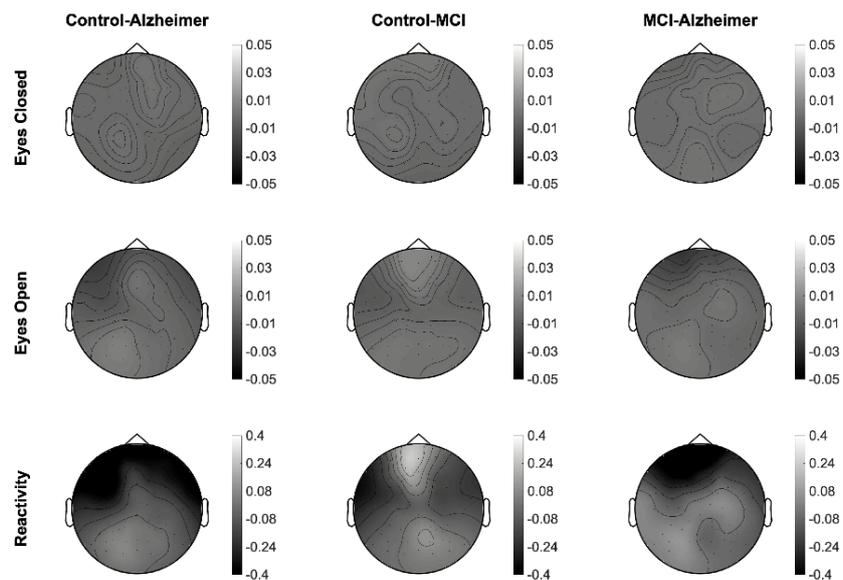


Figura 8. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Delta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

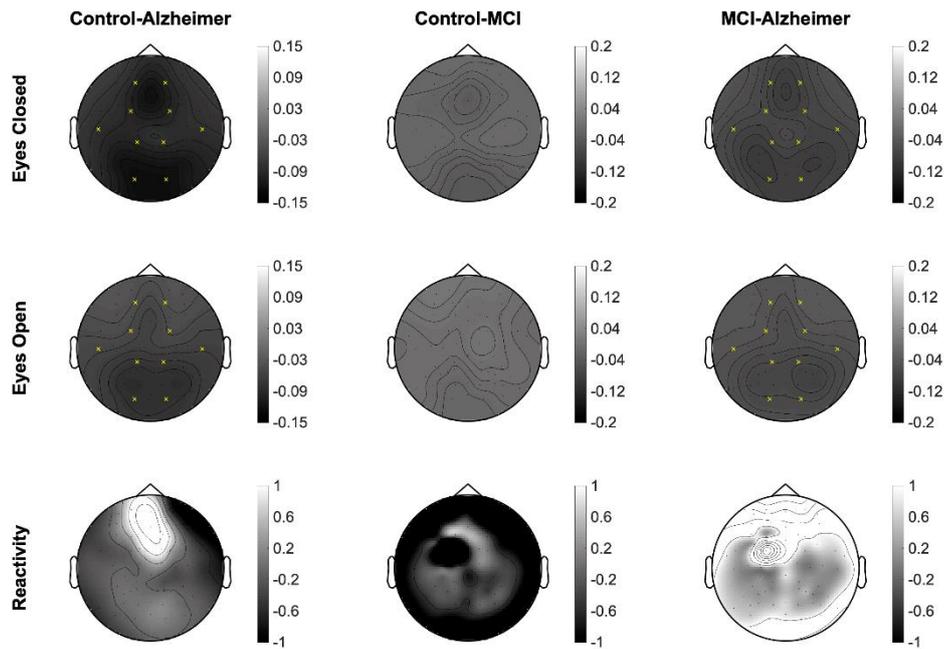


Figura 9. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Theta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

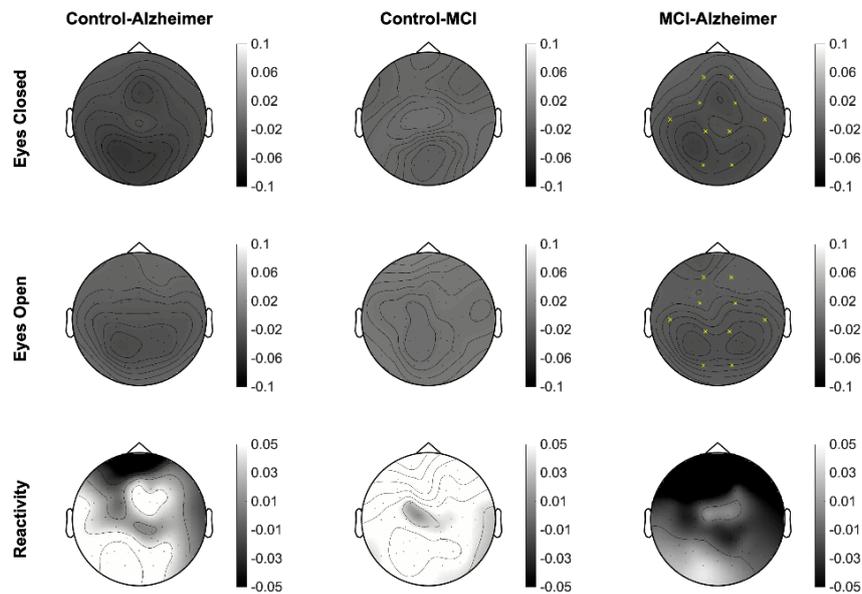


Figura 10. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Theta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

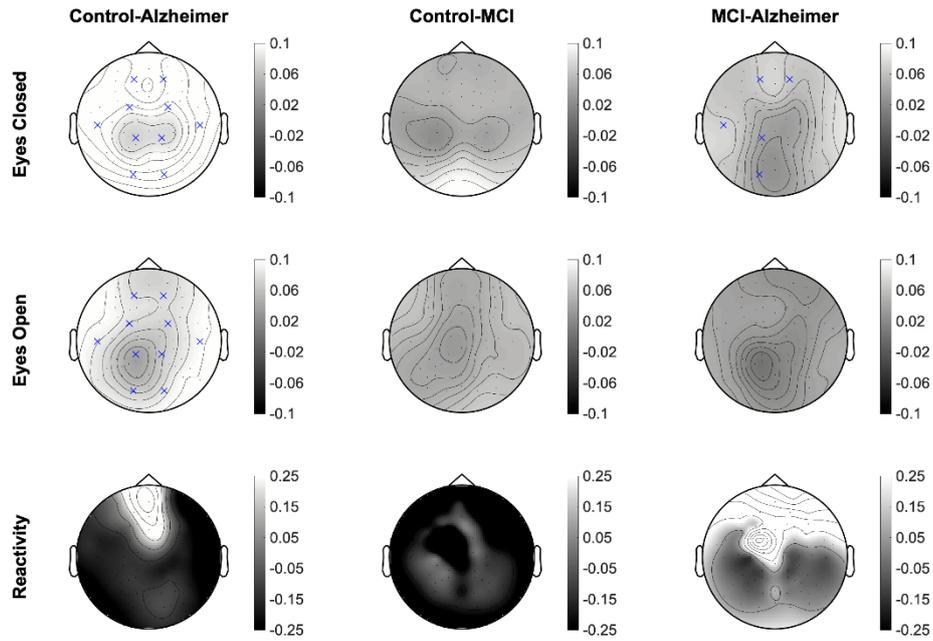


Figura 11. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Alpha para la Señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

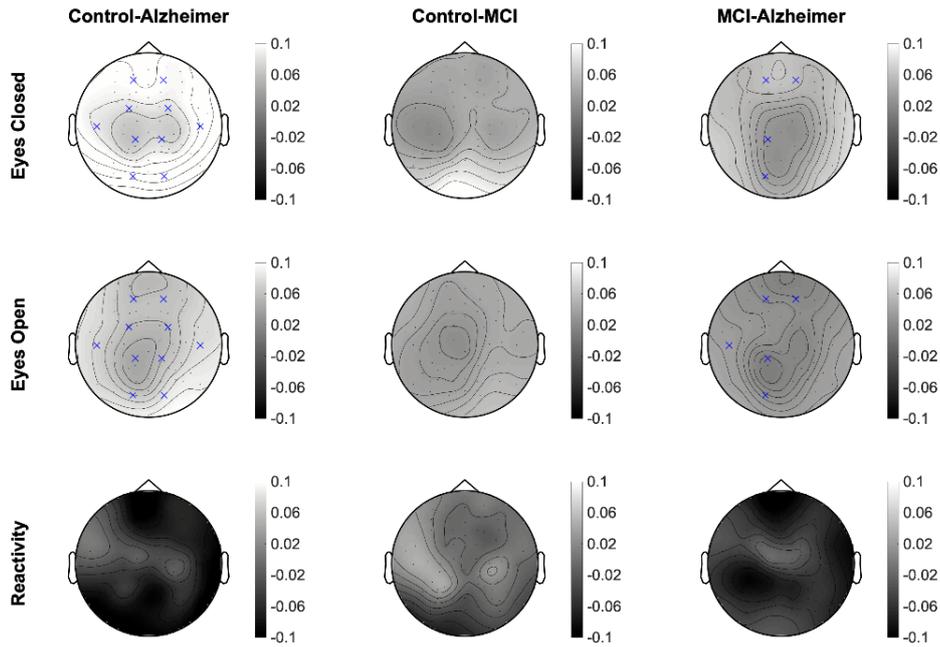


Figura 12. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Alpha para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

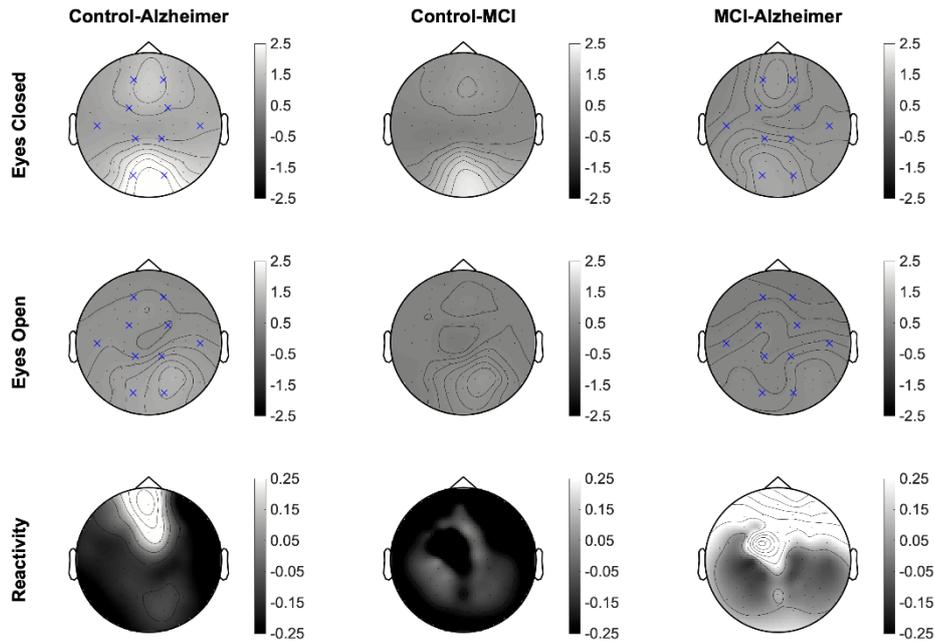


Figura 13. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa para el Ratio Alpha/Theta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

