

Protocolo para registro y análisis longitudinal de conectividad funcional de señales EEG en enfermedades neurodegenerativas

Jazmín Ximena Suárez Revelo

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería – Énfasis Electrónica
Medellín
2016



Protocolo para registro y análisis longitudinal de conectividad funcional de señales EEG en enfermedades neurodegenerativas

Jazmín Ximena Suárez Revelo
Informe Proyecto de Investigación
Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería
Clínica - GIBIC

Director
Alher Mauricio Hernández Valdivieso

Asesor
John Fredy Ochoa Gómez

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería – Énfasis Electrónica
Medellín
2016



Agradecimientos

Especial reconocimiento merece el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas del profesor John Fredy Ochoa Gómez, con quien me encuentro en deuda por el ánimo infundido y la confianza depositada.

También me gustaría agradecer la ayuda recibida del doctor Carlos Tobón y los profesionales del grupo de Neurociencias de Antioquia, quienes permitieron la recolección de los datos y brindaron su asesoramiento en el análisis de los mismos. Así mismo, al grupo de investigación GIBIC por su acogida en el programa.

Igualmente un agradecimiento muy especial a la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

Contenido

Lista de tablas.....	6
Lista de Anexos.....	7
Glosario.....	8
Resumen.....	9
Abstract	10
1. Introducción	11
2. Objetivos	13
3. Publicaciones y productos derivados	13
3.1. Publicaciones	13
3.2. Productos derivados.....	15
4. Protocolo de análisis longitudinal.....	16
4.1. Protocolo de registro	17
4.1.1. Adquisición de señales.....	17
4.1.2. Registro	18
4.1.3. Pre-procesamiento	18
4.2. Evaluación de la repetibilidad test-retest en estado de reposo	22
4.2.1. Sujetos de estudio	23
4.2.2. Análisis espectral	24
4.2.3. Análisis estadístico.....	24
4.2.4. Resultados	24
4.2.5. Discusiones.....	28
5. Conectividad funcional cerebral.....	31
5.1. Conectividad cerebral	31
5.1.1. Redes en estado de reposo	33
5.2. Problema de volumen conductor y localización de fuentes.....	34
5.2.1. Modelo de la fuente:.....	35
5.3. Medidas de conectividad funcional	37
5.3.1. Definición y estimación de la coherencia	38
5.4. Teoría de grafos	40

5.4.1.	Medidas de redes	41
5.5.	Evaluación de conectividad funcional sobre el análisis de espacio fuente. ..	43
5.5.1.	Sujetos de estudio y adquisición de las señales	43
5.5.2.	Pre-procesamiento de los datos.....	43
5.5.3.	Análisis de soluciones inversas.....	44
5.5.4.	Estimación de conectividad funcional.....	45
5.5.5.	Análisis de grafos.....	46
5.5.6.	Análisis de repetibilidad de las medidas de grafos.....	46
5.5.7.	Resultados	47
5.5.8.	Discusión	54
6.	Análisis longitudinal de conectividad funcional cerebral en DCL	57
6.1.	Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve	57
6.1.1.	Alzheimer familiar - Mutación E280A	59
6.1.2.	Hallazgos con EEG	60
6.2.	Metodología.....	62
6.2.1.	Sujetos de estudio	62
6.2.2.	Registros de EEG.....	62
6.2.3.	Pre-procesamiento de las señales.....	63
6.2.4.	Transformación de las señales al espacio fuente y análisis de conectividad funcional	63
6.2.5.	Análisis estadístico	64
6.3.	Resultados.....	65
6.3.1.	Análisis de grafos.....	65
6.3.2.	Análisis de datos neuropsicológicos.....	70
6.3.3.	Correlación con el desempeño cognitivo	71
6.4.	Discusión.....	72
	Bibliografía	75

Lista de tablas

Tabla 4.1 Parámetros de los filtros utilizados

Tabla 4.2 Sujetos de estudio análisis repetibilidad.

Tabla 4.3 Número de canales interpolados, épocas removidas y restantes en cada uno de los flujos de pre-procesamiento.

Tabla 5.1 Asignación de etiquetas ROIs AAL.

Tabla 5.2 Asignación de etiquetas ROIs DMN.

Tabla 5.3 Repetibilidad test-retest para medidas de grafos globales.

Tabla 5.4 Repetibilidad test-retest fuerza de nodo.

Tabla 5.5 Repetibilidad test-retest coeficiente de agrupamiento.

Tabla 6.1 Sujetos de estudio seguimiento DCL.

Tabla 6.2 Diferencias significativas de las medidas de grafos en la red AAL.

Tabla 6.3 Diferencias significativas de las medidas de grafos en las redes DMNd y DMNv.

Lista de Anexos

Anexo 1: Protocolo de registro.

Anexo 2: Protocolo de pre-procesamiento.

Anexo 3: Criterios de inclusión y exclusión, y evaluación neuropsicológica de la muestra

Glosario

AAL: automated anatomical labeling
CCI: coeficiente de correlación intraclase
DCL: deterioro cognitivo leve
DCLa: deterioro cognitivo leve de tipo amnésico
DMN: red de activación por defecto
DMNd: red de activación por defecto dorsal
DMNv: red de activación por defecto ventral
EA: enfermedad de Alzheimer
EAF: enfermedad de Alzheimer familiar
ECD: equivalent current dipole
ECG: electrocardiograma
eConnectome: electrophysiological Connectome
EEG: electroencefalografía
EMG: electromiografía
ERPs: potenciales evocados
ICA: análisis de componentes independientes
LD: linear distributed
MEG: magnetoencefalografía
MMSE: Mini-Mental State Examination
MNI: montreal neurological institute
PET: tomografía por emisión de positrones
PREP: standardized early-stage EEG processing pipeline
qEEG: electroencefalografía cuantitativa
RM: resonancia magnética
RMf: resonancia magnética funcional
ROI: regions of interest
wICA: análisis de componentes independientes realizado por wavelet
WMN: weighted minimum norm
wMNE: weighted minimum norm estimate

Resumen

Una de las cuestiones centrales en neurociencia es entender cómo se organiza la comunicación en el cerebro bajo condiciones normales, y cómo esta organización cambia ante una enfermedad neurológica. El cerebro se puede comprender como una red estructural y funcional altamente compleja. La teoría de grafos describe y cuantifica las redes reduciéndolas a un conjunto de nodos y conexiones, proporcionando un marco para el estudio de la arquitectura funcional del cerebro. Se ha visto que esta arquitectura cambia con la edad, el género, la inteligencia, la predisposición genética y los trastornos cerebrales.

La enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido caracterizada como un síndrome de desconexión funcional, debido a la pérdida de sincronización entre áreas cerebrales ocasionada por muerte neuronal. El deterioro cognitivo leve (DCL) ha sido reportado como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la EA. En la actualidad, no existe un método eficiente para determinar la conversión de DCL a EA debido a la imposibilidad de conocer de antemano cuántos de los sujetos con DCL evolucionarán a EA. El seguimiento de una población con EA familiar permitiría conocer cómo se manifiestan los cambios neurofisiológicos en un grupo de sujetos que tienen una probabilidad alta de desarrollar EA en un espacio corto de tiempo.

Con el objetivo de mejorar la comprensión de la evolución de la enfermedad y utilizar nuevas herramientas matemáticas capaces de identificar fenómenos de desorganización funcional temprana, en este trabajo se propone diseñar un protocolo para el registro y análisis longitudinal de conectividad funcional en señales de EEG con aplicación en DCL, realizando un seguimiento a seis meses de una población con Alzheimer familiar que se encuentra en una fase de DCL de tipo amnésico (DCLa), y un grupo de voluntarios sanos. Con la realización de este proyecto se busca evaluar la utilidad potencial de las medidas de grafos como indicadores del deterioro cognitivo en el tiempo a partir de registros de señales de EEG, una herramienta de bajo costo y no invasiva.

Palabras clave:

Electroencefalografía (EEG), Conectividad Funcional, Teoría de Grafos, Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

One of the central questions in neuroscience is to understand how communication is organized in the brain under normal conditions, and how this organization is broken by neurological disease. The brain can be understood as a complex structural and functional network. Graph theory describes and quantifies the networks reducing them to a set of nodes and links, providing an interesting frame to study the functional architecture of the brain. It has been shown that this architecture changes with age, gender, intelligence, genetic predisposition, and brain disorders.

Alzheimer's disease (AD) has been characterized as a functional disconnection syndrome due to the loss of synchronization between brain areas caused by neuronal death. Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate stage between normal aging and AD. Currently, there is no an efficient method to determine the conversion of MCI to AD due to the impossibility of knowing beforehand how many subjects with MCI will evolve to AD. Tracking a familial AD population would help to know how neurophysiological changes are manifested in a group of subjects who have a high probability of developing AD in a short time.

With the aim to improve the understanding of evolution of the disease and using new mathematical tools to identify phenomena of early functional disorganization, the current work proposes to design a protocol for recording and longitudinal analysis of functional connectivity in EEG signals with application in MCI, performing a six months tracking of familial AD population that is in a phase of amnesic MCI (aMCI), and a group of healthy volunteers. With this project, we seek to evaluate the potential utility of graph measures as markers of cognitive impairment over time from records of EEG signals, an inexpensive and noninvasive tool.

Key words:

Electroencephalography (EEG), Functional Connectivity, Graph Theory, Alzheimer's disease.

1. Introducción

El cerebro humano se puede comprender como una red estructural y funcional altamente compleja (Bullmore & Sporns, 2009; Sporns, Chialvo, Kaiser, & Hilgetag, 2004). Una rama de las matemáticas, llamada teoría de grafos, describe y cuantifica las redes reduciéndolas a un conjunto de nodos y conexiones, proporcionando un marco para el estudio de la arquitectura funcional del cerebro.

Las redes de conectividad funcional se pueden obtener de series temporales derivadas a partir de técnicas como la Magnetoencefalografía (MEG), la Electroencefalografía (EEG) y la Resonancia Magnética funcional (RMf), estimando una medida de asociación entre vóxeles o sensores. A diferencia de la RMf, la EEG tiene alta resolución temporal y es de bajo costo, lo que la hace una herramienta más accesible para evaluar la conectividad funcional de una forma fiable durante la condición de estado de reposo o bajo la ejecución de una tarea.

Se ha visto que las redes cerebrales en los seres humanos se organizan según una topología muy eficiente que combina un alto nivel de integración local (una agrupación local densa de conexiones) con alta eficiencia global (conexiones críticas de larga distancia), llamada organización de mundo pequeño (Bassett et al., 2009; C J Stam & van Straaten, 2012). Además, existe un subconjunto de regiones densamente conectadas denominadas hubs o concentradores, las cuales permiten una comunicación eficiente en la red (van den Heuvel & Sporns, 2013). Estudios realizados con la teoría de grafos sugieren que esta arquitectura funcional está modulada por la edad (Micheloyannis et al., 2009; Smit et al., 2012), el género, la inteligencia (Langer et al., 2012; van den Heuvel, Stam, Kahn, & Hulshoff Pol, 2009), la predisposición genética y los trastornos cerebrales (Bassett & Bullmore, 2009; Lang, Tomé, Keck, Górriz-Sáez, & Puntonet, 2012).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por déficits cognitivos y trastornos de la conducta, así como daños pronunciados en las áreas de asociación frontal, temporal y parietal (Xie & He, 2011). Debido a la desconexión de las proyecciones cortico-corticales observadas, la EA ha sido propuesta como un síndrome de desconexión (Delbeuck, Linden, & Collette, 2003).

El deterioro cognitivo leve (DCL) ha sido considerado como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la EA, especialmente el subtipo amnésico (DCLa) que es reportado como un declive en la memoria con las demás capacidades cognitivas y funcionales conservadas (Grundman et al., 2004). Al igual que en la EA, se ha

encontrado en pacientes con DCL depósitos de amiloide en el neocórtex y ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medial (Ronald C Petersen et al., 2006). En la actualidad, no existe un método eficiente para determinar la conversión de DCL a EA.

El Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) ha descubierto el grupo familiar con demencia tipo Alzheimer presenil más grande del mundo, compuesto por varias familias antioqueñas caracterizadas por su homogeneidad genética y fenotípica, por estar ubicados en la misma región y por tener un marcador genético con penetrancia completa con una alta probabilidad de desarrollar EA, la mutación PSEN1 E280A (Lopera, 2012). Un estudio longitudinal de esta población en fase de DCL puede ayudar a conocer como se manifiestan los cambios neurofisiológicos en un grupo de sujetos que tienen una probabilidad alta de desarrollar EA en un espacio corto de tiempo.

Para la evaluación de la utilidad potencial de estas medidas como marcadores de la función cerebral en estudios longitudinales, es importante tener en cuenta la fiabilidad de las mediciones en evaluaciones repetidas sobre los mismos sujetos. Por lo anterior, este trabajo propone diseñar un protocolo para el registro y análisis longitudinal de conectividad funcional en señales de EEG con aplicación en enfermedades neurodegenerativas, realizando un seguimiento a seis meses de una población con EA familiar que se encuentre en una fase de DCLa, y un grupo de voluntarios sanos.

Con el objetivo de mejorar la comprensión de la evolución de la EA y utilizar nuevas herramientas matemáticas capaces de identificar fenómenos de desorganización funcional temprana, este trabajo intentará responder a las siguientes preguntas de investigación:

- a) ¿Las medidas de grafos de conectividad funcional pueden ser reproducibles bajo múltiples registros?
- b) ¿Existen diferencias significativas en los cambios longitudinales de las redes entre un grupo de DCLa y un grupo control?
- c) ¿Existe una relación entre la arquitectura de la red y el estado cognitivo general?

2. Objetivos

Objetivo general

Diseñar un protocolo para el registro y análisis longitudinal de conectividad funcional en señales EEG con aplicación en enfermedades neurodegenerativas.

Objetivos específicos

- a) Diseñar un protocolo para el análisis de múltiples registros de un sujeto.
- b) Establecer una estrategia para evaluar conectividad funcional sobre las señales adquiridas.
- c) Evaluar cambios a nivel de conectividad funcional en sujetos DCL amnésicos y controles bajo múltiples mediciones.

3. Publicaciones y productos derivados

3.1. Publicaciones

- **Suárez-Revelo, J.**, Ochoa-Gómez, J., Duque-Grajales, J., Montoya-Betancur, A., & Sanchez-Lopez, S. (2015). Test – retest reliability in Electroencephalographic Recordings. *Signal Processing, Images and Computer Vision (STSIVA), 2015 20th Symposium on*, 1–5. <http://doi.org/10.1109/STSIVA.2015.7330412>.

Abstract: The electroencephalography is a technique used in brain mapping with applications in research and clinical practice. The current work aims to assess the reliability of quantitative electroencephalography and coherence measurements. Two electroencephalography sessions, obtained 4 to 6 weeks apart during resting state and memory condition, were recorded in 15 young healthy subject. For each subject power spectrum and coherence were calculated in six frequency bands: delta, 1–4 Hz; theta, 4–8Hz; alpha1, 8–10Hz; alpha2, 10–13Hz; beta, 13–30Hz; and gamma, 30–50Hz. Measurements were averaged into 8 regions of interest trying to cover different brain regions. The reliability of each measure for frequency band and ROI was calculated using the intraclass correlation coefficient (ICC). Significant reliability was obtained for qEEG (ICC = 0.74 in resting recordings and ICC = 0.66 in memory recordings, $p < 0.006$ corrected for multiple comparison) but not for coherence. These results suggest that qEEG metrics are sufficiently reliable to be considered in longitudinal studies.

- **Suárez Revelo, J. X.**, Ochoa Gomez, J. F., Duque Grajales, J. E., & Tbon Quintero, C. A. (2015). Dynamical brain connectivity markers in presymptomatic

Alzheimer's disease. *INGE@UAN - TENDENCIAS EN LA INGENIERÍA*, 6(11).
Categoría C.

Abstract: Alzheimer's disease is the most prevalent cause of dementia generally with an onset after the 65 years. However, there are some genetic mutations that induce the onset of the neurocognitive symptoms before that age. The study of mutation carriers provides a unique opportunity to identify early preclinical changes related to Alzheimer's disease. Event Related Potentials is a powerful tool used for the study of the neural substrates of cognitive function and deterioration. Connectivity analysis emerges as an alternative to the average approach typical in Event Related Potentials. In the current work, two groups of subjects (carriers and non-carriers of an AD mutation) performed a memory task during Electroencephalography recording. Dynamical brain graphs were built using the direct Directed Transfer Function calculated on the signals averaged of eight regions of interest. Our results show how the dynamical study of the connectivity could help to detect neuronal changes in preclinical stage of Alzheimer's disease.

- **Suarez-revelo, J.**, Ochoa-Gómez, J., & Duque-Grajales, J. (2016). Improving Test-Retest Reliability of Quantitative Electroencephalography Using Different Preprocessing Approaches. *In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the* (pp. 961–964). IEEE. <http://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590861>

Abstract: This work aims to assess the effect of preprocessing approaches over test-retest reliability of quantitative electroencephalography measurements. Two electroencephalography sessions were recorded during an eyesclosed resting state condition in 15 young healthy individuals. The second session was 4 to 6 weeks after the first one. Clean recordings were obtained from the implementation of different preprocessing approaches commonly used in the literature. We then estimated the power spectrum density, for each individual and preprocessing approach, in six frequency bands: delta, theta, alpha1, alpha2, beta, and gamma. Test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient was calculated for power spectrum in each methodology and frequency band. We found that the test-retest reliability varied considerably across frequency bands and preprocessing approaches. Reliability was higher for theta, alpha1, and alpha2 frequency bands. Also, the use of preprocessing approach that includes a robust reference to average and independent component analysis, can improve test-retest reliability in other bands such as beta and gamma. Results suggest that quantitative electroencephalography are test-retest reliable and can be used in longitudinal studies.

- **Suárez Revelo, J. X.**, Ochoa Gómez, J. F., Duque-Grajales, J. E., & Tobon, C. (2016). Biomarkers Identification in Alzheimer's Disease Using Effective

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, which generally affects people over 65 years old. Some genetic mutations induce early onset of AD and help to track the evolution of the symptoms and the physiological changes at different stages of the disease. In Colombia there is a large family group with the PSEN1 E280A mutation with a median age of 46,8 years old for onset of symptoms. AD has been defined as a disconnection syndrome; consequently, network approaches could help to capture different features of the disease. The aim of the current work is to identify a biomarker in AD that helps in the tracking of the neurodegenerative process. Electroencephalography (EEG) was recorded during the encoding of visual information for four groups of individuals: asymptomatic and mild cognitive impairment carriers of the PSEN1 E280A mutation, and two non-carrier control groups. For each individual, the effective connectivity was estimated using the direct Directed Transfer Function and three measurements from graph theory were extracted: input strength, output strength and total strength. A relation between the cognitive status and age of the participants with the connectivity features was calculated. For those connectivity measures in which there is a relation with the age or the clinical scale, the performance as a diagnostic feature was evaluated. We found that output strength connectivity in the right occipitoparietal region is related to age of the carrier groups ($r = -0,54$, $p = 0,0036$) and has a high sensitivity and high specificity to distinguish between carriers and non-carriers (67% sensitivity and 80% specificity in asymptomatic cases, and 83% sensitivity and 67% specificity in symptomatic cases). This relationship indicates that output strength connectivity could be related to the neurodegenerative process of the disease and could help to track the conversion from the asymptomatic stage to dementia.

3.2. Productos derivados

- Base de datos de señales EEG de pacientes con DCL de tipo amnésico y sujetos control con seguimiento a seis meses.

4. Protocolo de análisis longitudinal

El electroencefalograma (EEG) ha sido utilizado en la investigación de las neurociencias y en la práctica clínica para detectar, describir y monitorear la función cerebral, tanto en individuos sanos como en poblaciones clínicas (MacDonald, 2015). Esta técnica proporciona una representación no invasiva de la actividad electrofisiológica cerebral, reflejando tanto la actividad local como global con una alta resolución temporal (< 1 ms). Los diferentes ritmos medidos por EEG reflejan el estado actual del cerebro y ayudan a identificar la disfunción relacionada con enfermedades como epilepsia, anomalías estructurales, y deterioro cognitivo (Millett, Coutin-Churchman, & Stern, 2015). Debido a que la actividad cerebral es esencialmente no estacionaria, no lineal, y ruidosa, los análisis de EEG se ha basado principalmente en tratamientos estadísticos que permitan obtener características estables y fiables (Klonowski, 2009).

El EEG cuantitativo (qEEG) hace referencia al tratamiento matemático de los datos de EEG con el fin de cuantificar con mayor precisión parámetros específicos de la señal (Medeiros, Anghinah, Smidh, & Silva, 2009). Las técnicas de procesamiento de qEEG han identificado características de fase, amplitud, y potencia que reflejan aspectos únicos de la función cerebral. Cinco grupos de oscilaciones se distinguen por sus diferentes rangos de frecuencia: delta, theta, alfa, beta y gamma (Sanei & Chambers, 2007). De las anteriores, el ritmo alfa es el más prominente y con gran significado funcional. Los ritmos alfa posteriores reflejan la actividad de las redes neurales oscilatorias dominantes en adultos en reposo y representan una característica funcional global del funcionamiento cerebral (Babiloni, Binetti, et al., 2006). Estos ritmos se modulan principalmente por interacciones tálamo-corticales y córtico-corticales que facilitan/inhíben la transmisión de información sensori-motora entre vías subcorticales y corticales, y la recuperación de la información semántica de almacenamiento cortical. La potencia de ritmos alfa de baja frecuencia se relaciona con el cociente intelectual, la memoria y el estado de cognición global. Los ritmos alfa de alta frecuencia reflejan la oscilación de sistemas neuronales más selectivos para la elaboración de información sensori-motora y semántica (Lizio et al., 2011).

La fiabilidad de los métodos de neuroimagen es muy importante para el potencial desarrollo de biomarcadores en condiciones patológicas e índices de cambio ante la respuesta a un tratamiento (Cannon et al., 2012). Con el fin de describir las etapas de una enfermedad y su progresión, las mediciones de EEG se deben caracterizar por tener baja variabilidad entre sujetos y alta fiabilidad entre pruebas. En esta sección se analizarán las condiciones necesarias para garantizar un registro y análisis de señales repetible a lo largo del tiempo. Primero se realiza una revisión del proceso de

adquisición, estableciendo las condiciones del equipo a utilizar. Luego se establece el protocolo de registro. Finalmente se evalúa el pre-procesamiento de los datos, buscando que este sea automatizado en su mayor parte y que garantice que las propiedades obtenidas de la señal sean características EEG.

4.1. Protocolo de registro

4.1.1. Adquisición de señales

El EEG se registró con 58 electrodos de estaño (posicionados de acuerdo con el sistema internacional 10-10) utilizando el software y amplificadores Neuroscan (Scan 4.5, SynAmps2). La señal fue digitalizada a una tasa de muestreo de 1000 Hz y filtrada online (filtro pasa banda: 0.05 - 200 Hz, y filtro rechaza banda de 60 Hz para eliminar el ruido de la red eléctrica). Los registros se realizaron en una cabina aislada del audio y señales electromagnéticas externas (jaula de Faraday).

La referencia de adquisición consistió en un electrodo ubicado en el lóbulo auricular derecho, y un electrodo ubicado entre Cz y Fz se utilizó como tierra. Las Figuras 4.1 y 4.2 ilustran el esquema de electrodos utilizado. Simultáneamente, se registró la actividad electrooculográfica (EOG) vertical y horizontal mediante electrodos bipolares. Los electrodos oculares horizontales se ubicaron en el cantus externo de cada ojo y los verticales en la región supraorbital y suborbital de cada ojo. Para más detalles sobre el registro revisar anexo 1 (Protocolo de registro).

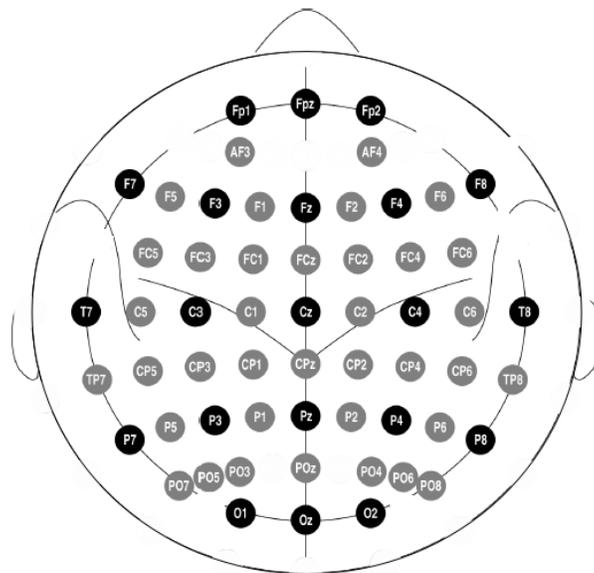


Figura 4.1. Distribución de los electrodos.

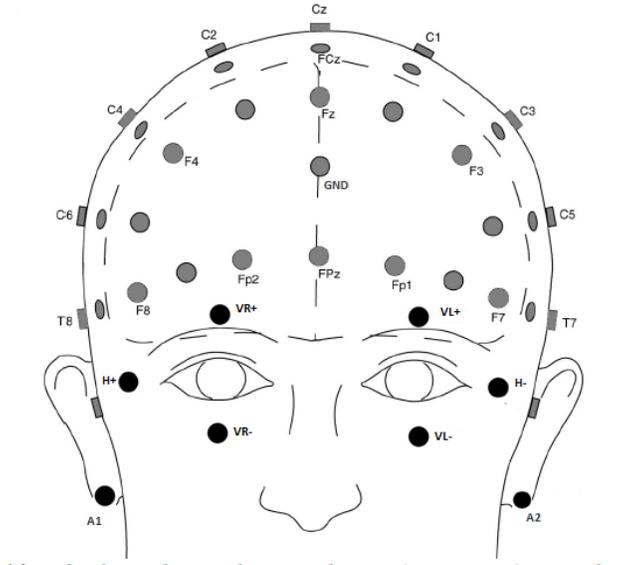


Figura 4.2. Esquema de registro de actividad EOG y electrodo de referencia. GND: tierra, H+: horizontal positivo, H-: horizontal negativo, VR+: vertical derecho positivo, VR-: vertical derecho negativo, VL+: vertical izquierdo positivo, VL-: vertical izquierdo negativo, A1: auricular izquierdo, A2: auricular derecho.

4.1.2. Registro

Los registros se realizaron bajo la condición de reposo. El paciente permaneció sentado en una posición relajada con los ojos cerrados durante 5 minutos. En todo momento se monitoreó que el sujeto no se quedase dormido.

4.1.3. Pre-procesamiento

Si bien se debe tener cuidado de asegurar durante la adquisición la calidad de las señales registradas, previo al análisis de los datos electrofisiológicos, mejorar la relación señal-ruido por todos los medios adecuados es muy importante. El campo eléctrico generado por la actividad neuronal es muy pequeño, las señales EEG neurales resultantes están en el rango de los μV y pueden ser fácilmente enmascaradas por fuentes artefactuales (Winkler, Haufe, & Tangermann, 2011).

Los artefactos principales pueden dividirse en artefactos relacionados con el paciente (fisiológicos) y del sistema. Los artefactos relacionados con el paciente corresponden al movimiento del cuerpo, la actividad electromiográfica (EMG), electrocardiográfica (ECG), las pulsaciones, el EOG y la sudoración. Los artefactos del sistema corresponden a la interferencia de la fuente de alimentación de 60 Hz, la fluctuación de la impedancia, defectos en los cables y el ruido eléctrico de los componentes electrónicos (Tavakoli & Campbell, 2015b). Durante el registro de las señales es posible controlar y reducir los artefactos del sistema aislando al sujeto de las fuentes

artefactuales, aterrizando a tierra los equipos y asegurando que la impedancia entre los electrodos y el cuero cabelludo sea baja.

El pre-procesamiento de los datos es un paso crítico en el análisis de EEG, este se realiza con el fin de incrementar la relación señal-ruido y eliminar los artefactos no deseados. Enfoques de pre-procesamiento comunes incluyen: filtrado, interpolación de canales malos, segmentación de la señal en épocas, re-referenciación, y eliminación de artefactos fisiológicos como parpadeos o actividad muscular. Es importante considerar que el orden y la aplicación de estos pasos pueden afectar considerablemente la calidad de la señal para su posterior análisis.

4.1.3.1. Filtrado

Muchas de las fuentes artefactuales pueden ser atenuadas en gran medida a través del uso de filtros, siempre que el artefacto contenga frecuencias que sean más bajas o más altas que las frecuencias de interés (Tavakoli & Campbell, 2015b). Los filtros de paso alto con una frecuencia de corte normalmente entre 0.5 – 1 Hz se utilizan para eliminar los componentes perturbadores de muy baja frecuencia, como los de la respiración. El ruido de alta frecuencia se elimina utilizando filtros de paso bajo con una frecuencia de corte superior a 50 Hz.

El filtrado puede resultar en distorsiones considerables en la latencia y amplitud de la señal y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución. Es esencial conocer y comprender los efectos del filtrado en los datos y ajustar cuidadosamente las frecuencias de corte del filtro para un equilibrio óptimo entre la supresión del ruido y la distorsión de la señal.

Para el análisis de datos electrofisiológicos es recomendable utilizar filtros de respuesta al impulso finita (FIR), ya que estos son más fáciles de controlar, son estables, tienen una banda de paso bien definida, y presentan distorsiones de fase mínimas (Widmann, Schröger, & Maess, 2015). Los filtros FIR Windowed sinc se basan en la función sinc que se aproxima a una respuesta de magnitud rectangular y, por lo tanto, a veces se denominan filtros "ideales". La respuesta al impulso es enventanada por una función de ventana para reducir la ondulación de banda de paso y de banda de rechazo. El ancho de banda de transición es una función del orden del filtro (longitud del filtro menos uno) y del tipo de ventana. El orden del filtro se puede estimar basándose en el ancho de transición normalizado por el tipo de ventana (Widmann et al., 2015).

Para realizar el pre-procesamiento de las señales adquiridas en este trabajo se utilizó la toolbox de Matlab EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004). La función `pop_eegfiltnew` disponible en esta herramienta, utiliza por defecto filtros FIR sinc de fase cero, con ventana Hamming (Widmann & Schröger, 2012). En esta función se especifican las frecuencias de borde de la banda de paso en lugar de las frecuencias de corte. Para

una ventana tipo Hamming el ancho de banda de transición normalizado por la frecuencia de muestreo es calculado como $\Delta F = 3.3/m$, donde m es el orden del filtro (Widmann et al., 2015). Dos tipos de filtros fueron utilizados, uno pasa altas con frecuencia de borde pasa-banda de 1 Hz y un filtro pasa-bajas con frecuencia de borde de 30 Hz. El orden de los filtros, estimado a partir del tipo de ventana utilizada (Hamming) y el ancho de banda de transición normalizado (0.001% de F_s), fue de 3300. La tabla 4.1 muestra las especificaciones de los filtros utilizados.

Tabla 4.1 Parámetros de los filtros utilizados

Parámetros	Pasa - altas	Pasa - bajas
Frecuencia de borde	1 Hz	30 Hz
Orden	3300	3300
Ancho de banda de transición	1 Hz	1 Hz
Frecuencia de corte (-6 dB)	0.5 Hz	30.5 Hz

4.1.3.2. Referenciación

Todas las señales eléctricas son obtenidas a partir de dos puntos. Los canales registran la diferencia de la actividad eléctrica entre cada electrodo y un electrodo de referencia común. Las referencias comunes incluyen el mastoide, los lóbulos de las orejas y la punta de la nariz, las cuales registran actividad eléctrica cerebral mínima. En algunos experimentos también se emplea una referencia al promedio de la actividad eléctrica de todos los canales (Tavakoli & Campbell, 2015a). De las anteriores, la referencia al promedio es la que más se aproxima a un voltaje cero. Sin embargo, la referenciación al promedio podría contaminar el conjunto de datos si hay canales atípicos o con ruido excesivo.

Los canales ruidosos pueden contaminar la señal cuando en el pre-procesamiento se aplica la referenciación al promedio antes de la detección de canales malos. La toolbox de flujo de pre-procesamiento estandarizado de etapa temprana (PREP), disponible en Matlab, realiza una referenciación robusta al promedio, donde se detectan y se interpolan los canales malos antes de realizar la referenciación (Bigdely-Shamlo, Mullen, Kothe, Su, & Robbins, 2015). Esta herramienta ofrece un flujo de pre-procesamiento automático para la detección e interpolación de canales malos aplicando cuatro criterios de detección: 1) criterio de desviación, donde se detectan las amplitudes extremas; 2) criterio de correlación que detecta la falta de correlación de un canal con cualquier otro; 3) criterio de predictibilidad donde se detecta la falta de predictibilidad de un canal por otros canales; 4) criterio de ruido para detectar ruido inusual de alta frecuencia.

4.1.3.3. Segmentación de la señal

A menudo es necesario dividir las señales EEG en segmentos de características similares denominados épocas. Dentro de cada época, las señales se consideran estadísticamente estacionarias, con características similares en tiempo y frecuencia (Sanei & Chambers, 2007). En el caso de los registros relacionados con tareas, los límites para extraer las épocas vienen dados por los estímulos presentados y la respuesta del sujeto, cada segmento es considerado un ensayo de la tarea que está evaluando el mismo proceso cognitivo y por lo tanto se espera que las características de la señal sean similares. En estado de reposo, no hay un evento que defina donde segmentar la señal, por lo que es necesario seleccionar una longitud tal que las épocas sean estacionarias entre ellas. En un trabajo realizado previamente en el grupo (Duque, 2014), se consideró que una longitud de época de 2s presenta buenas características de estacionariedad.

4.1.3.4. Corrección de artefactos oculares y musculares

Como se ha mencionado anteriormente, las señales de EEG pueden estar contaminadas por varios tipos de artefactos. Entre estos, los tipos más frecuentes incluyen parpadeos, movimientos de los ojos, actividad muscular y latidos cardíacos. Algunos de estos artefactos pueden corregirse mediante procedimientos de filtrado. Sin embargo, otros permanecen porque la frecuencia de los artefactos y la frecuencia de la señal cerebral de interés se superponen.

Los métodos de separación de fuentes ciegas como el análisis de componentes independientes (ICA) son ampliamente utilizados para separar estos tipos de artefactos. ICA es un método de descomposición lineal que implica una transformación espacial de los datos. Los componentes independientes obtenidos representan fuentes de información de los datos, cuya mezcla, debida al volumen de conducción, ha sido registrada por los canales sobre el cuero cabelludo (SCCN, 2016). Estas fuentes de información pueden representar tanto actividad cortical como actividad de fuentes no corticales, como potenciales producidos por movimiento ocular o por actividad muscular.

Existen varios algoritmos de descomposición ICA. El algoritmo Infomax, disponible en la toolbox EEGLAB, proporciona descomposiciones confiables que son fisiológicamente plausibles, funcionalmente distintas, y con similitudes espaciales y funcionales a través de distintos conjuntos de datos, sesiones y sujetos (Delorme & Makeig, 2004).