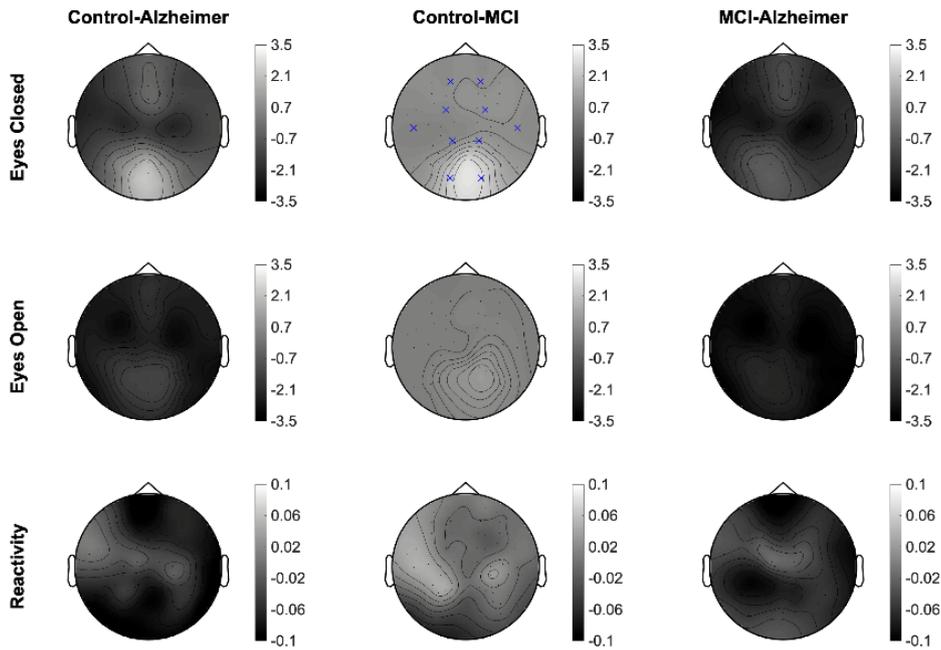


Figura 14. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa para el Ratio Alpha/Theta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

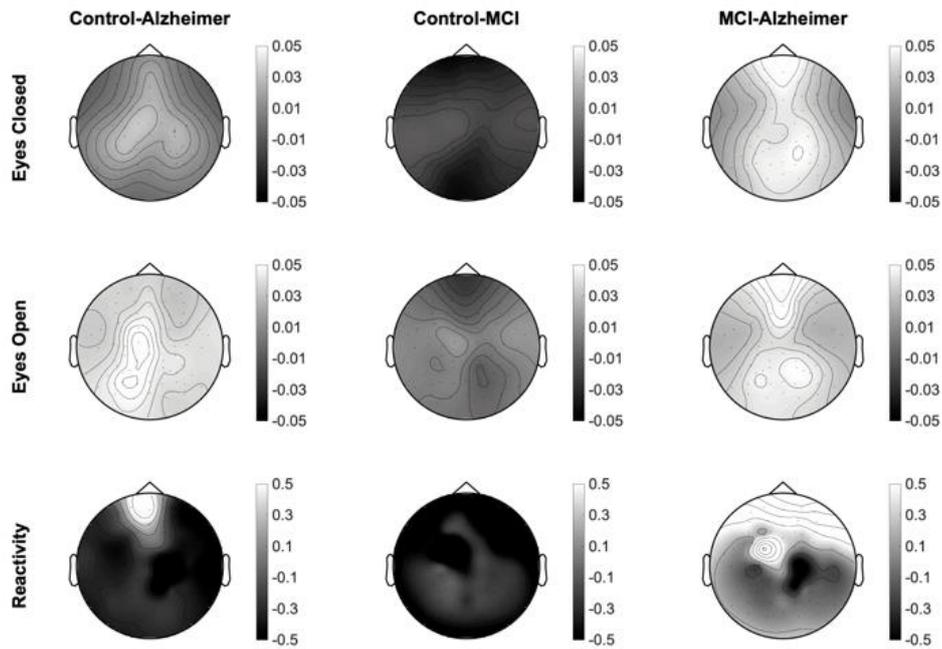


Figura 15. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Beta para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

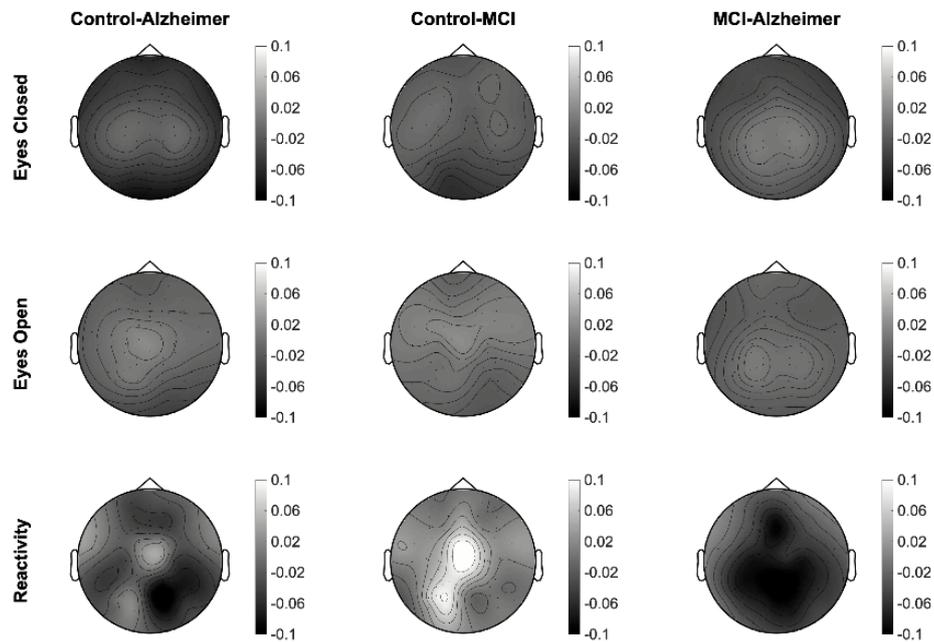


Figura 16. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Beta para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

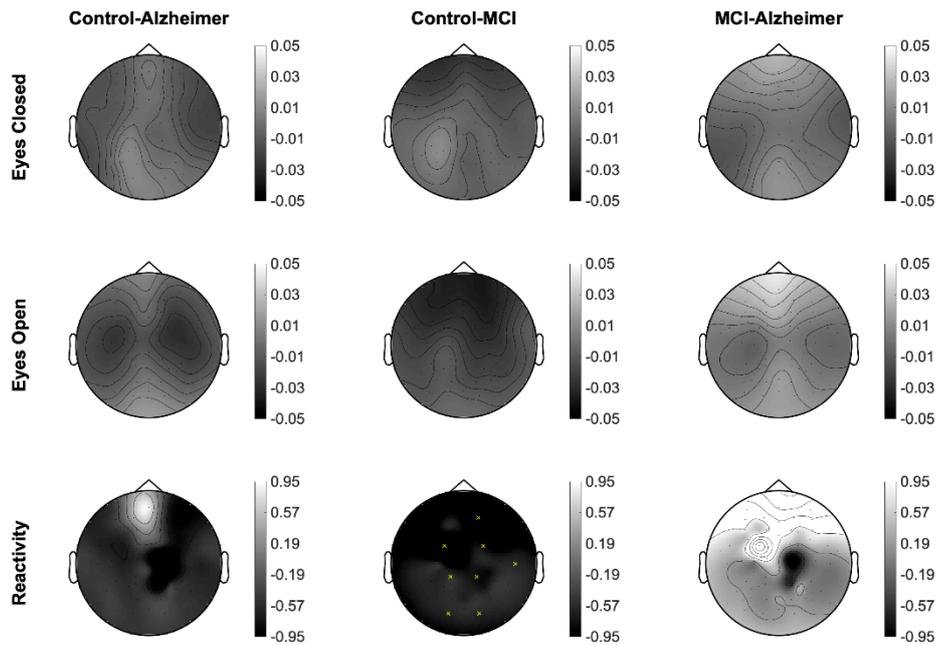


Figura 17. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Gamma para la señal entera. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

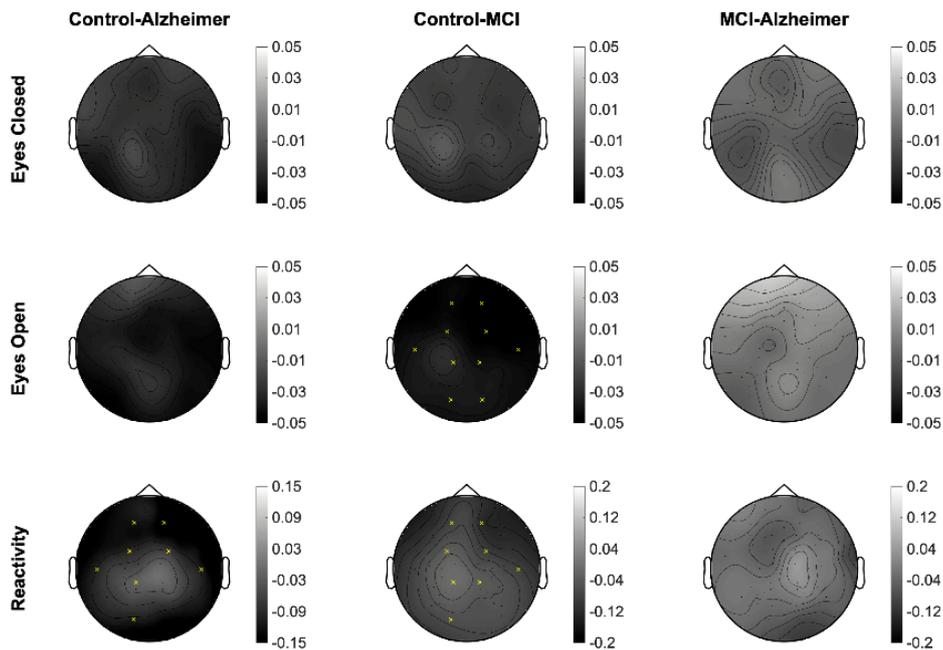


Figura 18. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la Potencia Relativa en la Banda Gamma para la Actividad Oscilatoria. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