Los componentes resultantes pueden ser marcados como artefactos, y posteriormente ser eliminados, mediante el análisis de su topología, comportamiento temporal y espectro de potencia. Sin embargo, esta identificación que se realiza de manera manual requiere de entrenamiento y experiencia.

Una alternativa a este tipo de análisis es el método ICA realizado por wavelet (wICA) (Castellanos & Makarov, 2006). Esta técnica utiliza un umbral wavelet para filtrar los componentes independientes de alta amplitud como los oculares y los componentes de alta frecuencia como los musculares. Este paso permite recuperar la actividad neuronal presente en dichos componentes y se puede implementar de forma automática. Además, la técnica no hace uso de los canales oculares.

4.2. Evaluación de la repetibilidad test-retest en estado de reposo

Con el fin de validar un flujo de pre-procesamiento que pueda ser considerado en un seguimiento clínico, se evaluará la repetibilidad test-retest de medidas de EEG calculadas a partir de los registros tomados en estado de reposo, pre-procesados con dos metodologías diferentes. Los flujos de pre-procesamiento se llevan a cabo utilizando las toolbox de Matlab EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) y flujo de pre-procesamiento estandarizado de etapa temprana (PREP) (Bigdely-Shamlo et al., 2015). Las metodologías se describen a continuación (Figura 4.3):

Flujo de pre-procesamiento 1

Comprende la importación del registro; una inspección visual para eliminar segmentos que representen movimientos bruscos del sujeto, la aplicación del filtro pasa altas a 1 Hz y el filtro pasa bajas a 30 Hz; y la segmentación en épocas de 2 s.

Flujo de pre-procesamiento 2

Comprende la importación del registro; inspección visual; el flujo de pre-procesamiento PREP, el cual incluye la referenciación robusta al promedio donde los canales malos son excluidos, y la detección e interpolación de los canales malos relativos a esa referencia (Bigdely-Shamlo et al., 2015); la aplicación del filtro pasa altas a 1 Hz; el análisis ICA; la segmentación en épocas de 2 s; el análisis wICA para corregir artefactos musculares y de parpadeo (Castellanos & Makarov, 2006); el filtro pasa bajas a 30 Hz; y la remoción automática de épocas ruidosas mediante un procedimiento basado en medidas de tendencia lineal, probabilidad conjunta y curtosis (Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007).

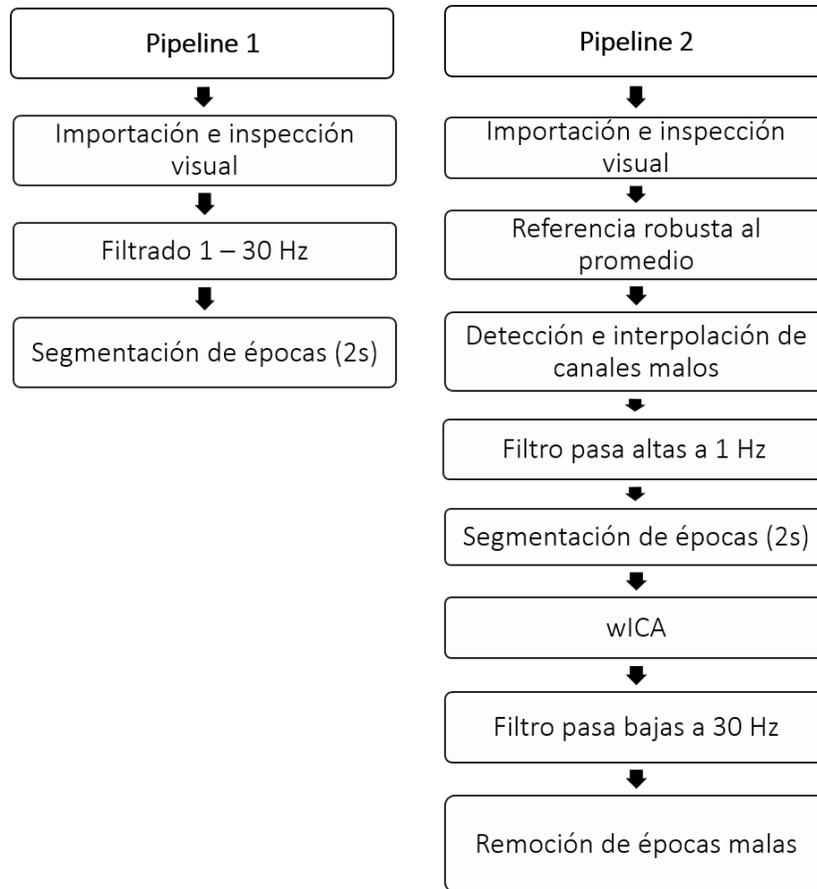


Figura 4.3 Esquemas de pre-procesamiento.

4.2.1. Sujetos de estudio

Dos grupos de sujetos sanos fueron utilizados para este análisis, un grupo con un seguimiento a un mes y otro grupo con seguimiento a seis meses. Del primer grupo se reclutaron 20 personas jóvenes con edades entre los 20 y 30 años para realizar dos registros de EEG separados un mes. Sólo 18 sujetos completaron las 2 sesiones de registro, y un sujeto fue descartado por exceso de ruido en las señales. El segundo grupo consistió de 10 sujetos con edades entre los 40 y 60 años a los cuales se les realizó dos sesiones de registro separadas seis meses. Este grupo será el grupo control de los pacientes con DCL a analizar más adelante. Los datos de los sujetos evaluados están consignados en la tabla 4.2.

Tabla 4.2 Sujetos de estudio análisis repetibilidad

Grupo	Número de sujetos	Edad ($\mu \pm DS$)	Sexo (F/M)	Tiempo entre sesiones ($\mu \pm DS$ semanas)
1	17	23.29 \pm 2.82	4/13	4.92 \pm 0.73
2	10	46 \pm 8.45	6/4	26.43 \pm 3.9

μ : promedio, DS: desviación estándar.

4.2.2. Análisis espectral

Debido a la importancia fisiológica del ritmo alfa, se decidió analizar la repetibilidad sobre la potencia en esta banda. Se calculó la potencia relativa en la banda alfa (8 – 13 Hz) sobre 50 épocas de cada registro, las cuales fueron seleccionadas aleatoriamente. Este cálculo se realizó utilizando el método de estimación espectral multitaper disponible en la toolbox de Matlab Chronux (P. Mitra & Bokil, 2008). Luego se promedió la potencia sobre las 50 épocas. Para simplificar el análisis se seleccionaron 19 canales del registro distribuidos de acuerdo con el sistema 10-20 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1 y O2).

4.2.3. Análisis estadístico

Para cuantificar la fiabilidad test-retest se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI), derivado de un modelo mixto de dos vías, con una definición de concordancia absoluta entre las dos sesiones de registro para cada canal (McGraw & Wong, 1996). Las diferencias entre los valores de CCI para cada pre-procesamiento se analizaron con un T-test no paramétrico que usa permutación de etiquetas de grupo para estimar la distribución nula (Glerean et al., 2016). Se utilizó una significancia estadística de $\alpha = 0.05$. Adicionalmente, se estimó el tamaño del efecto de la diferencia entre los pre-procesamientos (Hentschke & Stüttgen, 2011), utilizando el valor Hedges'g (diferencia media estandarizada) (Hedges, 1981).

4.2.4. Resultados

4.2.4.1. Comparación entre flujos de pre-procesamiento

La Tabla 4.3 muestra el número de canales interpolados, épocas eliminadas y épocas restantes en cada flujo de pre-procesamiento. La Figura 4.4 muestra una comparación de un segmento del registro bajo los dos pre-procesamientos. En la figura 4.4a se observa una oscilación de baja frecuencia que se corrige con el uso de la referencia robusta al promedio utilizada en el pre-procesamiento 2 (Figura 4.4b). La Figura 4.5

muestra el efecto de aplicar el análisis wICA. En la Figura 4.5a hay ruido producido por actividad ocular que se corrige con la aplicación de la técnica wICA incluida en el flujo de pre-procesamiento 2 (Figura 4.5b).

La figura 4.6 muestra los espectros promedio obtenidos para cada grupo, en cada sesión y flujo de pre-procesamiento. Se observa como los espectros prácticamente se superponen entre sesiones con la aplicación del pre-procesamiento 2, tanto en el grupo1 (seguimiento a un mes), como en el grupo2 (seguimiento a seis meses).

Tabla 4.3 Número de canales interpolados, épocas removidas y restantes en cada uno de los flujos de pre-procesamiento.

Pre-procesamiento	Grupo	Número de canales interpolados Media \pm DS		Número de épocas removidas Media \pm DS		Número de épocas restantes Media \pm DS	
		S1	S2	S1	S2	S1	S2
Pipeline1	1	-	-	-	-	136.2 \pm 27.3	155.4 \pm 4.6
	2	-	-	-	-	164.8 \pm 13.2	161.6 \pm 14.6
Pipeline2	1	5.94 \pm 3.63	8 \pm 3.16	5.82 \pm 2.16	7.76 \pm 1.86	130.35 \pm 26.33	147.65 \pm 4.68
	2	5.9 \pm 4.89	6.1 \pm 4.33	8.50 \pm 3.81	8.9 \pm 3.07	156.3 \pm 13.07	152.7 \pm 14.23

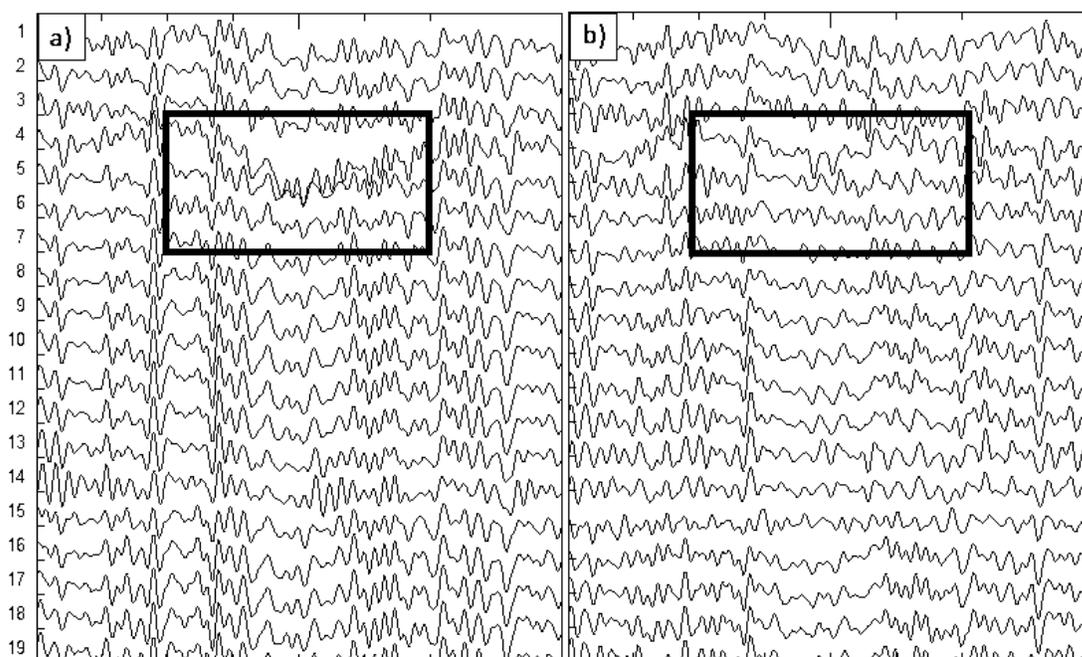


Figura 4.4 Comparación de la señal obtenida con los flujos de pre-procesamiento. a) Pipeline1. b) Pipeline2. Los rectángulos muestran los segmentos corregidos.

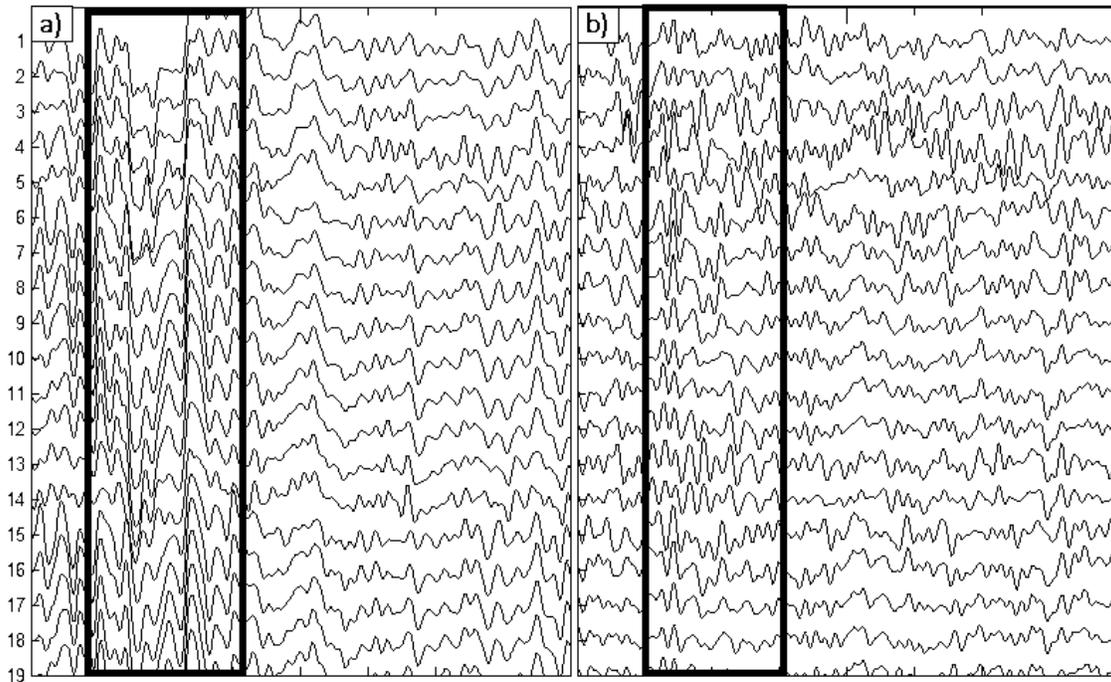


Figura 4.5 Efecto de la técnica wICA en la señal. . a) Pipeline1. b) Pipeline2. Los rectángulos muestran los segmentos corregidos.

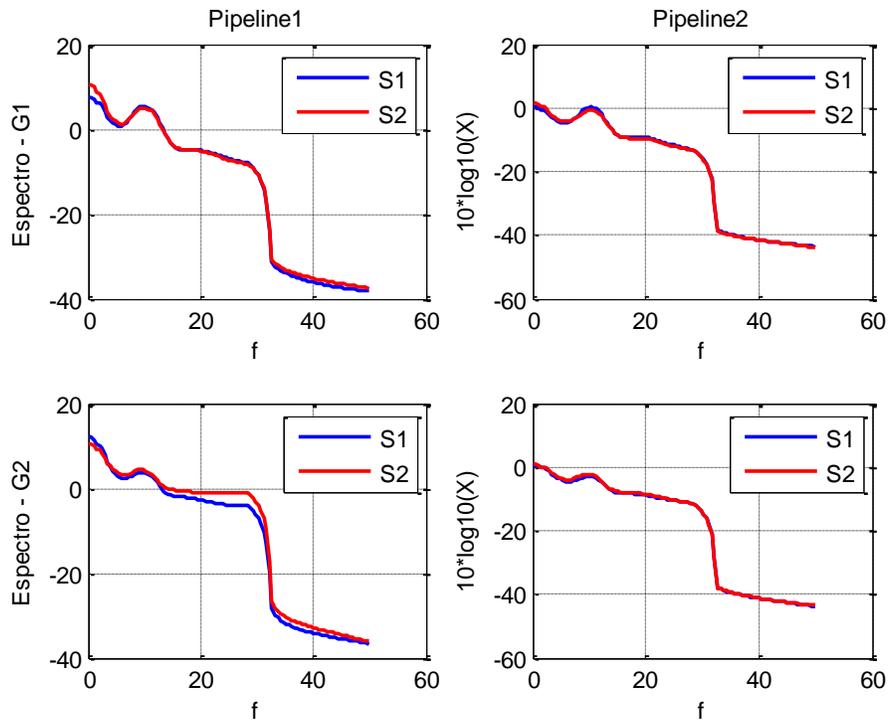


Figura 4.6 Espectros promedio para todos los canales. G1: grupo 1, G2: grupo 2, S1: sesión 1, S2: sesión 2. Unidades de frecuencia dadas en Hertz.

4.2.4.2. Repetibilidad test-retest en la banda alfa

La figura 4.7 muestra los gráficos box-plot de los valores de CCI de los canales, para cada grupo y flujo de pre-procesamiento. Los valores de repetibilidad fueron más bajos con el flujo de pre-procesamiento 1, en ambos grupos, principalmente para el grupo G2 de seguimiento a seis meses. El análisis estadístico muestra una diferencia significativa entre los enfoques para este grupo (valor $p < 0.005$), indicando que la repetibilidad promedio es mayor con el flujo de pre-procesamiento 2 (Diferencia de medias = 0.921, Intervalo de confianza - IC = 1.7101 - 0.3139). Para el grupo de seguimiento a un mes (G1), no se encontraron diferencias significativas entre los pre-procesamientos.

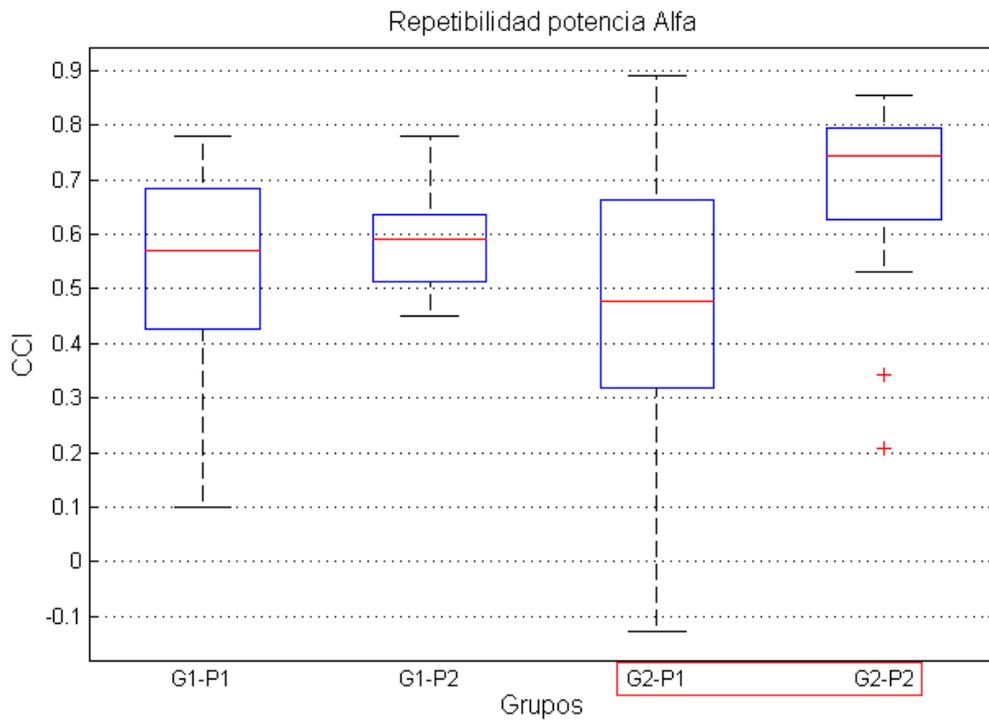


Figura 4.7 Valores CCI medios. G1: grupo1, G2: grupo2, P1: pipeline1, P2: pipeline2, CCI: coeficiente de correlación intraclass. El rectángulo rojo indica la comparación estadísticamente significativa.

La figura 4.8 muestra los valores CCI para cada uno de los 19 electrodos sobre una superficie renderizada del cuero cabelludo. Con el flujo de pre-procesamiento 1 se observan valores más bajos de repetibilidad en ambos grupos. En el grupo G1, los valores más bajos abarcan la región de la línea media, para el grupo G2 la repetibilidad es baja en las regiones frontal y central. Con la aplicación del flujo de pre-procesamiento 2 la repetibilidad se incrementa para estas regiones en ambos grupos.

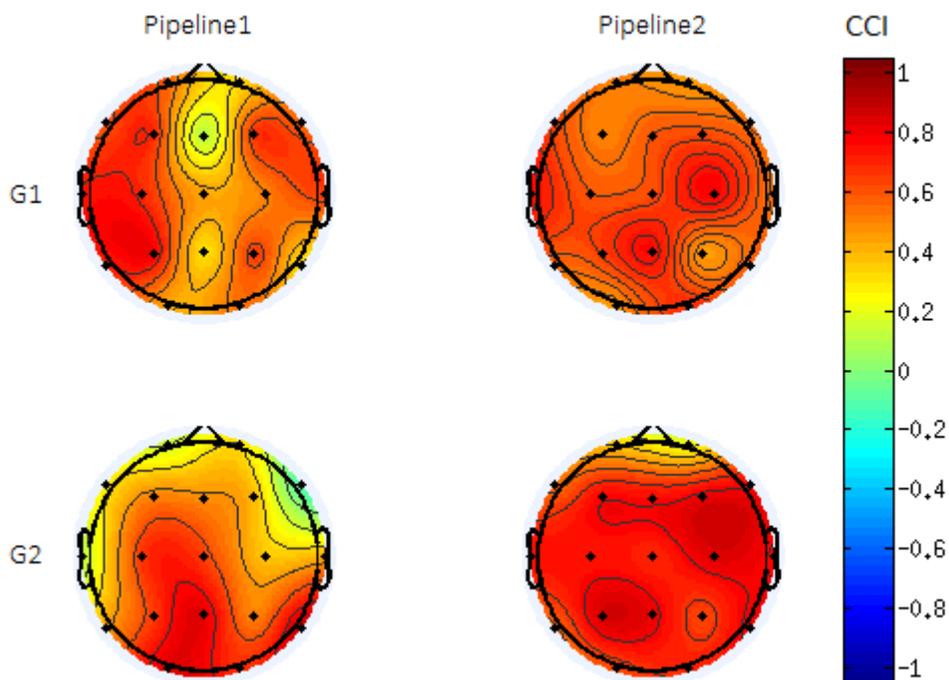


Figura 4.8 Scalp maps de la repetibilidad test-retest de la potencia alfa medida mediante el CCI. G1: grupo1, G2: grupo2.

4.2.5. Discusiones

Con el objetivo de validar un protocolo de pre-procesamiento de EEG que pueda ser utilizado en un seguimiento clínico, en este estudio se evaluó el efecto del pre-procesamiento de la señal sobre la repetibilidad test-retest del espectro de potencia. La potencia relativa en la banda alfa se calculó para dos sesiones de registro en estado de reposo, en dos grupos de sujetos sanos a intervalos de seguimiento de un mes y seis meses. Se encontró que para el grupo de sujetos con un seguimiento temporal corto (1 mes), la repetibilidad no se ve significativamente afectada por el flujo de pre-procesamiento. Sin embargo, para el grupo con el seguimiento más largo (seis meses), se encontró que la repetibilidad si está afectada por el flujo de pre-procesamiento.

En trabajos realizados previamente (Suárez-Revelo, Ochoa-Gomez, Duque-Grajales, Montoya-Betancur, & Sanchez-Lopez, 2015; Suarez-revelo, Ochoa-gomez, & Duque-grajales, 2016), se han evaluado otras bandas del espectro obteniendo buena repetibilidad para la bandas theta y alfa principalmente, y utilizando otros flujos de pre-procesamiento que se han venido mejorando con el objetivo de llegar a una metodología más automática como la que se presenta en este trabajo.

El uso de un flujo de pre-procesamiento que, además de los filtros, incluya una referencia robusta al promedio y análisis wICA para la eliminación de artefactos, mejora la repetibilidad test-retest. Como se puede observar en la figura 4.4, el uso de la toolbox PREP, mejora la calidad visual de la señal y permite retener más datos para el análisis. La referencia robusta corrige el desplazamiento DC en las señales debido a que el algoritmo no tiene en cuenta los canales atípicos para el cálculo de la referencia, por tanto, el valor promedio no se ve afectado por valores extremos. Como se informa la tabla 4.3, se detectaron canales atípicos en los registros. Los canales detectados variaron entre sujetos y regiones sobre la superficie del cuero cabelludo. Particularmente, algunos canales ubicados en los extremos (sobre la zona frontal y temporal), y sobre la línea media fueron los que más se repitieron entre los registros. El criterio por el que se detectaron la mayoría de los canales atípicos fue la falta de predictibilidad. Este criterio usa el método RANSAC (random sample consensus) para seleccionar un subconjunto aleatorio de canales buenos (25 %) que van a predecir el comportamiento de cada canal (excluido del subgrupo) en pequeñas ventanas de tiempo que no se superponen (4 s por defecto) (Bigdely-Shamlo et al., 2015). Un canal es designado como malo cuando tiene un coeficiente de correlación menor a 0.75 con su señal predicha en más del 40 % de las ventanas.

El análisis wICA permite corregir artefactos oculares y musculares. Esta técnica se basa en la descomposición de la señal ICA e incluye como paso intermedio la umbralización wavelet de los componentes independientes (Castellanos & Makarov, 2006). Este paso recupera la actividad neuronal persistente en los componentes identificados como artefactos. Una ventaja del wICA es su automatización, no requiere la laboriosa inspección visual de los componentes independientes. En lugar de ello, todos los componentes se hacen pasar a través del procedimiento de umbral y sólo los artefactos de alta magnitud son filtrados.

Varios estudios han reportado buena repetibilidad test-retest de medidas de qEEG durante el estado de reposo, principalmente para las bandas theta y alfa. Valores altos de repetibilidad han sido encontrados en intervalos de tiempo cortos de horas o días (McEvoy, Smith, & Gevins, 2000), para un mes (Cannon et al., 2012), nueve meses (Corsi-Cabrera, Galindo-Vilchis, del-Río-Portilla, Arce, & Ramos-Loyo, 2007) y para un año (Hatz et al., 2015). Aunque en la literatura se reportan valores promedio más altos (0.8) que los obtenidos en este trabajo (0.65), en los estudios previos la repetibilidad del espectro de potencia fue calculada sólo sobre algunos canales. En este trabajo, se evaluó la repetibilidad sobre todo el cuero cabelludo, proporcionando un análisis más completo. Además, a diferencia de los trabajos previos, se desarrolló un flujo de pre-procesamiento más automático que facilita el análisis y excluye la subjetividad en la eliminación de épocas y componentes, lo que permite estandarizar el proceso para evaluadores y estudios.

Las medidas de qEEG proporcionan resultados significativos y estables en el tiempo, lo que les da relevancia y utilidad clínica. El registro de EEG en estado de reposo representa un procedimiento fácil y rápido para ser llevado a cabo en el entorno clínico. Su uso no requiere dispositivos de estimulación o registro del comportamiento del sujeto, y no es propenso a la fatiga y la ansiedad asociadas típicamente a la ejecución de tareas. Esto lo hace más adecuado para registros en sujetos de edad avanzada y en poblaciones clínicas como sujetos con deterioro cognitivo leve o con enfermedad de Alzheimer. Futuros estudios deberán incluir el estudio de la repetibilidad en otras técnicas de análisis como la conectividad funcional.

5. Conectividad funcional cerebral

Las funciones cerebrales superiores dependen de un delicado equilibrio entre la especialización local y la integración global de los procesos. Ver el cerebro como una compleja red de subsistemas que interactúan ha llevado un cambio de la búsqueda de áreas localmente activadas de la corteza hacia la identificación de redes funcionales relacionadas con una tarea. La comunicación de las redes se lleva a cabo mediante la sincronización de la actividad neuronal, la cual constituye un importante mecanismo fisiológico para la integración funcional (Dauwels, Vialatte, Latchoumane, Jeong, & Cichocki, 2009).

Este capítulo busca introducir el tema de conectividad funcional y las distintas formas en las que se puede evaluar. Adicionalmente se planteará el tema del problema de volumen conductor en el estudio de señales EEG, y una de las alternativas que ha surgido últimamente para brindar una solución. Finalmente se desarrollará la metodología implementada para evaluar la conectividad funcional en las señales registradas.

5.1. Conectividad cerebral

La organización funcional del cerebro está caracterizada por la segregación e integración de la información que procesa (Lang et al., 2012). Estos dos principios organizativos permiten la rápida extracción de información y la generación de estados cerebrales coherentes (K. Friston, 2002).

La especialización funcional hace referencia a la identificación de una región concreta del cerebro con una función específica. Aquí, un área de la corteza cerebral se va especializando evolutivamente, con el transcurso del tiempo y a través del aprendizaje, en ciertos aspectos del procesamiento perceptual o motor (K. J. Friston, 2007). De acuerdo con este principio organizativo, una respuesta funcional concreta puede involucrar a una o más regiones especializadas distribuidas por todo el cerebro. El mecanismo que media para que las respuestas funcionales segregadas puedan generar una respuesta funcional única es la integración funcional (K. J. Friston, 2007).

Un paradigma central en la neurociencia moderna es que las conexiones anatómicas y funcionales entre las regiones cerebrales están organizadas de tal manera que el procesamiento de la información es óptimo (Sporns et al., 2004). Las interacciones funcionales parecen estar proporcionadas por una actividad sincronizada, tanto a nivel local como entre regiones cerebrales distantes (Lang et al., 2012). Por tanto, las redes cerebrales consisten en regiones espacialmente distribuidas, pero conectadas

funcionalmente, que procesan la información. El análisis de la conectividad cerebral abarca tres formas de conectividad diferentes pero relacionadas: conectividad anatómica, conectividad funcional y conectividad efectiva.

La conectividad anatómica es el conjunto de conexiones físicas o estructurales (sinápticas) que unen las unidades neuronales en un momento dado (Lang et al., 2012). El conocimiento del sustrato anatómico es fundamental para el posterior estudio funcional o dinámico del cerebro, ya que en última instancia es lo que delimita las formas en las que pueden reconfigurarse las redes neuronales (en base a las distintas relaciones funcionales de contacto entre las terminaciones de las células nerviosas) (Sporns, 2011). La conectividad estructural puede estudiarse mediante métodos de Resonancia Magnética (RM) basados en difusión como la Tractografía (Park & Friston, 2013).

Por su parte, la conectividad funcional se define como la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas (Lang et al., 2012). Es básicamente un concepto estadístico basado en medidas tales como la correlación, covarianza, coherencia espectral, o bloqueo de fase. Las dependencias estadísticas son altamente dependientes del tiempo y fluctúan en múltiples escalas que van desde milisegundos a segundos (Sporns, 2011).

La conectividad efectiva describe el conjunto de efectos causales de un sistema neural sobre otro (Lang et al., 2012). Las medidas de conectividad efectiva tratan de cuantificar la direccionalidad de las respuestas funcionales, determinando la influencia que una región ejerce sobre otra y viceversa (Sporns, 2011). Por lo tanto, a diferencia de la conectividad funcional, la conectividad efectiva requiere la especificación de un modelo de integración neuronal, en el que se deben estimar los parámetros del modelo que mejor expliquen los datos observados (Park & Friston, 2013).

Los datos sobre los que se evalúa la conectividad funcional y efectiva son esencialmente de índole temporal como los datos de RMf, EEG y MEG (Bassett & Bullmore, 2009). La RMf presenta una resolución espacial elevada (1-10 mm), pero una precisión temporal limitada ($>1s$), debido principalmente a las limitaciones de la respuesta hemodinámica. Por lo tanto, se ha utilizado para realizar mapas de redes funcionales anatómicamente precisos, incluso a nivel de vóxeles, pero que operan a frecuencias bajas ($< 0,5$ Hz). Los datos de EEG y MEG contienen información acerca de la actividad electromagnética del cerebro sobre una amplia gama de frecuencias (~ 1 a 100 Hz), con alta resolución temporal ($< 1ms$), pero baja resolución espacial (1-10 cm) (Sakkalis, 2011).

5.1.1. Redes en estado de reposo

En los últimos años ha existido un creciente interés en caracterizar las redes funcionales del cerebro en estado de reposo. Se cree que este estado muestra la actividad intrínseca del cerebro reflejando información importante sobre cómo se comunican las diferentes áreas (Yeo et al., 2011).

Se sabe que la energía consumida por la actividad neuronal generada durante la realización de tareas es menor del 5% de toda la energía empleada por el cerebro. Por ello, la mayor parte del conocimiento acerca del funcionamiento cerebral proviene del estudio de actividades que consumen poca cantidad de energía (Proal, Álvarez-segura, Iglesia-vayá, Martí-bonmatí, & Castellanos, 2011). Se ha demostrado que múltiples sistemas funcionales exhiben fluctuaciones correlacionadas en reposo, incluyendo los sistemas visuales y auditivos, la red de activación por defecto y el sistema de memoria del lóbulo temporal medial, el sistema del lenguaje, el sistema de atención dorsal, y el sistema de control fronto-parietal (Van Dijk et al., 2010).

A través de estudios comparativos de la actividad durante RMf en tareas y en estado de reposo, se ha observado un conjunto de regiones cerebrales que se activa consistentemente en reposo y se desactiva ante la demanda de tareas o la presencia de un estímulo. A este conjunto de regiones se le dio el nombre de red de activación por defecto o DMN por sus siglas en inglés (Allen et al., 2011). La red DMN está compuesta por una serie de regiones cerebrales interconectadas, que muestran un patrón de desactivación durante la ejecución de tareas cognitivas de cualquier tipo, pero que están muy activas en estado de reposo. Este circuito se ha relacionado con la propia monitorización de estados internos y de la memoria autobiográfica (Sestieri, Corbetta, Romani, & Shulman, 2011). Las regiones que conforman esta red son la corteza frontal ventromedial y dorsomedial, el cíngulo anterior, el cíngulo posterior, la precunea, la corteza parietal lateral y el hipocampo. Cambios en estas fluctuaciones de actividad espontánea han sido relacionados con enfermedades, deterioro cognitivo y trastornos de la conciencia (Bassett & Bullmore, 2009; Cornelis J Stam, 2014).

Los estudios de redes en estado de reposo se han llevado a cabo principalmente con RMf. Sin embargo, la información que proporcionan las técnicas neurofisiológicas podría ser también muy valiosa. Aunque la RMf presenta alta resolución espacial, esta técnica evalúa la actividad cerebral de una manera indirecta y tiene una resolución temporal limitada. El procesamiento de la información en el cerebro actúa en múltiples escalas de tiempo y una parte considerable de la información procesada en reposo se codifica en escalas de milisegundos a segundos (Koenig, Studer, Hubl, Melie, & Strik, 2005), que se ajustan mejor a técnicas como el EEG y MEG.