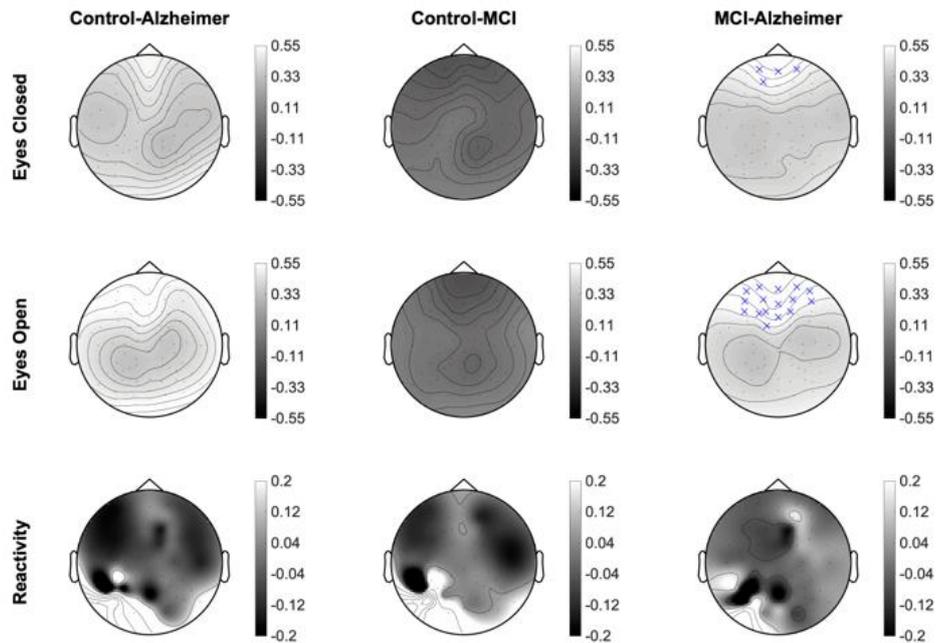


Figura 19. Estudio discriminativo entre AD, HC y MCI para la pendiente espectral. Se representa en el mapa topográfico la diferencia entre el parámetro espectral entre Control y AD, Control y MCI y entre MCI y AD. Se representan con cruces las regiones corticales en las que aparecen diferencias estadísticamente significativas. Se representan las cruces en amarillo si el parámetro es mayor en el segundo grupo que en el primero (diferencia negativa) y en azul si el parámetro es mayor en el primer grupo (diferencia positiva)

En la Banda Delta apreciamos para la señal entera un aumento de la potencia relativa desde los controles hasta MCI y AD. Somos capaces de distinguir entre MCI y AD para Ojos Cerrados (Figura 7) en la región frontal. Vemos que para la actividad oscilatoria (Figura 8) no se aprecian diferencias entre grupos y esto se debería a que, en la Banda Delta, porcentualmente, la actividad no oscilatoria es predominante y apenas tenemos actividad oscilatoria por lo que encontramos potencias relativas cercanas a muy cero. Es decir, que la información que nos está dando esta banda, que nos permite diferenciar MCI de AD, se debería a la actividad no oscilatoria y valores tan bajos de contenido de actividad oscilatoria no serían sensibles a las alteraciones del neocórtex producidas por la enfermedad.

La potencia relativa de la Banda Theta aumenta de manera progresiva desde los controles hasta MCI y AD. Para la señal entera nos permite distinguir entre controles y AD y entre AD y MCI (Figura 9) en todas las regiones corticales. Con la actividad oscilatoria (Figura 10) aislada distinguimos entre sujetos con AD y MCI en todas las regiones corticales.

Para la señal entera, la potencia relativa de la Banda Alpha nos permite distinguir entre controles y AD en Ojos Abiertos y Ojos Cerrados para todas las regiones corticales y entre AD y MCI en Ojos Cerrados en la regiones frontal, central izquierda, temporal izquierda y parietal izquierda (Figura 11). Con la actividad oscilatoria aislada, la potencia relativa de la Banda Alpha nos permite distinguir ente controles y AD para Ojos Abiertos y Ojos Cerrados en todas las áreas corticales y entre AD y MCI para Ojos Cerrados en la región frontal, parietal izquierda y occipital izquierda y para Ojos Abiertos en la región frontal, temporal izquierda, parietal izquierda y occipital izquierda. (Figura 12).

Estos resultados nos indicarían que potencia relativa de la Banda Alpha y Theta son sensibles a la detección de las alteraciones que se producen en estadios avanzados de la enfermedad, pero no a las alteraciones iniciales. Esto es debido a que en estas bandas se

detectaría alteraciones avanzadas, de manera que no se tendría la sensibilidad suficiente para discernir entre una señal fisiológica de una persona de edad avanzada y una señal de un sujeto con MCI, pero sí para discernir entre un estadio inicial de la enfermedad (MCI) y un estadio avanzado (AD).

El Ratio Alpha/Theta aumenta progresivamente cuando pasamos de controles a MCI y AD. Cuando tratamos con la señal entera, nos permite distinguir entre Controles y AD y entre MCI y AD en todas las regiones corticales para Ojos Cerrados y Ojos Abiertos (Figura 13). En contraste, la actividad oscilatoria nos permite distinguir entre controles y MCI para Ojos Cerrados en toda la corteza (Figura 14). Podríamos deducir que la actividad oscilatoria para este parámetro nos daría información acerca de la transición de control a MCI, mientras que, la actividad no oscilatoria (pendiente espectral), nos daría información acerca de las transiciones que se producen en fases más avanzadas de la enfermedad (Control – AD y MCI -AD). Esta conclusión, se vería reforzada por los resultados de la pendiente espectral (Figura 19), que nos permite distinguir entre MCI y AD en la región frontal para Ojos Abiertos y Ojos Cerrados. Esto indicaría que la pendiente espectral nos estaría dando información acerca de alteraciones que se producen en la transición de MCI a AD.

La potencia relativa en la Banda Beta no permite distinguir entre grupos ni para la actividad oscilatoria (Figura 16) ni para la señal entera (Figura 15).

La potencia relativa de la Banda Gamma aumenta desde controles a MCI, sin embargo, disminuye en AD cuando estudiamos la señal entera y nos permite distinguir entre controles y MCI para la Reactividad en toda la corteza a excepción de la regiones frontal izquierda y temporal izquierda (Figura 17). Esta disminución se podría deber al deterioro de las interneuronas inhibitorias, que interrumpe el equilibrio de actividades excitatorias e inhibitorias, esenciales en la generación de oscilaciones Gamma. Esta información relacionada con el equilibrio de actividades excitatorias e inhibitorias se ve reflejado en la pendiente espectral, es decir, en el componente no oscilatorio de la señal.

Esto explicaría el aumento de la potencia relativa de la Banda Gamma en AD cuando se estudia la actividad oscilatoria aislada. Es decir, al eliminar la pendiente espectral se obviaría la información relacionada con el equilibrio de actividades excitatorias e inhibitorias y tendríamos que se un aumento en el contenido espectral de la Banda Gamma.

Trabajar con la actividad oscilatoria aislada nos está permitiendo distinguir con la Reactividad entre controles y AD para toda la corteza a excepción de la región parietal derecha y occipital derecha y entre controles y MCI para las regiones temporal izquierda y occipital derecha. Además, también distinguimos entre controles y MCI para la condición Ojos Abiertos en todo el córtex cerebral.

Estos resultados podrían relacionados con el mecanismo de compensación, que actúa al inicio de la enfermedad y que en fases avanzadas se saturaría. Es decir, el mecanismo de compensación es capaz de corregir un grado de deterioro cognitivo leve, pero llega a un límite a partir del que deja de incrementarse cuando el deterioro está avanzado. Con todo esto, somos capaces de deducir que la Reactividad en la Banda Gamma nos estaría dando información sobre los mecanismos de compensación iniciales y por eso tiene la sensibilidad suficiente para distinguir entre Controles y AD y entre Controles y MCI, pero no entre MCI y AD porque entre estos dos últimos grupos no existiría diferencia significativa en el mecanismo de compensación.

La Banda Gamma se caracteriza por tener una gran dispersión entre individuos. Cuando tratamos la Reactividad en esta banda estaríamos corrigiendo los factores de variabilidad entre individuos. Esto explicaría el hecho de que a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas ni en Ojos Cerrados ni en Ojos Abiertos se encuentren en la Reactividad.

Resumiendo todos los resultados de este primer estudio, podemos decir que en los resultados para algunas bandas de frecuencia se ha visto que estudiar la actividad oscilatoria aislada presenta ventajas relevantes. Por ejemplo, en la banda Gamma, que es de alta frecuencia y, por lo tanto, la actividad no oscilatoria está menos presente, se ha visto que pasamos de no diferenciar entre Controles y MCI para la señal entera a tener diferencias sólidas entre controles y AD y entre Controles y MCI con la actividad oscilatoria aislada.

Por el contrario, en las bandas de baja frecuencia donde se tiene una presencia mayor de actividad no oscilatoria, trabajar con la actividad oscilatoria aislada no nos aporta información adicional. Este sería el caso de la Banda Delta y la Banda Theta.

La actividad no oscilatoria también tiene información sobre el progreso de la enfermedad. En concreto, se ha visto para la población estudiada que para algunos parámetros la actividad no oscilatoria da información acerca de alteraciones avanzadas de la enfermedad, mientras que la actividad oscilatoria tendría información acerca de las alteraciones precoces. Esto se ha visto en el estudio la potencia relativa del Ratio Alpha/Theta, en el que se pasa de distinguir entre controles y AD y entre MCI y AD a distinguir entre Controles y MCI.