5.2. Problema de volumen conductor y localización de fuentes

El cerebro se divide en un gran número de regiones, que al activarse, cada una genera un campo magnético o una corriente eléctrica sináptica local (Sanei & Chambers, 2007). Por tanto, al capturar las señales mediante electrodos de superficie se adquiere una actividad mixta generada por más de una región cerebral. Este problema afecta significativamente el análisis de conectividad funcional puesto que si la actividad registrada en dos electrodos diferentes se ve influenciada por una sola fuente subyacente, las correlaciones estimadas no reflejan verdaderas interacciones entre los diferentes sistemas neuronales. Además, la actividad registrada en el electrodo de referencia también puede influir en las correlaciones estimadas entre los diferentes canales.

La localización de fuentes de señales cerebrales a partir de EEG ha sido un área activa de investigación durante las últimas décadas. Las técnicas de imágenes radiológicas han sido ampliamente utilizadas para este propósito. Sin embargo, estas técnicas son costosas y de difícil acceso para todos los pacientes. Esto ha llevado al uso de algoritmos que utilizan plantillas de imágenes de RM para localizar anatómicamente la actividad generada por las fuentes cerebrales.

La localización de fuentes basada en el potencial del cuero cabelludo requiere una solución a un problema inverso (Figura 5.1). La señal registrada en los electrodos puede originarse a partir de diferentes distribuciones de corrientes cerebrales. En la teoría electromagnética este hecho se considera como un problema mal condicionado, puesto que no se puede encontrar unívocamente la distribución de corriente en un conductor partiendo de los campos y potenciales en su exterior (Maestú, Pereda, & Pozo, 2015). La selección de una solución particular requiere un conocimiento a priori de la fisiología cerebral y del estado del sujeto. Se hacen suposiciones sobre la naturaleza de las fuentes, por ejemplo, número de fuentes, restricciones anatómicas y neurofisiológicas, funciones de densidad de probabilidad a priori, normas, suavidad, correlación, modelos de covarianza, restricciones de extensión espacial, etc. La exactitud y la validez de las estimaciones dependen en gran medida de la exactitud biológica de los supuestos y las distribuciones previas adoptadas en los modelos (Ramírez, 2008).

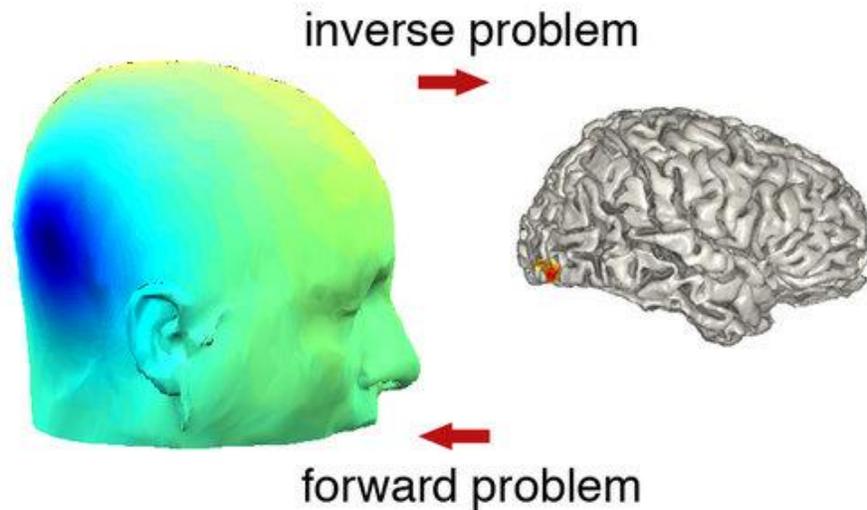


Figura 5.1. Ilustración del problema inverso. El problema directo consiste en predecir el potencial eléctrico que se mide externamente en los sensores si alguna fuente estuviera activa en el cerebro. El problema inverso se puede resumir como el problema de la estimación de los valores de densidad de corriente o actividad de la fuente que generó un potencial eléctrico medido (Ramírez, 2008).

5.2.1. Modelo de la fuente:

El modelo de fuente hace referencia al modelo matemático utilizado para aproximar la densidad de corriente. Se han propuesto dos enfoques generales para la localización de fuentes (Sanei & Chambers, 2007):

- a) Modelo de dipolo eléctrico equivalente (ECD): supone que las señales son generadas por un número relativamente pequeño de fuentes focales.
- b) Enfoques linealmente distribuidos (LD): se consideran simultáneamente todas las posibles localizaciones de la fuente.

Los métodos inversos que utilizan el modelo de fuente dipolar consideran las fuentes como un número pequeño de dipolos magnéticos situados en ciertos lugares sobre un espacio tridimensional dentro del cerebro (Sanei & Chambers, 2007). Sin embargo, esta suposición de extensión limitada de la actividad no siempre puede ser justificada. Además, la estimación fiable de los parámetros de localización de dipolos no lineales se vuelve difícil cuando el número de fuentes aumenta. Algunas de las limitaciones del modelo de ECD se pueden superar mediante el uso del modelo de fuentes distribuidas (Lin et al., 2006).

En los métodos LD, no hay necesidad de ningún conocimiento sobre el número de fuentes. En general, este problema se considera como un problema inverso indeterminado. Una solución de norma L_p es el operador de regulación más popular

para resolver este problema. Este método regularizado se basa en minimizar la función de coste:

$$\psi = \|Lx - m\|_p + \lambda \|Wx\|_p \quad (5.21)$$

Donde x es el vector de corrientes de fuente, L es la matriz de campo dirigido (leadfield), m son las medidas de EEG, W es una matriz de ponderación de localización diagonal, λ es el parámetro de regulación, y la norma $1 \leq p \leq 2$ es la medida en el espacio vectorial de Banach (Sanei & Chambers, 2007).

- *Estimación de Norma Mínima Ponderada (WMN)*

Este método de solución hace parte de los enfoques LD. La solución es regularizada mediante la imposición de alguna información anatómica y fisiológica sobre la función general de coste en forma de restricciones (Sanei & Chambers, 2007). Los costes de error cuadrático son ponderados a partir de propiedades espaciales y temporales. En este enfoque, se supone que las fuentes están suficientemente distribuidas y que están orientadas de forma ortogonal a la lámina cortical.

El problema de localización de la fuente instantánea de EEG utilizando un modelo lineal multivariado y las observaciones, X , como los potenciales de los electrodos, generalmente se formula sobre la base del modelo de observación:

$$X = \mathfrak{S}(r, J) + V \quad (5.22)$$

Donde $X = [x(1), x(2), \dots, x(T)]$ tiene dimensión $n_e \times T$, T representa la longitud de los datos en muestras y n_e es el número de electrodos, r y $J = [j_1, j_2, \dots, j_T]$ son, respectivamente, las localizaciones y los momentos de las fuentes, y V es la matriz de ruido añadido. \mathfrak{S} es la función de vinculación de las fuentes a los potenciales de los electrodos. Para el cálculo de \mathfrak{S} se considera normalmente un modelo de cabeza de tres capas (Buchner et al., 1997). Una imagen de RM estructural de la cabeza puede ser segmentada en tres regiones isotrópicas con la misma conductividad: cerebro, cráneo, y cuero cabelludo. La mayoría de estos modelos consideran la cabeza como una esfera por simplicidad. Sin embargo, las fuentes de EEG se modelan por una rejilla tridimensional fija y uniforme de dipolos repartidos dentro de todo el volumen cerebral. El problema también es un problema lineal indeterminado (Sanei & Chambers, 2007):

$$X = LJ + V \quad (5.23)$$

Donde L es la matriz de campo dirigido que interrelaciona los dipolos a los potenciales de los electrodos. Para lograr una solución única a la ecuación indeterminada se deben imponer algunas restricciones. El método de regularización propuesto restringe la distribución de la fuente reconstruida mediante la minimización conjunta de una

mezcla lineal de alguna norma ponderada $\|H_j\|_2$ de las fuentes de corriente j y la función principal de coste de la solución inversa. Asumiendo que el ruido es Gaussiano con una matriz de covarianza C_v entonces:

$$\hat{j} = \arg \min_j \left[\left\| C_v^{-\frac{1}{2}}(Lj - x) \right\|_2^2 + \lambda^2 \|H_j\|_2^2 \right] \quad (5.24)$$

Donde el multiplicador de Langrage λ es ajustado para hacer un balance entre la función de coste principal y la restricción $\|H_j\|_2$. La matriz de covarianza se escala de tal manera que $\text{traza}(C_v) = \text{rango}(C_v)$. Esto puede formularse como un problema sobredeterminado de mínimos cuadrados. La solución a la minimización de la ecuación (5.24) para un λ determinado es de la forma:

$$\hat{j} = BX \quad (5.25)$$

Donde:

$$B = [L^T C_p^{-1} L + \lambda^2 (H^T H)]^{-1} L^T C_p^{-1} = (H^T H)^{-1} L^T [L (H^T H)^{-1} L^T + \lambda^2 C_p]^{-1} \quad (5.26)$$

Estas ecuaciones describen la solución de norma mínima ponderada (WMN) al problema de localización. Sin embargo, no están completas a menos que se imponga una restricción espacial o temporal adecuada. En teoría, cualquier número de restricciones puede ser añadido a la función de coste principal. Sin embargo, supuestos como aquellos sobre la covarianza de las fuentes tienen que ser implícitos a fin de encontrar de manera efectiva L , que incluye la información sobre las direcciones y los dipolos. Un supuesto, en forma de restricción, puede basarse en el hecho de que $[\text{diag}(L^T L)]^{-1}$, que es proporcional a los componentes de covarianza, debe ser normalizada. Otra restricción se basa en la información espacial de la RMf que aparece como la dependencia del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) cuando las fuentes están activos. Las respuestas evocadas también se pueden utilizar como restricciones temporales (Sanei & Chambers, 2007).

5.3. Medidas de conectividad funcional

La conectividad funcional se define como la correlación temporal, en términos de dependencia estadísticamente significativa, entre la actividad de diferentes conjuntos neuronales. Por su alta resolución temporal, técnicas como el EEG son ideales para el estudio de la conectividad. Muchas técnicas de análisis de series de tiempo se han desarrollado para caracterizar las interdependencias estadísticas entre dos o más series de tiempo de actividad neurofisiológica. Estos análisis se pueden agrupar inicialmente en dos grandes enfoques: técnicas lineales y no lineales. No existe una superioridad de

un enfoque sobre el otro, los dos tipos de análisis evalúan diferentes aspectos de la interdependencia entre las señales y son complementarios, siendo en algunos casos el análisis lineal más fácil de implementar y más robusto contra el ruido (Pereda, Quiroga, & Bhattacharya, 2005). Esto hace que las técnicas lineales sean una primera opción en el análisis de conectividad.

La medida de correlación lineal más importante es la coherencia. Considerada como una generalización de la correlación, la coherencia describe la correlación entre dos series de tiempo en función de la frecuencia, y depende tanto de la consistencia de la diferencia de fase, como de la potencia de las dos señales (C J Stam & van Straaten, 2012). Sin embargo, esta técnica tiene varias limitaciones, entre ellas el problema de volumen conductor y el uso de un electrodo de referencia común que pueden introducir interdependencias entre los electrodos que no están realmente presentes en las señales. Por esta razón y como se ha descrito anteriormente, el análisis de conectividad sobre el espacio fuente de las señales proporciona una solución a este problema.

5.3.1. Definición y estimación de la coherencia

La función de coherencia da la correlación lineal entre dos señales en función de la frecuencia. La coherencia, también denominada coherencia espectral, entre dos señales es su función de densidad espectral cruzada normalizada por sus funciones de densidad espectral individuales (Pereda et al., 2005):

$$K_{xy}^2 = \frac{|s_{xy}(f)|^2}{|s_{xx}(f)||s_{yy}(f)|} \quad (5.31)$$

Estas cantidades espectrales se derivan generalmente a través del algoritmo de la transformada rápida de Fourier o FFT por sus siglas en inglés. Sin embargo, cuando se aplica la transformada de Fourier, se asume que cada coeficiente de Fourier es una representación fiable de la amplitud y la fase relativa de la componente de frecuencia correspondiente, lo cual no siempre es válido.

- *Método de estimación espectral multitaper*

Las señales electrofisiológicas representan un proceso estocástico, donde un único ensayo o época representa sólo una realización ruidosa del proceso de interés. Por lo tanto, una única muestra de un proceso no proporciona una estimación fiable de sus propiedades espectrales (P. Mitra & Bokil, 2008).

Estos problemas son a menudo superados por un promedio sobre muchas realizaciones del mismo evento (Periodograma). Sin embargo, este método no es fiable con

conjuntos de datos pequeños, e indeseable cuando no se desea atenuar los componentes de la señal que varían entre ensayos. En lugar del promedio conjunto, el método multitaper reduce el sesgo de estimación mediante la obtención de múltiples estimaciones independientes de la misma muestra (Figura 5.2). Cada taper es multiplicado elemento a elemento por la señal para proporcionar un ensayo enventanado desde el cual se estima la potencia. Como cada taper es ortogonal a todos los demás, las estimaciones del espectro serán independientes. El espectro final se obtiene promediando todos los espectros (P. P. Mitra & Pesaran, 1999).

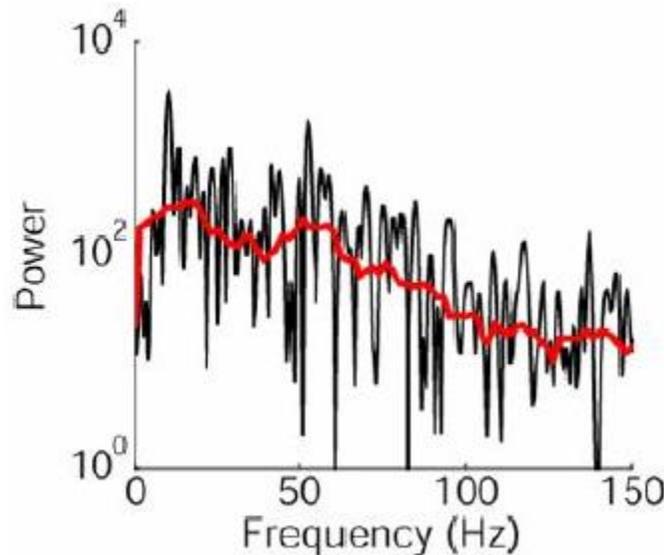


Figura 5.2. Comparación del periodograma (negro) y la estimación multitaper (rojo) de un ensayo de un potencial. Tomado de: <https://en.wikipedia.org/wiki/Multitaper>.

Considerando un proceso estocástico estacionario de dimensión p y con media cero:

$$X(t) = [X(1, t), X(2, t), \dots, X(p, t)]^T \quad (5.32)$$

Donde T denota la transpuesta y p hace referencia al número de canales. El estimador espectral multitaper entre el canal l y m es el promedio de K estimadores espectrales cruzados entre el mismo par de canales:

$$\hat{S}^{lm}(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=0}^{K-1} \hat{S}_k^{lm}(f) \quad (5.33)$$

Donde $\hat{S}_k^{lm}(f)$ está dado por:

$$\hat{S}_k^{lm}(f) = \frac{1}{N\Delta t} [J_k^l(f)] * [J_k^m(f)] \quad (5.34)$$

Donde:

$$J_k^l(f) = \sum_{t=1}^N h_{t,k} X(l, t) e^{-i2\pi f t \Delta t} \quad (5.35)$$

La secuencia $\{h_{t,k}\}$ son los datos del taper para el estimador espectral. Estos datos se escogen de tal manera que proporcionen una buena protección contra el derrame. Las secuencias Slepian (secuencias esferoidales alargadas discretas) son usualmente escogidas. El máximo orden K se escoge de tal manera que sea menor al número de Shannon $2NW\Delta t$. La cantidad $2W$ define la resolución del ancho de banda y $W \in (0, f_N)$ (P. P. Mitra & Pesaran, 1999).

5.4. Teoría de grafos

El cerebro forma una red integrada compleja, que relaciona todas las regiones cerebrales combinándolas en un único sistema (Bullmore & Sporns, 2009). El estudio de la organización de esta red puede aportar perspectivas útiles sobre la forma en la que actúa. Por ejemplo, puede aportar información acerca de cómo están organizadas las conexiones funcionales entre las regiones cerebrales, con qué grado de eficiencia puede integrar el cerebro la información de diferentes subsistemas, y si hay regiones cerebrales que tengan una función especializada en esta comunicación eficiente (van den Heuvel & Pol, 2011). La teoría de grafos aporta un marco de referencia teórico en el que puede examinarse la topología de las redes complejas, y aportar información importante acerca de la organización tanto local como global de las redes funcionales del cerebro.

Las redes son conjuntos de nodos unidos por conexiones o enlaces, matemáticamente descritos como grafos $G(N,L)$, donde N es el número de nodos, y L el número de bordes (Bullmore & Sporns, 2009). Los nodos en las redes cerebrales a gran escala representan regiones del cerebro, mientras que los enlaces representan conexiones anatómicas, funcionales, o eficaces, dependiendo del conjunto de datos, y sus valores indican la fuerza, longitud o importancia de la conexión (van Straaten & Stam, 2013). Las conexiones anatómicas normalmente corresponden con tractos de sustancia blanca entre pares de regiones cerebrales. Las conexiones funcionales corresponden a magnitudes de correlaciones temporales en la actividad cerebral y pueden ocurrir entre pares de regiones anatómicamente no conectadas. Las conexiones efectivas representan influencias causales directas o indirectas de una región a otra (Rubinov & Sporns, 2010).