El grupo de control, compuesto por personas sanas de edad avanzada, podría presentar algunas limitaciones. Esto es porque las alteraciones cognitivas que se presentan en MCI están relacionadas con la memoria episódica, también afectada por el proceso fisiológico de la edad. Por un lado, tenemos parámetros espectrales que nos dan información acerca de alteraciones que ocurren al principio de la enfermedad de manera que nos permiten distinguir entre controles y MCI. Por otro lado, tenemos parámetros que nos dan información acerca de cambios que se producen cuando la enfermedad está avanzada y, por lo tanto, nos permiten distinguir entre controles y AD y entre AD y MCI. Es decir, cuando la información de la banda de frecuencia está relacionada con eventos que se producen al inicio de la enfermedad, los controles y los sujetos con MCI están más alejados entre sí, mientras que cuando la información de la banda de frecuencia está relacionada con eventos que suceden en estadios avanzados la población de controles es más cercana a la población de MCI. Esto se ha tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

4.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CORRELACIONES

A continuación, se exponen los resultados del estudio de correlaciones entre los datos clínicos y los parámetros cuantitativos de EEG.

4.1.1. Resultados previos

En primer lugar, se exponen los resultados previos del estudio de correlaciones con variables demográficas. En la Tabla 5 se muestran los resultados de esta evaluación.

	Edad	Nivel de educación	Sexo
FRSSD	0.3991*	0.3345*	-
FUCAS	0.3820*	0.3122*	-

Tabla 5. Estudio de correlaciones entre los datos demográficos (Edad, Nivel de Educación y Sexo) frente a los datos clínicos (pruebas FRSSD y FUCAS). Para las variables categóricas (Sexo) se ha empleado una prueba chi cuadrado para un umbral de significancia de p -valor < 0.05 . Para las variables continuas (Edad y Nivel de educación) se ha obtenido el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Se representa con un asterisco las diferencias y correlaciones estadísticamente significativas y con un - cuando no tenemos diferencia estadísticamente significativa

Vemos que la edad y el nivel de educación presentan una correlación estadísticamente significativa mientras que el sexo no muestra diferencias estadísticamente significativas. Por ello, el estudio de correlaciones se ha realizado eliminando el efecto de las variables edad y nivel de educación.

Estos resultados previos muestran que la edad y el nivel de educación influyen en la puntuación de los tests, mientras que, el sexo no influye. Estos resultados nos han impulsado a eliminar el efecto de la edad y el nivel de educación a la hora de correlacionar los datos clínicos con los parámetros espectrales.

4.1.2. Resultados estudios de correlaciones entre datos clínicos y parámetros espectrales

En este apartado se muestran los resultados del estudio de correlaciones entre datos clínicos (tests FUCAS, FRSSD) y parámetros espectrales (Potencia relativa de las bandas Delta, Theta, Alpha, Beta, Gamma, Ratio Alpha/Theta y pendiente espectral) mediante el estudio de la correlación parcial con corrección del efecto de la edad y el nivel de educación.

Desde la Figura 21 hasta la Figura 26 se muestran los resultados del estudio de correlaciones de la potencia relativa de la señal entera y de la actividad oscilatoria aislada frente al test FRSSD y desde la Figura 27 hasta la Figura 32 se muestran los resultado del estudio de correlaciones de la potencia relativa de la señal entera y de la actividad oscilatoria aislada frente al test FUCAS. En la Figura 33 y la Figura 34 se muestran los resultados del estudio de correlaciones entre la pendiente espectral y FRSSD y FUCAS, respectivamente.

Los resultados se muestran mediante mapas topográficos que muestran los valores de correlación por zonas, y se han obtenido asignando el valor de correlación de la zona a todos los electrodos de dicha zona. Cada punto blanco representa una región cortical en la que hay correlación estadísticamente significativa, tal y como se esquematiza en la Figura 20.