La información del grafo está contenida en la matriz de adyacencia. Las filas y columnas de esta matriz denotan los nodos, mientras que las entradas indican los enlaces. Los enlaces pueden tener una dirección en la cual la actividad de un nodo depende de otro y no inversamente, o pueden ser no dirigidos en los cuales la dirección de la dependencia es igual para ambos nodos. Si la red toma en cuenta el valor de los

enlaces, se denominada ponderada. Por otro lado, en una red no ponderada, los bordes tienen el mismo valor y la matriz de adyacencia se convierte en binaria (van Straaten & Stam, 2013).

En este trabajo nos enfocaremos sólo a los grafos no dirigidos y ponderados. El patrón de conectividad en este tipo de grafos puede ser completamente descrito por una matriz de adyacencia cuadrada simétrica y ponderada $W_{N \times N}$ cuya entrada w_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) representa el peso de la conexión entre los nodos i y j .

5.4.1. Medidas de redes

Una medida de una red puede caracterizar uno o varios aspectos de la conectividad cerebral global y local (Rubinov & Sporns, 2010). Las medidas de los elementos individuales (nodos o enlaces) reflejan la manera en la que estos elementos están incorporados en la red. Los valores de medición que incluyen a todos los elementos individuales comprenden una distribución que proporciona una descripción más global de la red.

A continuación se describen algunas medidas básicas de las redes ponderadas y no dirigidas como la fuerza de las conexiones, medidas que cuantifican la segregación funcional como el coeficiente de agrupamiento y la modularidad, y medidas de integración funcional como la longitud de camino característica y la eficiencia de la red.

5.4.1.1. Fuerza

La fuerza de un nodo es la suma de los pesos de los enlaces conectados al nodo (Rubinov & Sporns, 2010).

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (5.41)$$

Donde k_i^w es la fuerza del nodo i , N es el conjunto de todos los nodos en la red, y w_{ij} representa el peso de la conexión entre el nodo i y j .

5.4.1.2. Medidas de segregación funcional: coeficiente de agrupamiento y modularidad

Las medidas de segregación cuantifican la presencia de grupos, conocidos como clusters o módulos, dentro de la red (Rubinov & Sporns, 2010). Si los vecinos más cercanos de un nodo también están conectados directamente entre sí, forman un clúster. El coeficiente de agrupamiento o clustering cuantifica el número de conexiones

que existen entre los vecinos más cercanos de un nodo como una proporción del número máximo de conexiones posibles, y se calcula para un nodo i como:

$$C^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i^w}{k_i(k_i-1)} \quad (5.42)$$

Donde t_i^w es la media geométrica de los triángulos alrededor del nodo i :

$$t_i^w = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij}w_{ih}w_{jh})^{1/3} \quad (5.43)$$

Las redes aleatorias tienen bajo coeficiente de clustering mientras que las redes complejas tienen alto clustering (asociado con alta eficiencia local de transferencia de información y robustez). Las interacciones entre nodos vecinos también pueden ser cuantificadas contando la aparición de pequeños grupos de nodos interconectados. El grado en que la red se puede subdividir en tales grupos claramente definidos y que no se superponen se cuantifica por la modularidad (Rubinov & Sporns, 2010).

$$Q^w = \frac{1}{l^w} \sum_{i,j \in N} \left[w_{ij} - \frac{k_i^w k_j^w}{l^w} \right] \delta_{m_i, m_j} \quad (5.44)$$

Donde l^w es la suma de todos los pesos en la red, calculada como:

$$l^w = \sum_{i,j \in N} w_{ij} \quad (5.45)$$

m_i es el modulo que contiene al nodo i y $\delta_{m_i, m_j} = 1$ si $m_i = m_j$ y cero en otro caso.

5.4.1.3. Medidas de integración funcional: longitud de camino característico y eficiencia.

Las medidas de integración funcional estiman la facilidad con que las regiones del cerebro se comunican, y se basan generalmente en el concepto de ruta o camino. Las rutas son secuencias de distintos nodos y enlaces, en las redes anatómicas representan posibles vías de flujo de información entre pares de regiones del cerebro. Las longitudes de los caminos estiman el potencial de integración funcional entre las regiones del cerebro, con caminos más cortos implicando mayor potencial para la integración (Rubinov & Sporns, 2010).

El promedio de la longitud de la ruta más corta entre todos los pares de nodos de la red se conoce como la longitud de ruta característica de la red y es la medida más utilizada de integración funcional.

$$L^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}{n-1} \quad (5.46)$$

Donde d_{ij}^w es la longitud de camino más corta entre los nodos i y j

$$d_{ij}^w = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}^w} f(w_{uv}) \quad (5.47)$$

Donde f es un mapa (la inversa) de peso a longitud y $g_{i \leftrightarrow j}^w$ es el camino ponderado más corto entre i y j .

El promedio del inverso de la longitud de ruta más corta es una medida conocida como eficiencia global, y se calcula como:

$$E^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1} \quad (5.48)$$

5.5. Evaluación de conectividad funcional sobre el análisis de espacio fuente.

En esta sección se establece el flujo de trabajo aplicado al análisis de las señales adquiridas, se describen las técnicas y herramientas utilizadas en dicho análisis, desde el pre-procesamiento de los datos, pasando por la transformación al espacio fuente y la obtención de redes de conectividad funcional, hasta la extracción de las medidas que caracterizan la red.

Con el propósito de realizar un estudio longitudinal en el que se puedan evaluar los cambios electrofisiológicos de un grupo de pacientes con DCLa, se busca desarrollar un protocolo de análisis en el que se garantice la fiabilidad de los datos y que tenga en cuenta las consideraciones metodológicas necesarias para la evaluación de conectividad funcional sobre señales EEG.

5.5.1. Sujetos de estudio y adquisición de las señales

La evaluación de conectividad funcional se realiza sobre los registros adquiridos en estado de reposo con el protocolo descrito en el capítulo 4. Los sujetos de estudio son los grupos de DCLa y Control que tuvieron un seguimiento de seis meses. Estos grupos serán descritos más adelante en el capítulo 6.

5.5.2. Pre-procesamiento de los datos

Previo al análisis de localización de fuentes y evaluación de conectividad funcional, los datos fueron pre-procesados utilizando el flujo de pre-procesamiento planteado en el capítulo 4 que llevó a obtener una mejor repetibilidad test-retest. Este enfoque comprende la importación del registro; una inspección visual para eliminar segmentos de la señal que representen movimientos bruscos del paciente; la aplicación del flujo

de pre-procesamiento PREP, el cual incluye una referencia robusta al promedio y la detección e interpolación de canales malos relativos a esa referencia (Bigdely-Shamlo et al., 2015); la aplicación de un filtro pasa altas a 1 Hz; análisis ICA; la segmentación en épocas de 2 s; análisis de componentes independientes realizado por wavelet (wICA) para corregir artefactos musculares y de parpadeo (Castellanos & Makarov, 2006); un filtro pasa bajas a 30 Hz; y la remoción automática de épocas ruidosas mediante un procedimiento basado en medidas de tendencia lineal, probabilidad conjunta y curtosis (Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007). En el anexo 2 se describe con más detalle el flujo de pre-procesamiento aplicado.

5.5.3. Análisis de soluciones inversas

El análisis de soluciones inversas, utilizando el enfoque wMNE, se llevó a cabo con la herramienta de Matlab Electrophysiological Connectome (eConnectome) (He et al., 2012). Antes de realizar el análisis, las señales fueron remuestreadas a 500 Hz, y se seleccionaron 50 épocas de cada registro para el cálculo de las soluciones inversas. Las señales fueron remuestreadas para disminuir el costo computacional del proceso, y la selección de épocas se realizó para poder tener una estimación más robusta de la conectividad al promediar los valores obtenidos a través de las 50 épocas.

El método aplicado utiliza el algoritmo wMNE junto con el método de elementos de contorno (He et al., 2012). En la figura 5.3 se muestra un esquema del algoritmo. Una superficie cortical de alta resolución es segmentada y reconstruida, la cual consta de 41136 triángulos para la visualización de imágenes de RM de la plantilla cerebral del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). La superficie cortical es remuestreada con 7850 dipolos para formar el espacio fuente. Los dipolos son restringidos a la sustancia gris con sus orientaciones perpendiculares a la superficie cortical. Las superficies del cuero cabelludo, del cráneo y del cerebro son segmentadas y reconstruidas a partir de la plantilla MNI. La superficie del cuero cabelludo con 2054 triángulos forma el espacio del sensor. Una matriz campo dirigido de alta resolución (2054×7850) es precalculada para relacionar todos los triángulos del cuero cabelludo con las fuentes. Una matriz de campo dirigido específica para el montaje de electrodos utilizado (58 canales, sistema 10-10) es construida como un subconjunto de la matriz de campo dirigido precalculada para resolver el problema inverso. La solución del problema inverso brinda las estimaciones en cada punto de tiempo para las fuentes corticales (He et al., 2012).

Se reconstruyeron 90 regiones de interés (ROI) de acuerdo con el atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) que brinda una parcelación cortical de los surcos cerebrales (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). La señal de cada ROI es calculada como el promedio de las fuentes corticales en cada ROI.

Debido a la limitación de este método en la reconstrucción de fuentes más profundas (Maestú et al., 2015), se seleccionaron únicamente las 82 regiones más superficiales para el análisis, descartando regiones subcorticales como los ganglios basales y la amígdala. De esta forma se obtuvo como resultado una matriz de 82x1000x50 por cada sujeto, donde 82 indica el número de ROI, 1000 es la duración de la señal (2s) y 50 el número de épocas.

Adicional al análisis de las regiones AAL que abarca toda la corteza cerebral, se decidió también evaluar la red DMN, una red ampliamente estudiada en el estado de reposo y que se ha visto que es afectada ante trastornos cognitivos (Ouchi & Kikuchi, 2012). Se tomaron las regiones correspondientes a las subdivisiones dorsal y ventral de la red DMN (Figley, Bhullar, Courtney, & Figley, 2015). Después de seleccionar las regiones más superficiales, se obtuvo 8 ROI para la red dorsal (DMNd) y 9 ROI para la red ventral (DMNv).

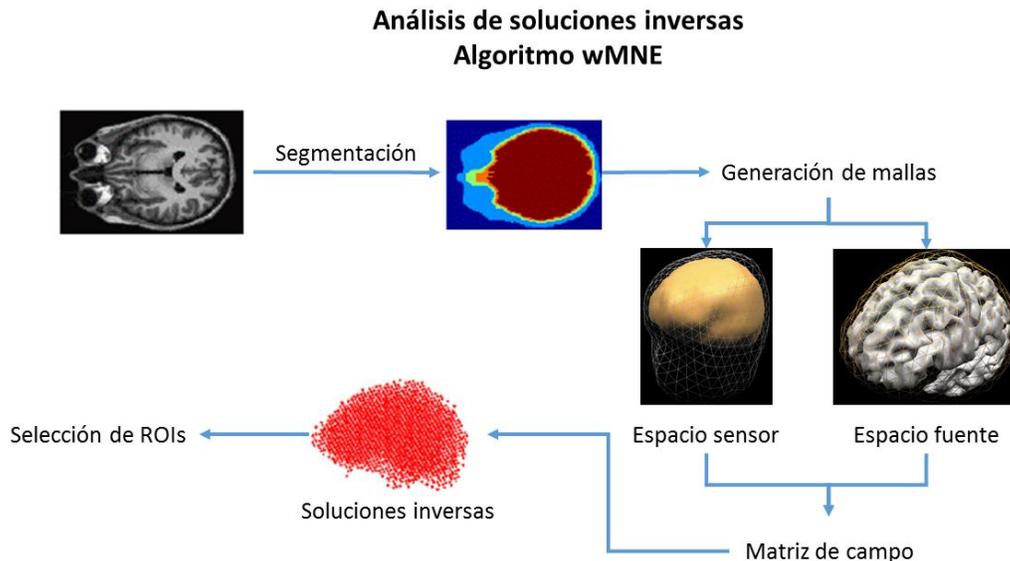


Figura 5.3. Análisis de soluciones inversas utilizando el algoritmo wMNE. Utilizando la plantilla MNI, se segmentan las superficies del cuero cabelludo, del cráneo y del cerebro. La superficie del cuero cabelludo con 2054 triángulos forma el espacio del sensor, y la superficie cortical es remuestreada con 7850 dipolos para formar el espacio fuente. Luego se calcula la matriz de campo dirigido para resolver el problema inverso. La solución del problema inverso brinda las estimaciones en cada punto de tiempo para las fuentes corticales. Posteriormente la señal de cada ROI es calculada como el promedio de las fuentes corticales en cada ROI.

5.5.4. Estimación de conectividad funcional

Las señales corticales resultantes fueron procesadas para estimar la conectividad funcional utilizando la función de coherencia. La coherencia se calculó mediante el método de estimación espectral multitaper descrito anteriormente disponible en la herramienta Chronux de Matlab (P. Mitra et al., n.d.).

La coherencia fue evaluada para todos los pares de regiones en cinco bandas de frecuencia: delta (1-4), theta (4-8), alfa1 (8-10), alfa2 (10-13), y beta (13-30). El cálculo se realizó para cada época obteniéndose, en cada banda de frecuencia y por sujeto, matrices de ROIs x ROIs x 50. Posteriormente se promediaron los valores de coherencia a través de las 50 épocas, resultando en matrices de ROIs x ROIs.

5.5.5. Análisis de grafos

Para realizar el análisis de grafos, las matrices de coherencia fueron normalizadas siguiendo la propuesta de Ahnert et al (Ahnert, Garlaschelli, Fink, & Caldarelli, 2007) dada por:

$$w_{ij} = \frac{c_{ij} - \min(c_{ij})}{\max(c_{ij}) - \min(c_{ij})} \quad (5.51)$$

Donde w_{ij} es el valor de la coherencia entre los ROIs i y j . Esta normalización evita la definición de un umbral para la comparación entre grupos, lo que nos lleva a trabajar con grafos ponderados y no dirigidos.

La extracción de las medidas de grafos se llevó a cabo utilizando la herramienta de Matlab Brain Connectivity Toolbox – BCT (Rubinov & Sporns, 2010). Este software permite obtener las variaciones ponderadas y dirigidas de una gran cantidad de medidas de redes. De las redes se obtuvo como una medida de grado la fuerza de las conexiones para cada nodo, y la fuerza promedio de la red. Se extrajeron el coeficiente de agrupamiento para cada nodo, y la modularidad de la red como medidas de segregación funcional. Y como medidas de integración funcional se calcularon la longitud de camino característico y la eficiencia de la red.

5.5.6. Análisis de repetibilidad de las medidas de grafos

Se evaluó la variabilidad en el tiempo de las medidas de grafos de las redes de conectividad obtenidas en el grupo de sujetos sanos con seguimiento a seis meses. Al igual que en el capítulo anterior, se cuantificó la repetibilidad test-retest mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI), derivado de un modelo mixto de dos vías, con una definición de concordancia absoluta entre las dos sesiones de registro para cada medida y en cada banda de frecuencia (McGraw & Wong, 1996). Se utilizó un nivel de significancia $\alpha = 0.05$.

5.5.7. Resultados

5.5.7.1. Pre-procesamiento de la señal

La figura 5.4 compara un segmento de un registro crudo y después de aplicar el pre-procesamiento planteado anteriormente. En la figura se observa que las señales adquiridas presentan ruido, hay señales superpuestas y un canal plano. Con la aplicación del pre-procesamiento el ruido disminuye, el canal atípico es interpolado y se elimina el nivel DC de las señales. En el capítulo anterior se describió con más detalle el resultado de aplicar este enfoque de pre-procesamiento.

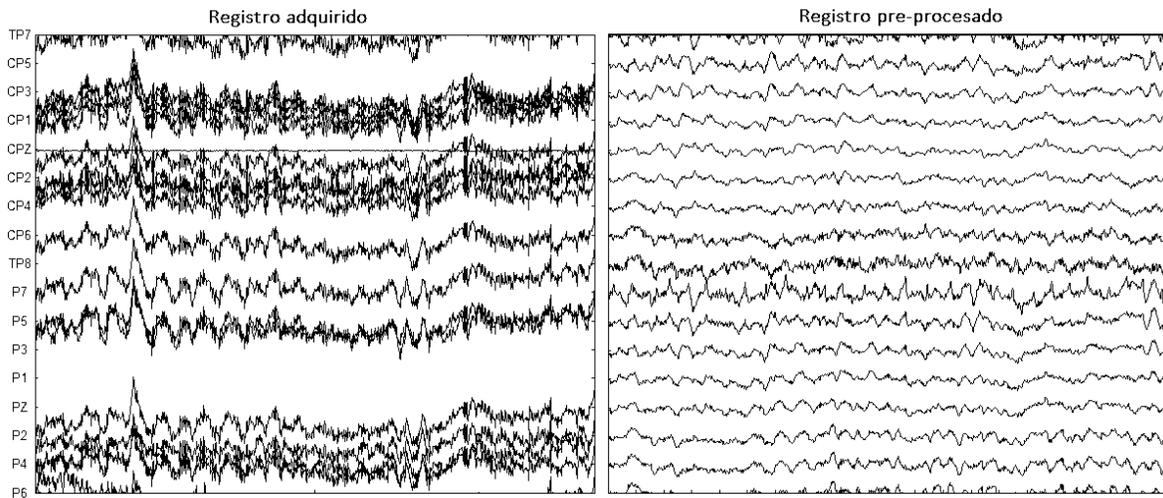


Figura 5.4 Comparación del registro adquirido y pre-procesado. A la izquierda se observa el registro tal cual se adquirió y a la izquierda el mismo registro pre-procesado.

5.5.7.2. Análisis de soluciones inversas

La tabla 5.1 muestra los ROI AAL seleccionados en el análisis de conectividad. En la tabla se asocia una etiqueta a cada número de ROI. La figura 5.5 muestra las regiones seleccionadas de la redes DMNd y DMNv. Los ROI correspondientes a estas redes se mencionan en la tabla 5.2.

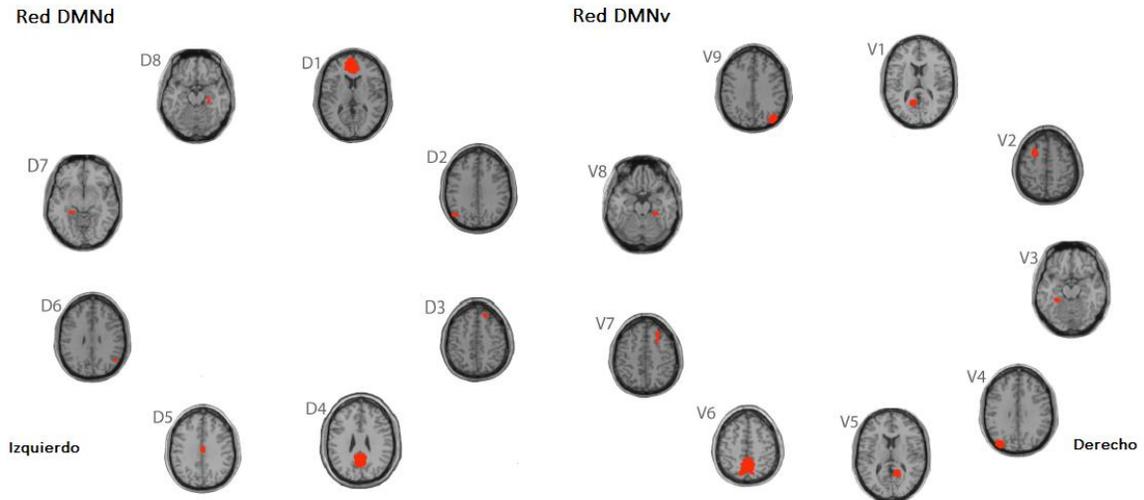


Figura 5.5 ROIs de las redes DMN dorsal (DMNd) y ventral (DMNv). Tomado de (Figley et al., 2015).

Tabla 5.1 Asignación de etiquetas ROIs AAL

#	Etiqueta	#	Etiqueta	#	Etiqueta	#	Etiqueta
1	Precentral_L	21	Olfactory_L	42	Calcarine_R'	63	Angular_L
2	Precentral_R	22	Olfactory_R	43	Cuneus_L'	64	Angular_R
3	Frontal_Sup_L	23	Frontal_Sup_Medial_L	44	Cuneus_R	65	Precuneus_L
4	Frontal_Sup_R	24	Frontal_Sup_Medial_R	45	Lingual_L	66	Precuneus_R
5	Frontal_Sup_Orb_L	25	Frontal_Med_Orb_L	46	Lingual_R	67	Paracentral_Lobule_L
6	Frontal_Sup_Orb_R	26	Frontal_Med_Orb_R	47	Occipital_Sup_L	68	Paracentral_Lobule_R
7	Frontal_Mid_L	27	Rectus_L	48	Occipital_Sup_R	69	Thalamus_L
8	Frontal_Mid_R	28	Rectus_R	49	Occipital_Mid_L	70	Thalamus_R
9	Frontal_Mid_Orb_L	29	Insula_L	50	Occipital_Mid_R	71	Heschl_L
10	Frontal_Mid_Orb_R	30	Insula_R	51	Occipital_Inf_L	72	Heschl_R
11	Frontal_Inf_Oper_L	31	Cingulum_Ant_L	52	Occipital_Inf_R	73	Temporal_Sup_L
12	Frontal_Inf_Oper_R	32	Cingulum_Ant_R	53	Fusiform_L	74	Temporal_Sup_R
13	Frontal_Inf_Tri_L	33	Cingulum_Mid_L	54	Fusiform_R	75	Temporal_Pole_Sup_L
14	Frontal_Inf_Tri_R	34	Cingulum_Mid_R	55	Postcentral_L	76	Temporal_Pole_Sup_R
15	Frontal_Inf_Orb_L	35	Cingulum_Post_L	56	Postcentral_R	77	Temporal_Mid_L
16	Frontal_Inf_Orb_R	36	Cingulum_Post_R	57	Parietal_Sup_L	78	Temporal_Mid_R
17	Rolandic_Oper_L	37	Hippocampus_L	58	Parietal_Sup_R	79	Temporal_Pole_Mid_L
18	Rolandic_Oper_R	38	Hippocampus_R	59	Parietal_Inf_L	80	Temporal_Pole_Mid_R
19	Supp_Motor_Area_L	39	ParaHippocampal_L	60	Parietal_Inf_R	81	Temporal_Inf_L
20	Supp_Motor_Area_R	40	ParaHippocampal_R	61	SupraMarginal_L	82	Temporal_Inf_R
		41	Calcarine_L	62	SupraMarginal_R		

L: izquierdo, R: derecho

Tabla 5.2 Asignación de etiquetas ROIs DMN

Red DMNd		Red DMNv	
ROI	Etiqueta	ROI	Etiqueta
D1	Medial prefrontal cortex	V1	Cingulum_Post/precuneus_L
D2	Angular_L	V2	Frontal_Sup/ Frontal_Mid_L
D3	Frontal_Sup_R	V3	ParaHippocampal_L
D4	Cingulum_Post/precuneus_R	V4	Occipital_Mid_L
D5	Cingulum_Mid_L	V5	Cingulum_Post/precuneus_R
D6	Angular_R	V6	Precuneus
D7	ParaHippocampal_L	V7	Frontal_Sup/ Frontal_Mid_R
D8	Hippocampus_R	V8	ParaHippocampal_R
		V9	Occipital_Mid_R

L: izquierdo, R: derecho

5.5.7.3. Análisis de conectividad

En la figura 5.6 se muestran las matrices de conectividad AAL promedio obtenidas para el grupo control. Se observa un patrón de conexión similar para todas las bandas de frecuencia, con valores de coherencia más altos en giros frontales, parietales y temporales. Las figuras 5.7 y 5.8 muestran las matrices de conectividad promedio para las redes DMNd y DMNv. Al igual que en las regiones AAL se observan patrones de conexiones similares para todas las bandas en cada red, destacándose conexiones entre el hipocampo y el cíngulo posterior para ambas redes, hipocampo y giro angular para la red DMNd; e hipocampo y giro occipital medio para la red DMNv.

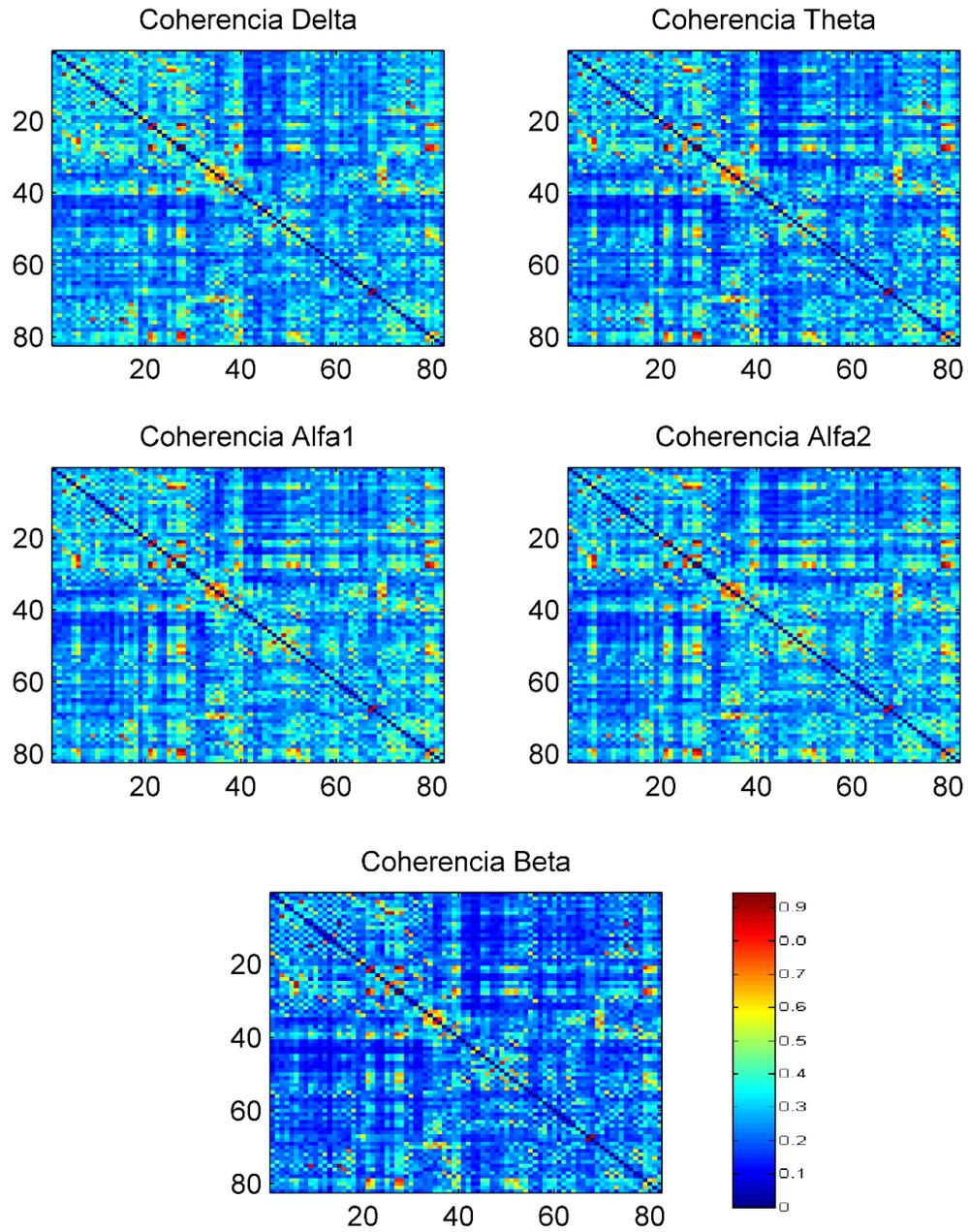


Figura 5.6 Matrices de conectividad AAL promedio del grupo control. Las matrices de coherencia promedio están representadas para cada banda de frecuencia. Los valores de conectividad toman valores en el rango de 0 a 1, con los valores más altos representados por los colores cálidos.

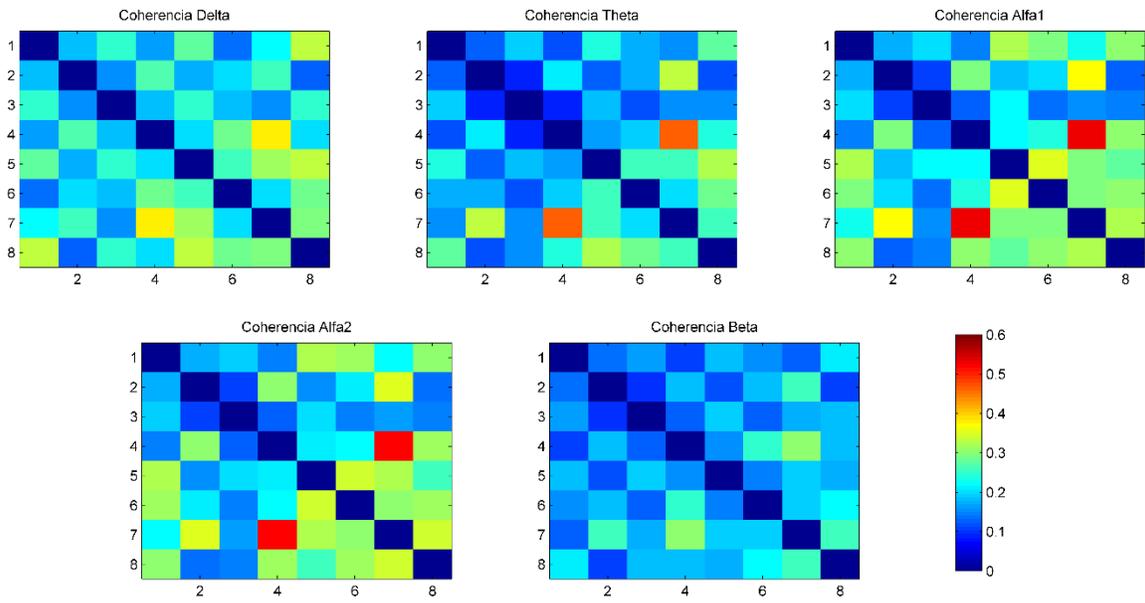


Figura 5.7 Matrices de conectividad promedio de la red DMNd para el grupo control. Las matrices de coherencia promedio están representadas para cada banda de frecuencia.

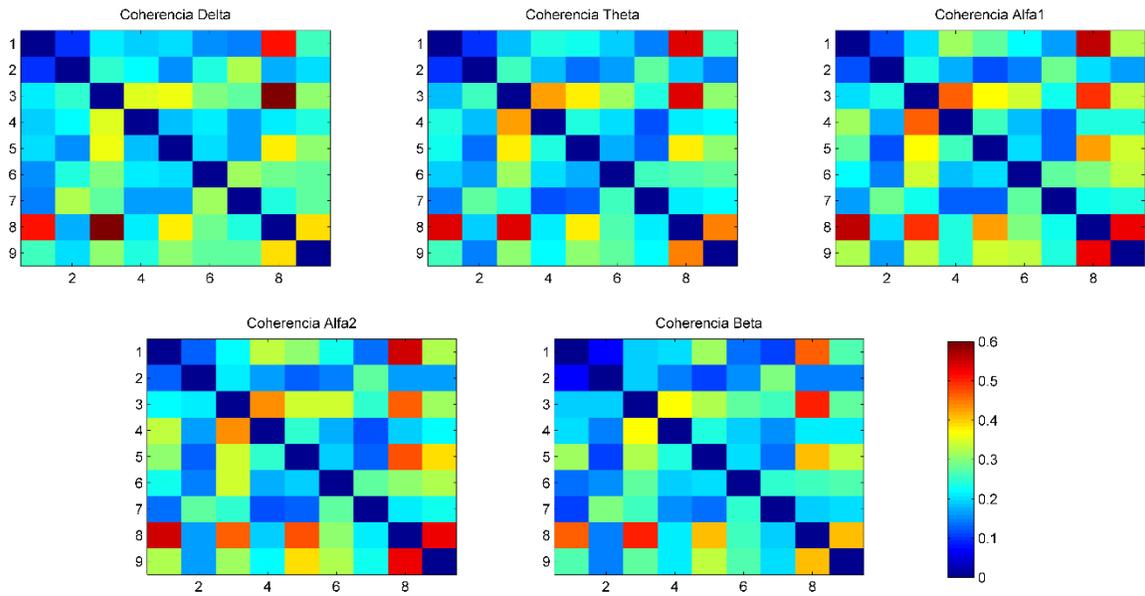


Figura 5.8 Matrices de conectividad promedio de la red DMNv para el grupo control. Las matrices de coherencia promedio están representadas para cada banda de frecuencia.

5.5.7.4. Repetibilidad test-retest de las medidas de grafos

La tabla 5.3 muestra los valores de repetibilidad obtenidos para las medidas globales. Para la red AAL no se obtuvieron valores significativos de repetibilidad en ninguna

medida para ninguna banda de frecuencia. En las redes DMN se obtuvo una repetibilidad significativa para la modularidad de la red, en la banda theta para ambas redes, en las bandas alfa1 y alfa2 para la red dorsal, y en beta para la red ventral.

Tabla 5.3 Repetibilidad test-retest para medidas de grafos globales

Medida	Banda	Red AAL		Red DMNd		Red DMNv	
		CCI	Valor p	CCI	Valor p	CCI	Valor p
Fuerza	Delta	0.0285	0.4625	-0.4383	0.908	-0.0024	0.5027
	Theta	-0.0372	0.5437	-0.1568	0.6582	0.203	0.2823
	Alfa1	-0.0356	0.5394	0.4705	0.0853	0.2794	0.2137
	Alfa2	0.0018	0.4978	0.388	0.1347	0.2181	0.2656
	Beta	0.1775	0.2703	0.0647	0.4296	0.1707	0.3174
Eficiencia	Delta	-0.0088	0.5116	-0.4225	0.8983	-0.0168	0.5189
	Theta	-0.0132	0.5162	-0.2713	0.7633	0.3055	0.1817
	Alfa1	-0.0002	0.5002	0.3037	0.2004	0.3199	0.1768
	Alfa2	0.027	0.466	0.2983	0.2048	0.3198	0.1676
	Beta	0.1604	0.2816	0.0053	0.4944	0.2346	0.2564
Longitud de camino característico	Delta	0.0853	0.3807	-0.294	0.8314	-0.0444	0.5555
	Theta	0.0722	0.4078	-0.1979	0.7098	0.2759	0.2101
	Alfa1	0.1214	0.3533	0.0963	0.396	0.2669	0.2222
	Alfa2	0.0144	0.4795	0.239	0.2558	0.3837	0.119
	Beta	0.2242	0.1885	0.0553	0.4406	0.2114	0.2806
Modularidad	Delta	0.0279	0.4663	0.2241	0.2484	0.2712	0.1908
	Theta	0.1796	0.3142	0.857	0.0005	0.5815	0.0368
	Alfa1	0.0928	0.4022	0.6901	0.0097	0.3291	0.1549
	Alfa2	-0.1118	0.6146	0.5877	0.0158	0.4141	0.1098
	Beta	0.4065	0.0996	0.3184	0.1684	0.6428	0.0156

CCI: coeficiente de correlación intraclase.