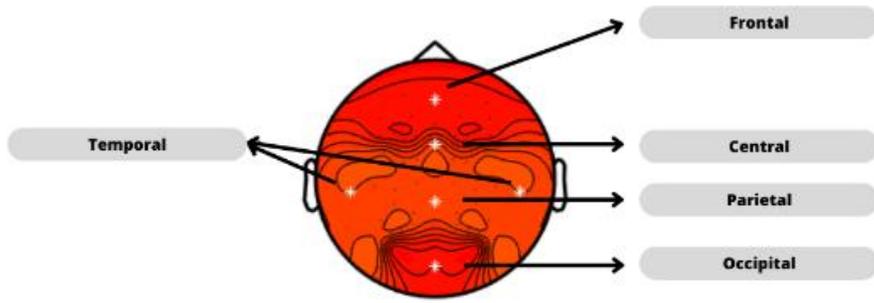


Figura 20. Esquema de representación de resultados del estudio de correlaciones

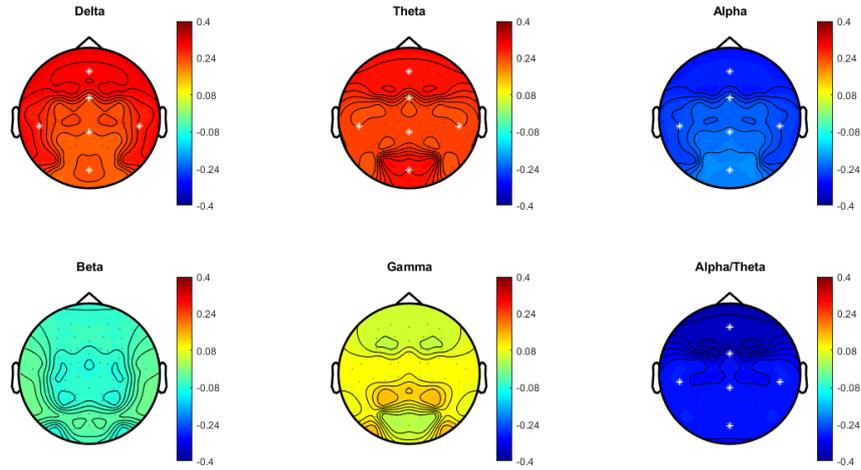


Figura 21. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

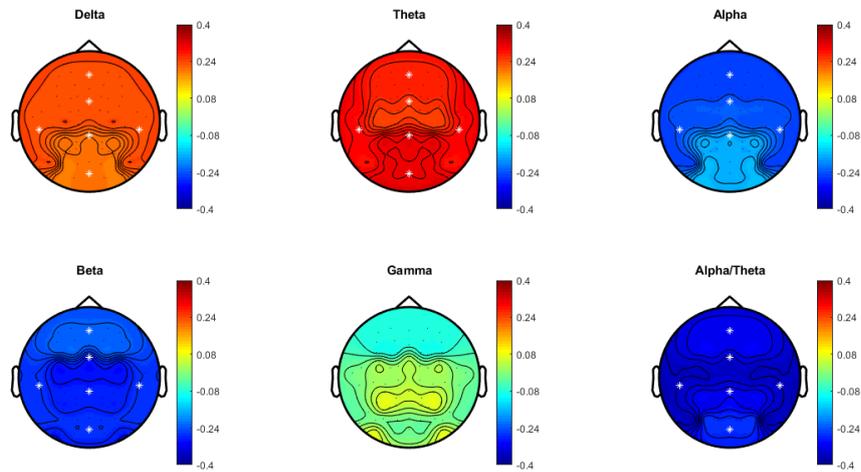


Figura 22. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

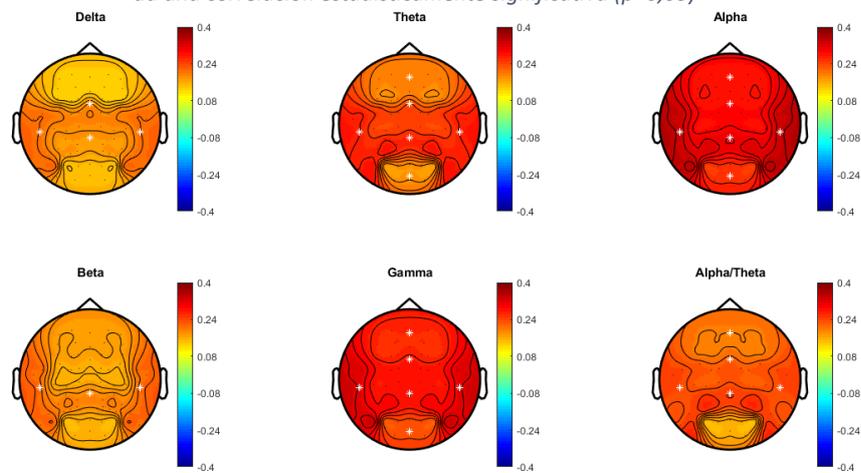


Figura 23 . Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

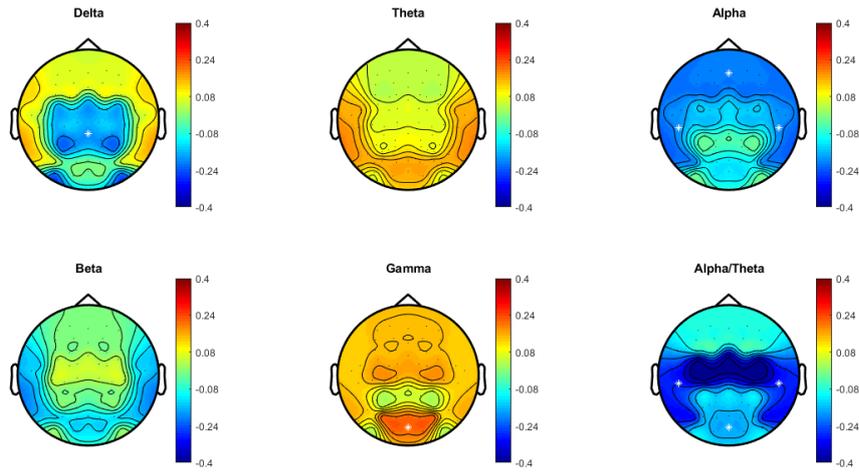


Figura 24. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

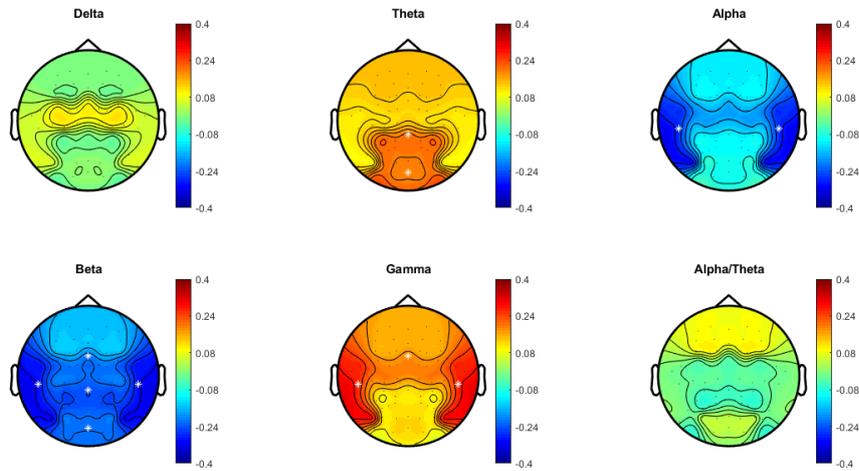


Figura 25. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

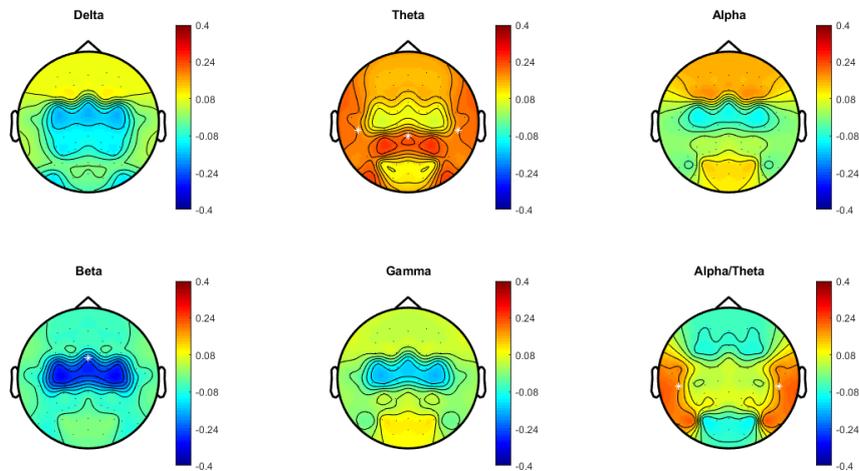


Figura 26. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad para la actividad oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

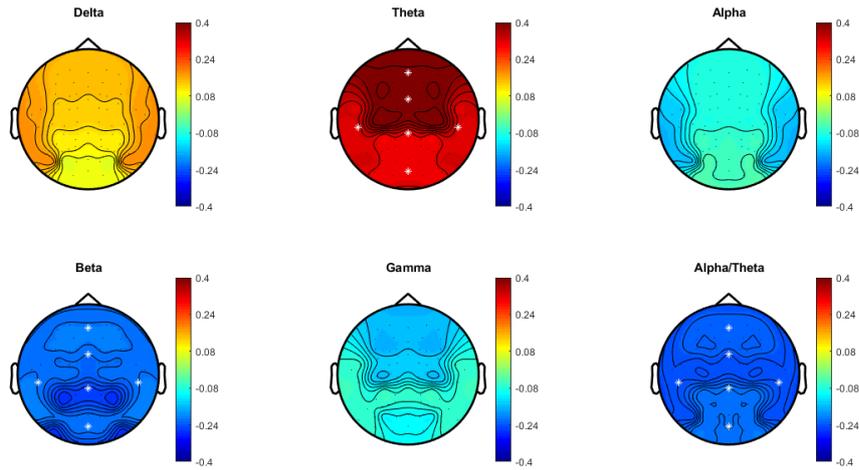


Figura 27. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Cerrados para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

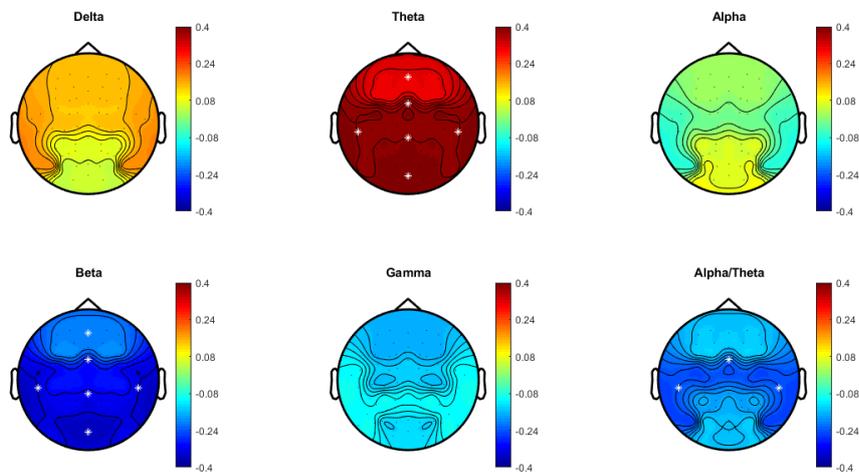


Figura 28. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Ojos Abiertos para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

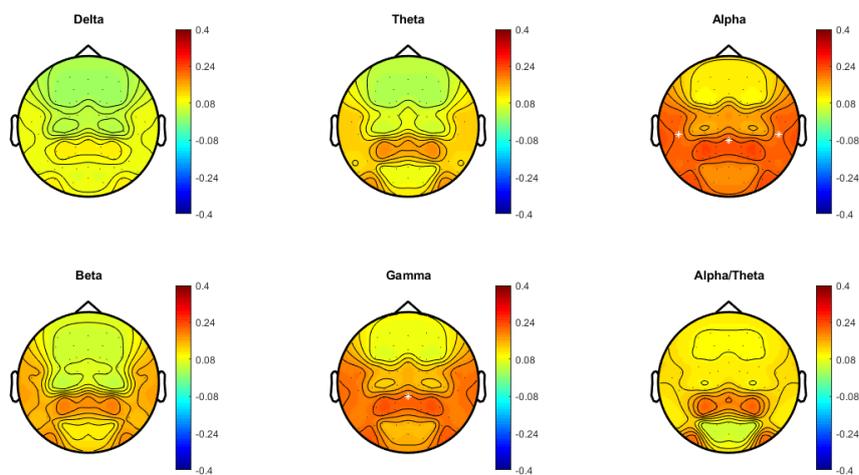


Figura 29. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para la Reactividad para la señal entera. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

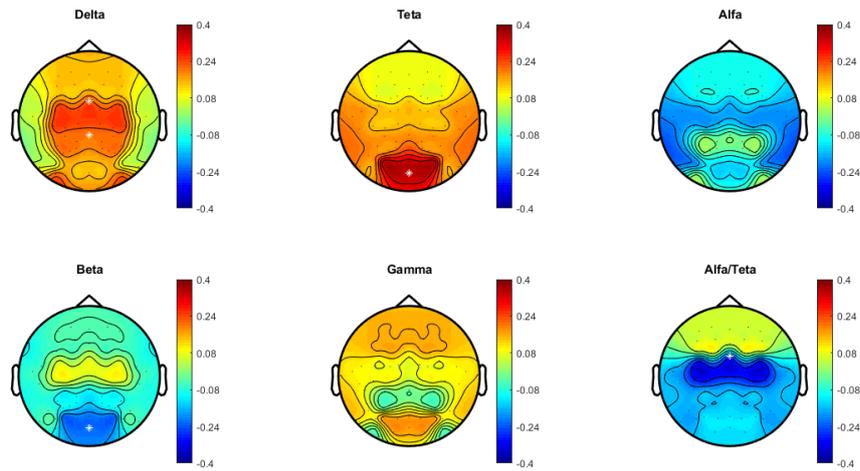


Figura 30. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para Ojos Cerrados para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

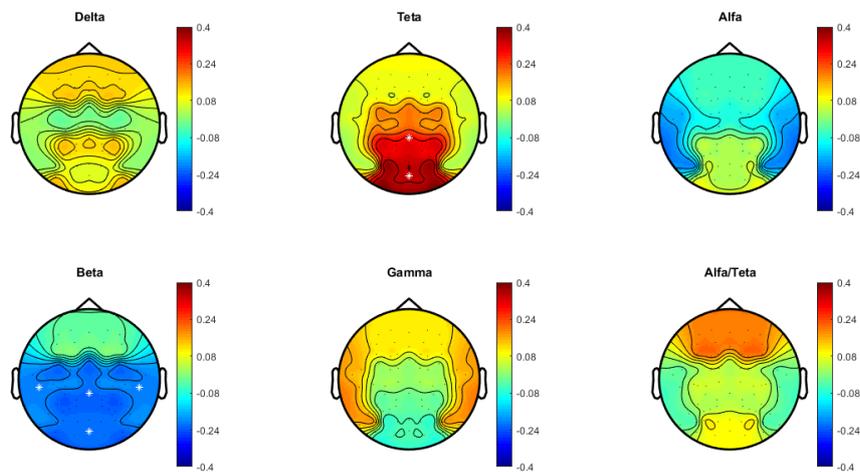


Figura 31. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa para Ojos Abiertos para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

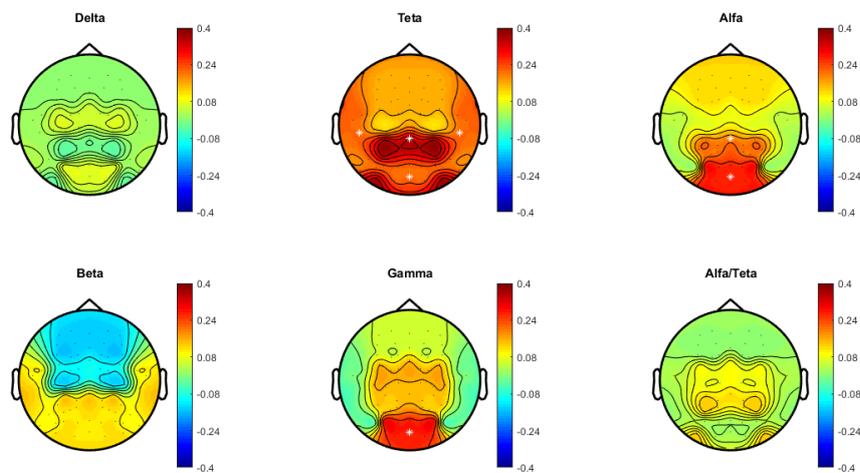


Figura 32. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Potencia relativa la Reactividad para la Actividad Oscilatoria aislada. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

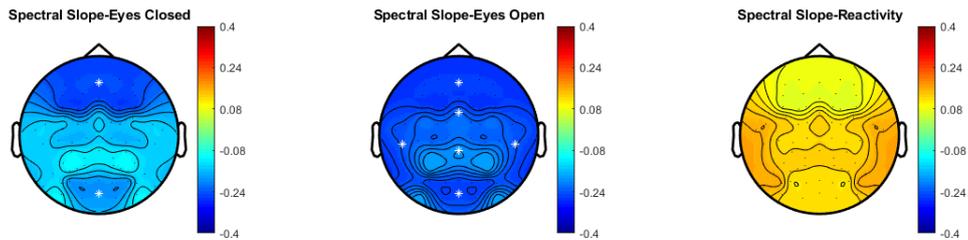


Figura 33. Mapa topográfico de correlaciones entre FRSSD y la pendiente espectral para Ojos Abiertos, Ojos Cerrados y Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

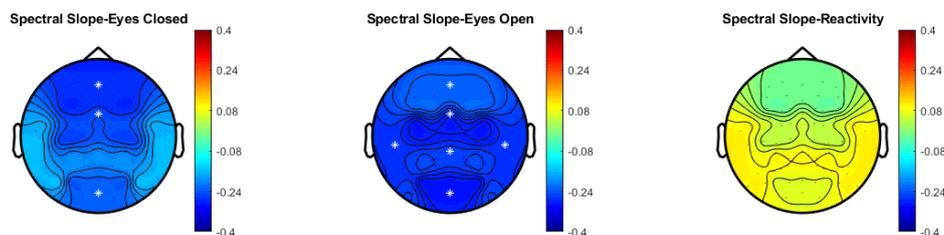


Figura 34. Mapa topográfico de correlaciones entre FUCAS y el parámetro espectral Pendiente Espectral para Ojos Cerrados, Ojos Abiertos y Reactividad. Se representa la correlación Rho de Spearman y con un punto blanco se representan las zonas en las que se da una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Para la potencia relativa en la Banda Delta de la señal entera se observan correlaciones significativas con FRSSD para Ojos Cerrados (Figura 21), Ojos Abiertos (Figura 22) y Reactividad (Figura 23). En la actividad oscilatoria solo encontramos correlaciones significativas para Ojos Cerrados (Figura 21) en el área parietal. Esta pérdida de información de la Banda Delta cuando estudiamos la actividad oscilatoria aislada podría ser debida a que en estas bandas predomina la actividad no oscilatoria.

En la Banda Theta encontramos correlaciones significativas con FRSSD en todo el neocórtex cuando estudiamos la señal entera en Ojos Cerrados (Figura 21), Ojos Abiertos (Figura 22) y Reactividad (Figura 23). Con la actividad oscilatoria aislada, se tienen correlaciones significativas localizadas en región parietal y occipital en Ojos Abiertos (Figura 25) y en la región temporal y parietal para la Reactividad (Figura 26). Esta pérdida de información en la Banda Theta se debería a que, de manera similar a la Banda Delta, en esta banda predomina la actividad no oscilatoria por lo que el contenido de actividad oscilatoria es reducido.

En la Banda Alpha, para la señal entera tenemos correlaciones significativas con FRSSD en todo el córtex para Ojos Cerrados (Figura 21), Ojos Abiertos (Figura 22) y Reactividad (Figura 23) a excepción del área occipital para Ojos Abiertos (Figura 22). En este caso, con la actividad oscilatoria aislada se encuentran correlaciones significativas en área frontal y temporal (Figura 24 y Figura 25) pero no se encuentra correlación para la Reactividad (Figura 26).

La potencia relativa en el Ratio Alpha/Theta para la señal entera está significativamente correlacionada con FRSSD para Ojos Cerrados (Figura 21), Ojos Abiertos (Figura 22) y Reactividad (Figura 26) en todo el córtex cerebral. Sin embargo, al estudiar la actividad oscilatoria aislada tenemos que está correlacionada con la región temporal en Ojos Abiertos (Figura 25) y Reactividad (Figura 26) y en la región temporal y occipital en Ojos Cerrados (Figura 24).

Con los resultados vistos hasta este momento se ha visto que pasamos de tener correlaciones generalizadas a todo el neocórtex cuando se estudia la señal entera a, en las bandas de baja frecuencia (Banda Delta y Banda Theta), perder toda información cuando se estudia la actividad oscilatoria aislada. Por otro lado, en la Banda Alfa y en el Ratio Alfa/Theta, en las que la presencia de actividad oscilatoria es más notable se pierden correlaciones significativas y pasan a estar localizadas en las regiones frontal y temporal.

Sabemos que la región frontal y temporal son la vía de entrada de la demencia en el neocórtex y que están implicadas en la memoria, que es uno de los aspectos evaluados mediante FRSSD. Esto explicaría las correlaciones de la potencia relativa para la actividad oscilatoria en Alpha y el Ratio Alpha/Theta localizadas en las regiones frontal y temporal y estaría indicando que el estudio de la actividad oscilatoria aislada nos permitiría discernir diferencias en el deterioro de diferentes regiones corticales que sabemos que se ven alteradas por la demencia de manera heterogénea.

En la Banda Beta se detectan correlaciones significativas con FRSSD en la señal entera para Ojos Abiertos en toda la corteza (Figura 22) y Reactividad en la región parietal y temporal (Figura 23) y, de manera similar ocurre para la actividad oscilatoria donde encontramos correlaciones significativas para Ojos Abiertos (Figura 25) en toda la corteza a excepción de la región frontal y Reactividad (Figura 26) en la región central.

En la Banda Gamma con la señal entera se han detectado correlaciones significativas con FRSSD solo en la condición de Reactividad (Figura 23) mientras que en la actividad oscilatoria se dan correlaciones significativas en Ojos Cerrados (Figura 24) en la región occipital y Ojos Abiertos (Figura 25) en la región parietal y temporal.

En cuanto a la correlación con FUCAS para la señal entera de la Banda Delta no se encuentran correlaciones significativas (Figura 27, Figura 28 y Figura 29). Sin embargo, cuando se estudia la actividad oscilatoria aislada se encuentran correlaciones significativas en la región central y parietal para Ojos Cerrados (Figura 30).

En la Banda Theta, se detectan correlaciones significativas en Ojos Abiertos (Figura 28) como en Ojos Cerrados (Figura 27) en todo el córtex cerebral. Cuando pasamos a estudiar la actividad oscilatoria tenemos que las correlaciones se focalizan en las regiones posteriores de la corteza. Así, se encuentran correlaciones en la región occipital para Ojos Cerrados (Figura 30), región parietal y occipital en Ojos Abiertos (Figura 31) y región temporal, parietal y occipital en Reactividad (Figura 32).

De la misma manera que para las correlaciones de los parámetros con FRSSD el estudio de las bandas Delta y Theta para la actividad oscilatoria no parece estar aportando información relevante en el estudio, probablemente debido a que en estas bandas predomina la actividad no oscilatoria.

En la potencia relativa de la Banda Alpha solo se encuentran correlaciones con FUCAS en Reactividad, tanto para la señal entera como para la actividad oscilatoria (Figura 29 y Figura 32). De esta manera, se han encontrado correlaciones significativas en la región central y temporal para la Reactividad de la señal entera (Figura 29) y en la región parietal y occipital para la actividad oscilatoria aislada (Figura 32).

En cuanto a la potencia relativa para Ratio Alpha/Theta, tenemos correlaciones en la señal entera en Ojos Cerrados (Figura 27) para toda la corteza y en Ojos Abiertos (Figura 28) para

la región central y temporal. Con la actividad oscilatoria aislada, se encuentran correlaciones significativas con FUCAS en región central para Ojos Cerrados (Figura 30).

En la Banda Beta, la potencia relativa de la señal entera está correlacionada en toda la corteza tanto en Ojos Cerrados (Figura 27) como en Ojos Abiertos (Figura 28) en todo el córtex cerebral. Cuando se estudia la actividad oscilatoria aislada vemos que las correlaciones se focalizan en áreas posteriores de la corteza (Figura 30 y Figura 31).

La potencia relativa en la Banda Gamma está correlacionada significativamente en Reactividad en regiones posteriores de la corteza (parietal y occipital) en la señal entera y en la actividad oscilatoria aislada (Figura 29 y Figura 32). La Banda Gamma se caracteriza por presentar una gran dispersión entre sujetos y esto explicaría que cuando reducimos el factor individual calculando la Reactividad aparecen correlaciones que no somos capaces de captar con Ojos Cerrados y Ojos Abiertos.

La pendiente espectral se correlaciona de forma estadísticamente significativa con FRSSD en las regiones frontal y occipital para Ojos Cerrados y con todo el córtex cerebral para Ojos Abiertos (Figura 33). De manera similar, la pendiente espectral se correlaciona significativamente con FUCAS para Ojos Cerrado en la región frontal, central y occipital y para Ojos Abiertos en todo el córtex cerebral (Figura 34).

En base a todos los resultados obtenidos en el estudio de correlaciones, podemos ver que los parámetros espectrales están más correlacionados con FRSSD que con FUCAS. Esto se debería a que FUCAS evalúa la función ejecutiva de tareas cotidianas, por lo que su ejecución requiere menos exigencia cognitiva y solo se vería afectada en las fases más avanzadas de la enfermedad. Mientras que FRSSD evalúa aspectos que requieren una exigencia cognitiva mayor, como la memoria episódica o el reconocimiento de caras.

En términos generales, hemos visto que al pasar de trabajar con la señal entera a trabajar con la actividad oscilatoria pasamos de tener correlaciones extendidas a todo el córtex cerebral a tener una mayor variabilidad entre áreas. Esto se debería a que la actividad no oscilatoria es común a todo el córtex mientras que la actividad oscilatoria nos permite apreciar la variabilidad subyacente a las diferentes áreas corticales. Esta diferenciación por áreas nos da información valiosa a cerca de las regiones cerebrales afectadas por los ámbitos evaluados por los diferentes tests clínicos.

Con el estudio anterior se había visto que la potencia relativa de la Banda Alpha y la potencia relativa de para el Ratio Alpha/Theta eran capaces de diferenciar entre controles y AD y entre MCI y AD. Gracias al estudio de correlaciones vemos que, además las correlaciones de estos parámetros con el test FRSSD son estadísticamente significativas en todo el neocórtex. Estos resultados complementarios resaltarían el papel de estos parámetros espectrales a la hora de darnos información acerca de alteraciones del neocórtex producidas por la AD.

De manera similar al estudio anterior, se ha visto que el estudio de la actividad oscilatoria aislada no es relevante las bandas de baja frecuencia mientras que sí que nos aporta información relevante en bandas de más alta frecuencia como la Banda Alfa o el Ratio Alpha/Theta.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIÓN

5.1. PROPUESTA DE METODOLOGÍA DE MONITORIZACIÓN DE LA AD

Los resultados han mostrado que el estudio de la actividad oscilatoria aislada aporta nueva información en algunos parámetros. Se ha visto que en las bandas Delta y Theta la actividad oscilatoria aislada no obtiene buenos resultados y esto se podría deber a que, en estas bandas, al ser de baja frecuencia predomina la actividad no oscilatoria.

Con el estudio del Ratio Alpha/Theta los resultados indicarían que la actividad no oscilatoria, relacionada con el balance de actividades postsinápticas excitatorias/inhedoratorias, contiene información acerca de alteraciones que se producen cuando la enfermedad está avanzada mientras que la actividad oscilatoria contendría información acerca de alteraciones tempranas.

Por último, según los resultados, la Banda Gamma en la actividad oscilatoria aislada contendría información sobre alteraciones tempranas que estarían enmascaradas por la dispersión entre individuos y saldrían a la luz con el cálculo de la Reactividad que elimina el factor individual. En esta banda se ha visto un cambio en la tendencia del parámetro en los sujetos con AD al pasar de estudiar la señal completa (disminución con respecto a controles) a la actividad oscilatoria aislada (aumento con respecto a controles), posiblemente debido al papel que balance de actividades excitatorias/inhedoratorias con el deterioro de las interneuronas inhedoratorias, implicadas en la generación de ondas Gamma, tiene en la pendiente espectral. Al eliminar la actividad no oscilatoria, se estaría dejando de captar este efecto y por eso se observaría en aumento del parámetro, relacionado con el mecanismo de compensación.

Los resultados están mostrando que separar la señal en actividad oscilatoria y actividad no oscilatoria muestra información complementaria que podría ser muy útil en la búsqueda de biomarcadores para la detección y monitorización de la AD y el MCI.

En base a estos resultados, se propone una metodología de tratamiento de la señal de EEG para la ayudar a la monitorización de seguimiento de la enfermedad del Alzheimer. Esta propuesta abarca desde el procesado de los datos hasta el cálculo de parámetros espectrales y tiene como objetivo proporcionar una herramienta y eficaz para el seguimiento de pacientes con Alzheimer y pacientes con deterioro cognitivo leve. Los pasos a seguir son los siguientes:

1. **Adquisición de la señal de EEG:** Se propone la adquisición de la señal de EEG en reposo para Ojos Abiertos y Ojos Cerrados. Se va a trabajar promediando la información de los electrodos por regiones corticales, por lo que no se requiere una adquisición de alta densidad.
2. **Preprocesado de las señales:** Para preprocesar las señales se propone filtrar con un filtro paso alto de frecuencia de corte de 1 Hz. Se recomienda realizar un tratamiento específico de canales defectuosos y las interferencias de red. Para tratar los artefactos se sugiere aplicar ICA con una selección manual de componentes. Este es un proceso

largo y la persona encargada de este necesita tener conocimientos sobre señales biomédicas, y en concreto sobre EEG.

3. **Transformación de la señal:** Se propone realizar un análisis espectral, con una transformación de la señal mediante la FFT.
4. **Separación de la actividad oscilatoria de la señal:** Se recomienda separar la actividad oscilatoria de la no oscilatoria. Esto permitiría ver correlaciones localizadas. Esto es porque al eliminar la actividad no oscilatoria se elimina un factor común a todo el córtex cerebral, de manera que somos más sensibles a la hora de detectar diferencias del deterioro cognitivo entre diferentes áreas corticales.
5. **Cálculo de parámetros espectrales:** Como parámetros cuantitativos se propone calcular la potencia relativa para las bandas típicas de frecuencia ($\delta, \theta, \alpha, \beta$ o γ). Además, se recomienda calcular la Reactividad de la Banda Gamma.

En base a la población estudiada y contrastando con la literatura, se recomendaría tener especialmente en cuenta variaciones en la potencia relativa de la Bandas Alpha y Theta y el Ratio Alfa/Theta para la monitorización del Alzheimer en estadios avanzados, tanto en Ojos Abiertos como en Ojos Cerrados. Para ello, se podría emplear la señal entera. Se espera que un aumento en la severidad de la enfermedad se traduzca en una disminución de estos parámetros.

Para una monitorización inicial, se recomendaría emplear la Reactividad de la Banda Gamma de la actividad oscilatoria. Se espera que un avance de la enfermedad se traduzca en un aumento de este parámetro.

5.2. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

A pesar de los resultados de los estudios presentados en este TFG se deben tener en cuenta algunas limitaciones que podrían afectar a la interpretación.

A pesar de tener una base de datos relativamente extensa, tenemos variaciones en el número de sujetos de cada grupo de manera que pasamos de 30 sujetos controles a 71 sujetos con MCI. Esto podría haber afectado al análisis discriminativo entre grupos.

En este estudio se ha empleado por un lado la señal entera y por otro lado la actividad oscilatoria aislada. Los resultados indicarían que la actividad no oscilatoria contiene información relevante y diferenciada de la actividad oscilatoria. Esto se ha deducido en base a concluir que la información aportada por la señal entera que no aparece en la actividad oscilatoria está mostrando información de la actividad oscilatoria. Sin embargo, el estudio de la actividad no oscilatoria aislada podría aportar información más precisa de su papel en las demencias.

Los resultados con la base de datos estudiadas indican que la Reactividad de la Banda gama podría ser un marcador para el diagnóstico y monitorización de la AD. Sin embargo, en las alteraciones en la Banda Gamma no están tan presentes en la literatura. De hecho, no existe un consenso entre diferentes estudios sobre si la proporción de potencia de la Gamma aumenta o disminuye con el desarrollo de la AD. En base a los resultados de este trabajo, y otros resultados similares de la literatura, la potencia de la Banda Gamma aumentaría en estadios iniciales de la enfermedad, debido a la presencia de un mecanismo de compensación que trata de contrarrestar los síntomas de la enfermedad. Pero, por otro lado, esta disminuiría en estadios avanzados de la AD cuando el mecanismo de compensación deja de tener un papel relevante. Por lo tanto, las discrepancias entre estudios se deberían a la diferencia entre la severidad de la

enfermedad entre diferentes estudios. A pesar de que existen otros resultados en la literatura nos hacen llegar a esta conclusión se necesitan más estudios que la corroboren.

Otro reto en el estudio del EEG en la AD es encontrar alteraciones que no sean comunes a otros tipos de demencias ya que en todas las demencias tiene lugar el fenómeno de enlentecimiento del contenido espectral. Por ello, es necesario el estudio de bases de datos que contengan sujetos que sufran diferentes patologías.

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

- Adaikkan, C., Middleton, S. J., Marco, A., Pao, P.-C., Mathys, H., Kim, D. N.-W., Gao, F., Young, J. Z., Suk, H.-J., Boyden, E. S., McHugh, T. J., & Tsai, L.-H. (2019). Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection. *Neuron*, *102*(5), 929-943.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.011>
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, *24*(1), 78-87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., Cordone, S., Gesualdo, L., & Del Percio, C. (2016). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
- Barragán Martínez, D., García Soldevilla, M. A., Parra Santiago, A., & Tejeiro Martínez, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *12*(74), 4338-4346. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Bennys, K., Rondouin, G., Vergnes, C., & Touchon, J. (2001). Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *31*(3), 153-160. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00254-4)
- Bigdely-Shamlo, N., Mullen, T., Kothe, C., Su, K.-M., & Robbins, K. A. (2015). The PREP pipeline: Standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Frontiers in Neuroinformatics*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2015.00016>
- Chae, S., Park, J., Byun, M. S., Yi, D., Lee, J. H., Byeon, G. H., Suk, H. W., Choi, H., Park, J. E., & Lee, D. Y. (2020). Decreased Alpha Reactivity from Eyes-Closed to Eyes-Open in Non-Demented Older Adults with Alzheimer's Disease: A Combined EEG and [18F]florbetaben PET Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *77*(4), 1681-1692. <https://doi.org/10.3233/JAD-200442>
- Choi, J., Ku, B., You, Y. G., Jo, M., Kwon, M., Choi, Y., Jung, S., Ryu, S., Park, E., Go, H., Kim, G., Cha, W., & Kim, J. U. (2019). Resting-state prefrontal EEG biomarkers in correlation with MMSE scores in elderly individuals. *Scientific Reports*, *9*(1), 10468. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46789-2>
- Colombo, M. A., Napolitani, M., Boly, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Rosanova, M., Bricchant, J.-F., Boveroux, P., Rex, S., Laureys, S., Massimini, M., Chiaregato, A., & Sarasso, S. (2019). The spectral exponent of the resting EEG indexes the presence of consciousness during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *NeuroImage*, *189*, 631-644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.024>
- Dauwels, J., Vialatte, F., & Cichocki, A. (2010). Diagnosis of Alzheimers Disease from EEG Signals: Where Are We Standing? *Current Alzheimer Research*, *7*(6), 487-505. <https://doi.org/10.2174/156720510792231720>
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A. H., Wallis, J. D., Knight, R. T., Shestyuk, A., & Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature Neuroscience*, *23*(12), 1655-1665. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x>
- Echeverry, J. D., Orozco, Á. Á., & Guarnizo, C. (s. f.). Análisis de la densidad espectral de potencia en registros MER. *Scientia et Technica*, 123-126.

- Gallego, M. L., Ferrándiz, M. H., Garriga, O. T., Nierga, I. P., & López-Pousa, S. (s. f.). *Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares.*
- Garn, H., Waser, M., Deistler, M., Schmidt, R., Dal-Bianco, P., Ransmayr, G., Zeitlhofer, J., Schmidt, H., Seiler, S., Sanin, G., Caravias, G., Santer, P., Grossegger, D., Fruehwirt, W., & Benke, T. (2014). Quantitative EEG in Alzheimer's disease: Cognitive state, resting state and association with disease severity. *International Journal of Psychophysiology*, *93*(3), 390-397. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.06.003>
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M.-C., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M.-O., Dubois, B., De Vico Fallani, F., Bakardjian, H., Epelbaum, S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, *142*(7), 2096-2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>
- Gianotti, L. R. R., König, G., Lehmann, D., Faber, P. L., Pascual-Marqui, R. D., Kochi, K., & Schreiter-Gasser, U. (2007). Correlation between disease severity and brain electric LORETA tomography in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *118*(1), 186-196. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.007>
- Güntekin, B., Erdal, F., Bölükbaş, B., Hanoğlu, L., Yener, G., & Duygun, R. (2022). Alterations of resting-state Gamma frequency characteristics in aging and Alzheimer's disease. *Cognitive Neurodynamics*. <https://doi.org/10.1007/s11571-022-09873-4>
- Hamm, V., Héraud, C., Cassel, J.-C., Mathis, C., & Goutagny, R. (2015). Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00491>
- Hogervorst, E., Temple, S., & O'Donnell, E. (2022). Sex Differences in Dementia. En C. Gibson & L. A. M. Galea (Eds.), *Sex Differences in Brain Function and Dysfunction* (Vol. 62, pp. 309-331). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2022_408
- Hsiao, F.-J., Wang, Y.-J., Yan, S.-H., Chen, W.-T., & Lin, Y.-Y. (2013). Altered Oscillation and Synchronization of Default-Mode Network Activity in Mild Alzheimer's Disease Compared to Mild Cognitive Impairment: An Electrophysiological Study. *PLoS ONE*, *8*(7), e68792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068792>
- James, C. J., & Hesse, C. W. (2005). Independent component analysis for biomedical signals. *Physiological Measurement*, *26*(1), R15-R39. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/26/1/R02>
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *115*(7), 1490-1505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
- Jiao, B., Li, R., Zhou, H., Qing, K., Liu, H., Pan, H., Lei, Y., Fu, W., Wang, X., Xiao, X., Liu, X., Yang, Q., Liao, X., Zhou, Y., Fang, L., Dong, Y., Yang, Y., Jiang, H., Huang, S., & Shen, L. (2023). Neural biomarker diagnosis and prediction to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using EEG technology. *Alzheimer's Research & Therapy*, *15*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01181-1>
- Kounti, F., Tsolaki, M., & Kiosseoglou, G. (2006). Functional cognitive assessment scale (FUCAS): A new scale to assess executive cognitive function in daily life activities in patients with dementia and mild cognitive impairment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *21*(5), 305-311. <https://doi.org/10.1002/hup.772>
- Lazarou, I., Georgiadis, K., Nikolopoulos, S., Oikonomou, V., & Kompatsiaris, I. (2020). *Resting-state high-density eeg using egi ges 300 with 256 channels of healthy elders, people with subjective and mild cognitive impairment and alzheimer's disease* [Data set]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.4316608>
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(8), a006239-a006239. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>

- Monllor, P., Cervera-Ferri, A., Lloret, M.-A., Esteve, D., Lopez, B., Leon, J.-L., & Lloret, A. (2021). Electroencephalography as a Non-Invasive Biomarker of Alzheimer's Disease: A Forgotten Candidate to Substitute CSF Molecules? *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(19), 10889. <https://doi.org/10.3390/ijms221910889>
- Musa, G., Henríquez, F., Muñoz-Neira, C., Delgado, C., Lillo, P., & Slachevsky, A. (2017). Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile. *Dementia & Neuropsychologia*, *11*(2), 129-136. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020005>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1-16. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
- Reiss, A. B., Ahmed, S., Dayaramani, C., Glass, A. D., Gomolin, I. H., Pinkhasov, A., Stecker, M. M., Wisniewski, T., & De Leon, J. (2022). The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A potential pathway to treatment. *Experimental Gerontology*, *164*, 111828. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111828>
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., & Dubois, B. (2020). Early diagnosis of Alzheimer's disease: The role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, *131*(6), 1287-1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Schmidt, M. T., Kanda, P. A. M., Basile, L. F. H., da Silva Lopes, H. F., Baratho, R., Demario, J. L. C., Jorge, M. S., Nardi, A. E., Machado, S., Ianof, J. N., Nitrini, R., & Anghinah, R. (2013). Index of Alpha/Theta Ratio of the Electroencephalogram: A New Marker for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00060>
- Stephan, B. C. M., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): A systematic review. *Molecular Psychiatry*, *17*(11), 1056-1076. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Torabiniqjeh, M., Asayesh, V., Dehghani, M., Kouchakzadeh, A., Marhamati, H., & Gharibzadeh, S. (2022). Correlations of frontal resting-state EEG markers with MMSE scores in patients with Alzheimer's disease. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *58*(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00465-x>
- Velásquez, L., Guerrero, J., Rodríguez, Y., Alonso, M. E., & Yescas, P. (s. f.). *Conversión de Deterioro Cognitivo Leve a Demencia*.
- Villarejo Galende, A., Eimil Ortiz, M., Llamas Velasco, S., Llanero Luque, M., López de Silanes de Miguel, C., & Prieto Jurczynska, C. (2021). Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. *Neurología (English Edition)*, *36*(1), 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.10.004>
- Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., & Wang, H. (2017). Enhanced Gamma Activity and Cross-Frequency Interaction of Resting-State Electroencephalographic Oscillations in Patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 243. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00243>
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., & Fries, P. (2007). Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science*, *316*(5831), 1609-1612. <https://doi.org/10.1126/science.1139597>

Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (1986). 9/Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clinical Gerontologist*, 5(1-2), 165-173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09

PRESUPUESTO

1. PRESUPUESTO DESGLOSADO

1.1. Cuadro de mano de obra

En este apartado se describen los salarios asociados a la elaboración del TFG, tal y como se resume en la Tabla 6. Cuadro de precios de mano de obra El personal que ha participado está compuesto por la persona que ha realizado el trabajo como Ingeniera Biomédica Junior y los tutores como Ingenieros Biomédicos Experto e Ingeniero Biomédico Senior.

A los tutores Ingenieros Biomédicos Senior se les supone un sueldo de 30 €/h asociado a trabajar en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B). Al ingeniero biomédico experto se le supone un coste de 20 €/h. A la ingeniera biomédica junior se le supone un coste de 11 €/h.

Denominación de la mano de obra	Precio (€/h)	Cantidad (h)	Coste total (€)
Ingeniero Biomédico Senior	30,000	136	4.080
Ingeniero Biomédico Experto	20,000	194	3.880
Ingeniera Biomédica Junior	11,000	460	5.060
Total			13.020

Tabla 6. Cuadro de precios de mano de obra

1.2. Cuadro de materiales

En este apartado se describe el coste de los materiales de software y hardware empleados en el desarrollo del trabajo, tal y como se resume en la Tabla 7.

Para calcular los costes totales del hardware se ha considerado el tiempo de vida de trabajo y el factor de amortización. Teniendo en cuenta que el hardware (portátil y disco duro externo) se ha empleado durante un periodo de 6 meses y que el periodo de vida útil de los componentes es de 54 meses (4 años y medio) tenemos que un factor de amortización de 6/54.

Para calcular los costes totales del software se ha considerado las licencias y el periodo de uso. Aquí tenemos en cuenta las licencias de Matlab® Student R2020b, Microsoft Office 365 y Windows 10 Home. Para el sistema operativo Windows 10 se ha considerado un periodo de amortización de 4 años (48 meses) hasta la obsolescencia del producto. Por otro lado, las licencias de Matlab y Microsoft Office 365 son anuales por lo que el periodo de amortización es de 12 meses.

Denominación del material	Precio (€)	Cantidad (u)	Factor de amortización	Coste total (€)
Ordenador de portátil	300	1	6/54	33.33
Disco Duro Externo	43	1	6/54	4.77
Licencia Matlab	250,000	1	6/12	125
Licencia Windows 10	145	1	6/48	18.125
Licencia de Office365	69	1	1/12	5.75
Total				176.455

Tabla 7. Tabla de precios de materiales.

2. PRESUPUESTO TOTAL

2.1. Presupuesto de ejecución material

Para la obtención del presupuesto de ejecución material se han sumado los costes parciales de cada unidad de obra, tal y como se muestra en la

Unidad de Obra	Coste total (€)
Mano de Obra	13020
Materiales	176,455
Total	13196,45

Tabla 8. Presupuesto de ejecución material

El presupuesto de ejecución material del TFG, sin tener en cuenta impuestos, es de **trece mil ciento noventa y seis euros con cuarenta y cinco céntimos**.

2.1. Presupuesto de ejecución por contrata

Para la obtención del presupuesto de ejecución por contrata se tienen en cuenta los gastos generales o indirectos, el beneficio industrial y los impuestos en el presupuesto de ejecución material, tal y como se resume en la Tabla 9. Los gastos indirectos son un 13% del presupuesto de ejecución material. Por otro lado, el beneficio industrial se ha estimado con un 6% del presupuesto de ejecución material. El presupuesto total antes de impuestos se obtiene como la suma del presupuesto de ejecución material, los gastos indirectos y el beneficio industrial. Por último, se aplica el IVA del 21%.

Unidad de Obra	Coste total (€)
Presupuesto de ejecución material	13196.45
Gastos indirectos (13%)	1715.53
Beneficio Industrial (6%)	791.78
Total sin impuestos	15703,76
Impuesto IVA (21%)	3297.78
Presupuesto de ejecución por contrata	19001.54

Tabla 9. Presupuesto de ejecución por contrata

El presupuesto de ejecución por contrata es de **diecinueve mil un euros con cincuenta y cuatro céntimos**.

ANEXO

ANEXO I. RELACIÓN DEL TRABAJO CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE DE LA AGENDA 2030

Objetivos de Desarrollo Sostenibles	Alto	Medio	Bajo	No Procede
ODS 1. Fin de la pobreza.				X
ODS 2. Hambre cero.				X
ODS 3. Salud y bienestar.	X			
ODS 4. Educación de calidad.				X
ODS 5. Igualdad de género.				X
ODS 6. Agua limpia y saneamiento.				X
ODS 7. Energía asequible y no contaminante.				X
ODS 8. Trabajo decente y crecimiento económico.				X
ODS 9. Industria, innovación e infraestructuras.				X
ODS 10. Reducción de las desigualdades.				X
ODS 11. Ciudades y comunidades sostenibles.				X
ODS 12. Producción y consumo responsables.				X
ODS 13. Acción por el clima.				X
ODS 14. Vida submarina.				X
ODS 15. Vida de ecosistemas terrestres.				X
ODS 16. Paz, justicia e instituciones sólidas.				X
ODS 17. Alianzas para lograr objetivos.				X

El presente TFG se relaciona con el Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3 de la Agenda 2030, que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a las personas de edad avanzada, y tiene un impacto significativo en la salud y bienestar de la sociedad. El trabajo contribuye a dicho objetivo al proponer una metodología de monitorización

de la enfermedad basada en parámetros cuantitativos de EEG, que es una herramienta potencial para el diagnóstico precoz de la AD.