Las tablas 5.4 y 5.5 muestran los ROI con repetibilidad significativa (valor $p < 0.05$) para las medidas de fuerza y coeficiente de agrupamiento respectivamente. Para la medida de fuerza, en la red AAL hay repetibilidad significativa en áreas del giro lingual y fusiforme derecho, el hipocampo, el cíngulo izquierdo, la precunea izquierda y el giro frontal inferior izquierdo. En la red DMNd el giro angular derecho es la única región que presenta repetibilidad significativa. La red DMNv no tiene ROI con repetibilidad significativa para la medida de fuerza.

Respecto al coeficiente de agrupamiento, la red AAL presenta repetibilidad significativa en regiones del lóbulo temporal derecho. En la red DMNd, el giro angular derecho y el cíngulo medio izquierdo tienen repetibilidad significativa. La red DMNv no tuvo regiones con repetibilidad significativa.

Tabla 5.4 Repetibilidad test-retest fuerza de conexión

Repetibilidad fuerza - red AAL				
Banda	ROI	CCI	Valor p	Etiqueta
Delta	46	0.4648	0.0432	Lingual_R
	54	0.68	0.003	Fusiform_R
	82	0.6809	0.0102	Temporal_Inf_R
Theta	35	0.5357	0.0409	Cingulum_Post_L
	38	0.6009	0.0281	Hippocampus_R
	42	0.5634	0.0398	Calcarine_R
	54	0.7944	0.0004	Fusiform_R
	82	0.6998	0.0101	Temporal_Inf_R
Alfa1	54	0.5353	0.0365	Fusiform_R
	82	0.5902	0.0277	Temporal_Inf_R
Alfa2	15	0.6173	0.0219	Frontal_Inf_Orb_L
	38	0.6961	0.0115	Hippocampus_R
	65	0.5641	0.0433	Precuneus_L
	82	0.5629	0.0327	Temporal_Inf_R
Beta	15	0.4585	0.0413	Frontal_Inf_Orb_L
	33	0.6349	0.0104	Cingulum_Mid_L
	35	0.5242	0.0357	Cingulum_Post_L
	37	0.551	0.0445	Hippocampus_L
	38	0.6886	0.0125	Hippocampus_R
	42	0.6368	0.0112	Calcarine_R
	54	0.5935	0.0068	Fusiform_R
	82	0.7633	0.0031	Temporal_Inf_R
Repetibilidad fuerza- red DMNd				
Banda	ROI	CCI	Valor p	Etiqueta
Alfa2	6	0.5745	0.0284	Angular_R

Tabla 5.5 Repetibilidad test-retest coeficiente de agrupamiento

Repetibilidad coeficiente de agrupamiento – red AAL				
Banda	ROI	CCI	Valor p	Etiqueta
Delta	54	0.6227	0.005	Fusiform_R
	82	0.5603	0.0319	Temporal_Inf_R
Theta	54	0.6636	0.0079	Fusiform_R
	82	0.542	0.0479	Temporal_Inf_R
Alfa2	38	0.5477	0.0478	Hippocampus_R
Beta	38	0.6902	0.0085	Hippocampus_R
	42	0.6122	0.0077	Calcarine_R
	54	0.5399	0.0108	Fusiform_R
	82	0.606	0.0206	Temporal_Inf_R

Repetibilidad coeficiente de agrupamiento – red DMNd				
Banda	ROI	CCI	Valor p	Etiqueta
Alfa1	5	0.588	0.0355	Cingulum_Mid_L
	6	0.769	0.0039	Angular_R
Alfa2	6	0.7506	0.0053	Angular_R

5.5.8. Discusión

En esta sección se estableció el flujo de trabajo aplicado al análisis de conectividad funcional y teoría de grafos en las señales EEG adquiridas en estado de reposo. Se describieron las técnicas y herramientas utilizadas en cada paso, desde el pre-procesamiento de los datos, la transformación de las señales al espacio fuente y la obtención de redes de conectividad funcional mediante el cálculo de la coherencia, hasta la extracción de las medidas que caracterizan la red. De esta manera se obtuvieron tres redes de conectividad funcional, una red que comprende todos los giros cerebrales de la corteza (red AAL), y dos redes derivadas de la red de activación por defecto (DMNd y DMNv).

Con el propósito de realizar un estudio longitudinal en el que se puedan evaluar los cambios electrofisiológicos de un grupo de pacientes con DCLa, se evaluó la repetibilidad test-retest de las medidas de grafos en el grupo de sujetos control con un seguimiento a seis meses. Los resultados mostraron repetibilidad significativa para la modularidad de las redes DMNd y DMNv en las bandas theta, alfa y beta. El análisis de medidas de nodos individuales mostró repetibilidad para la fuerza de conexión en áreas del giro lingual y fusiforme derecho, el hipocampo, el cíngulo izquierdo, la precunea izquierda y el giro frontal inferior izquierdo de la red AAL. En la red DMNd el giro angular derecho presentó repetibilidad significativa. Respecto al coeficiente de agrupamiento, la red AAL presentó repetibilidad significativa en regiones del lóbulo temporal derecho. En la red DMNd, el giro angular derecho y el cíngulo medio izquierdo mostraron repetibilidad. La red DMNv no tuvo regiones con repetibilidad significativa para la fuerza de conexión ni para el coeficiente de agrupamiento.

Pocos estudios han evaluado repetibilidad test-retest de medidas de grafos obtenidas a partir de técnicas electrofisiológicas. Particularmente Deuker et al (Deuker et al., 2009), investigó la fiabilidad test-retest de redes funcionales derivadas de MEG, registradas en dos sesiones con 4-6 semanas de diferencia, de voluntarios sanos que fueron estudiados en reposo y durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo. Se obtuvieron redes binarias no dirigidas a partir de la información mutua entre las señales y se evaluaron medidas como el coeficiente de agrupamiento, longitud de camino y eficiencia. Los resultados arrojaron buena repetibilidad, principalmente en las redes de baja frecuencia, para las bandas más rápidas (beta y gamma) las medidas

a nivel de nodos mostraron mejor repetibilidad en regiones frontales y parietales. La repetibilidad fue mejor en la tarea. Un estudio realizado con EEG (Hardmeier et al., 2014) evaluó la repetibilidad en un grupo de sujetos con dos seguimientos de un año. La conectividad funcional se estimó a partir del índice de retardo de fase (PLI) y PLI ponderado (wPLI) entre las señales registradas durante estado de reposo. Las medidas de grafos evaluadas fueron el promedio del coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino característico de la red. Se obtuvieron resultados regulares para las medidas de grafos en las redes ponderadas (wPLI) ($CCI < 0.5$), la repetibilidad fue mejor para las redes binarias. En resumen, estos estudios muestran una buena repetibilidad a escalas de tiempo cortas y con redes binarias y no dirigidas.

A diferencia de los estudios reportados, el análisis de grafos llevado a cabo en este trabajo se realizó a partir del cálculo de la coherencia entre las señales obtenidas sobre el espacio fuente y utilizando grafos ponderados. Sin embargo, se muestran buenos resultados, principalmente para las medidas locales. Las medidas globales no se conservan entre las sesiones, a excepción de la modularidad, medida que no fue evaluada en los estudios anteriores. La repetibilidad también es significativa tanto en las bandas lentas (theta y alfa) como en las bandas rápidas (beta).

Varios aspectos metodológicos pudieron afectar los resultados obtenidos. Uno de los más importantes es la variación de la experiencia subjetiva de los pacientes, la cual no es posible controlar durante un registro en estado de reposo. Como se reporta en el estudio de Deuker et al (Deuker et al., 2009), la repetibilidad mejora con el desempeño de la tarea. Sin embargo, ya que el análisis está enfocado a una población con deterioro cognitivo, el registro en estado de reposo puede ser una opción más factible para los pacientes, ya que es fácil de implementar.

Otros aspectos importantes a tener en cuenta tienen que ver con el pre-procesamiento de los datos. El protocolo de pre-procesamiento fue establecido a partir del análisis de la repetibilidad de medidas de potencia, seleccionando aquel que mejor conservó la medida entre las sesiones. Sin embargo, aspectos como la escogencia de la referencia, la eliminación de artefactos y el análisis del espacio fuente afectan los resultados de conectividad. La utilización de la referencia al promedio tiene la ventaja de aproximar una referencia de suma cero, y es recomendable para EEG de alta densidad (van Diessen et al., 2015). Sin embargo se han propuesto otras alternativas de referencia que reducen la distorsión de los patrones de conectividad obtenidos sobre el cuero cabelludo (Chella, Pizzella, Zappasodi, & Marzetti, 2016).

El análisis de conectividad sobre el espacio fuente proporciona una estimación más confiable sobre la comunicación entre áreas cerebrales. Sin embargo, deben hacerse varias suposiciones y restricciones para obtener una solución del problema inverso. Además, el análisis de las señales neurofisiológicas en el espacio fuente no supera

completamente los problemas de propagación de campo y de volumen de conducción, por lo que se ha sugerido combinar el análisis del espacio fuente con una medida más robusta de conectividad como la coherencia imaginaria, el índice de pendiente de fase o el índice de retardo de fase (van Diessen et al., 2015). Aunque la medida de conectividad utilizada en este trabajo es lineal y está afectada por el volumen conductor, la coherencia ha sido el enfoque metodológico más utilizado en varias aplicaciones clínicas, lo que lo lleva a ser la primera opción a la hora de evaluar conectividad. En futuros estudios, será importante evaluar la repetibilidad de medidas de grafos obtenidas a partir de otras técnicas tanto lineales como no lineales.

A diferencia de las redes binarias, el uso de redes ponderadas supera el problema de la selección de un umbral arbitrario y proporciona una representación más realista de las redes funcionales (Ahnert et al., 2007). Sin embargo, se pueden tener en cuenta conexiones débiles espurias que pueden influir en las medidas de la red (Bullmore & Sporns, 2009). Lo anterior podría explicar la baja repetibilidad obtenida para las medidas globales de las redes. La modularidad de la red, que describe el grado en el que la red se puede subdividir en grupos de nodos interconectados, logra mejor repetibilidad ya que no incluye a todos los nodos de la red. Cambiar el tipo de medida de conectividad también podría mejorar los resultados, por ejemplo utilizar medidas de conectividad basadas en la fase que son menos sensibles a estas interacciones espurias (van Diessen et al., 2015).

Los resultados hasta ahora obtenidos, permiten concluir que se puede estimar la conectividad funcional entre regiones corticales de manera fiable a partir de EEG. El uso del análisis de soluciones inversas mejora la resolución espacial de la técnica, que además de su alta resolución temporal, es de fácil implementación y bajo costo comparada con otras técnicas como la RMf o el PET.

6. Análisis longitudinal de conectividad funcional cerebral en DCL

Muchos esfuerzos en el campo del envejecimiento y la demencia se han dedicado al diagnóstico temprano de los trastornos demenciales con el objetivo de identificar signos y síntomas que se puedan utilizar como marcadores predictivos del desarrollo de la enfermedad. La EA es la causa más común de demencia, el seguimiento de una población con EA familiar permitiría conocer cómo se manifiestan los cambios neurofisiológicos en un grupo de sujetos que tienen una alta probabilidad de desarrollar EA en un espacio corto de tiempo.

Este capítulo describe la aplicación del protocolo de registro y análisis de conectividad funcional realizado anteriormente en el seguimiento de un grupo de sujetos con DCLa y un grupo de voluntarios sanos. Aquí se busca evaluar la utilidad potencial de las medidas de grafos como indicadores del deterioro cognitivo en el tiempo a partir de registros de señales de EEG.

6.1. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales. Es la forma más común de demencia con un crecimiento importante en su prevalencia, al parecer asociada al incremento en la expectativa de vida de la población (Dauwels J, Vialatte F, 2010).

En la EA las células nerviosas cerebrales son afectadas y destruidas por placas de proteína beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau. Estos cambios microscópicos ocurren mucho antes de la aparición de los primeros síntomas de pérdida de memoria. Con el desarrollo de la enfermedad se generan serios daños en la conectividad entre los distintos sistemas neuronales que se observan tanto a nivel funcional como estructural (Xie & He, 2011).

El DCL se ha identificado como una etapa intermedia del deterioro cognitivo que es a menudo, pero no siempre, una fase de transición de los cambios cognitivos en el envejecimiento normal a los que normalmente se encuentran en la demencia. El DCL incluye el deterioro cognitivo en uno o más dominios, la conservación de la independencia funcional y la no existencia de demencia (R C Petersen et al., 2014).

Se ha propuesto una clasificación etiológica para el DCL de acuerdo al número y tipo de dominios cognitivos afectados. Si el deterioro se limita a un dominio cognitivo, se

denomina DCL de dominio único, o DCL de múltiples dominios para varios dominios afectados. DCL amnésico (DCLa) cuando está afectada la memoria, y DCL no amnésico (DCLna) para otros dominios cognitivos distintos de la memoria como las funciones ejecutivas, el lenguaje o habilidades visuoespaciales (R C Petersen et al., 2014).

A través de la evaluación de los subtipos clínicos del DCL y el uso de biomarcadores sólo en el campo de la investigación, podría ser posible predecir el tipo de demencia que los pacientes con DCL desarrollarán, que incluye EA, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo vascular, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, el VIH / SIDA, lesión cerebral traumática y abuso de sustancias (R C Petersen et al., 2014).

Actualmente, los dos tipos de biomarcadores validados son: biomarcadores de deposición beta amiloide ($A\beta$) y de lesión neuronal. Los indicadores válidos de deposición Ab son (i) las concentraciones en líquido cefalorraquídeo de $A\beta_{42}$ (CSF $A\beta_{42}$) y (ii) la tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide; los indicadores válidos de lesión neuronal son (i) tau / tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR), (ii) atrofia del volumen del hipocampo o atrofia temporal medial con medidas volumétricas o calificación visual, (iii) tasa de atrofia cerebral, (iv) imágenes PET de fluorodeoxy-glucosa (FDG) (v) imágenes de perfusión SPECT (R C Petersen et al., 2014).

En la figura 6.1 se muestra una comparación de los criterios actuales de DCL, su división clínica y los criterios para DCL debido a EA que se dividen en tres categorías, de probabilidad incierta, intermedia y alta. La categoría incierta se refiere únicamente a criterios clínicos y pruebas de biomarcadores no disponibles o sin resultados. En el nivel intermedio, además del síndrome clínico, están disponibles datos de biomarcadores y son positivos para la presencia de Ab por PET o LCR o hay evidencia de neurodegeneración representada por atrofia en RM o hipometabolismo en FDG-PET o la presencia elevada de tau fosforilada o total en LCR. La probabilidad alta de DCL debido a EA resulta de una combinación de pruebas de Ab y neurodegeneración. Finalmente, EA prodrómica se refiere a sólo la parte amnésica de los criterios clínicos de DCL, y que está aumentada por la evidencia de Ab ya sea desde la exploración PET o LCR o la presencia de una relación anormal de tau /Ab en el LCR (R C Petersen et al., 2014).

La memoria es la función cognitiva más afectada en esta población incluso en pacientes portadores no dementes. Se han identificado tres estados pre-clínicos antes de la aparición de la demencia. Los pacientes avanzan hacia la demencia primero sin quejas subjetivas de memoria, luego con quejas subjetivas, llegando finalmente al DCL (Lopera, 2012).

6.1.2. Hallazgos con EEG

Diversos estudios electrofisiológicos realizados tanto en Alzheimer esporádico como en familiar sugieren que las medidas de EEG pueden ser utilizadas como marcadores en la detección y el seguimiento de la enfermedad.

Estudios de conectividad realizados con EEG muestran una reducción de la sincronización en la EA para las bandas delta y beta, y una progresiva disminución de la sincronización en alfa1 a través de grupos de sujetos sanos, con DCL y EA (Babiloni, Ferri, et al., 2006).

Un análisis de potencia espectral y conectividad realizado sobre la red DMN mostró alteraciones de la potencia espectral en EA en comparación con DCL, con disminución en las banda alfa y beta y aumento en delta y theta. Con relación a la conectividad, se observaron interconexiones funcionales alteradas en la EA en la precunea, la corteza cingulada posterior, la corteza cingulada anterior y la región medial temporal. Adicionalmente, la potencia en theta y alfa y la conectividad en el lóbulo temporal medial se correlacionó con las puntuaciones obtenidas en el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Hsiao, Wang, Yan, Chen, & Lin, 2013).

Estudios longitudinales han mostrado una disminución de la sincronización con la progresión de la enfermedad. Un seguimiento longitudinal a un año en DCL mostró una disminución de la sincronización intra e inter regional en las bandas delta y theta con el aumento del deterioro (Tóth et al., 2014). Knyazeva et al (Knyazeva et al., 2013) evaluaron una medida de sincronización intrarregional como marcador de la progresión de la EA. El estudio mostró una reducción significativa de la sincronización con la progresión de la enfermedad en la corteza fronto-temporal izquierda.

El análisis de grafos en la EA ha mostrado una pérdida de la estructura de mundo pequeño, llevando la red hacia una topología más aleatoria, dada por una reducción en los valores del coeficiente de agrupamiento y la longitud de ruta característica (Sanz-Arigita et al., 2010; C J Stam et al., 2009; Supekar, Menon, Rubin, Musen, & Greicius, 2008). Además, en un trabajo realizado por Stam et al (C J Stam et al., 2009) se mostró una mayor vulnerabilidad de los concentradores en la EA, ataques simulados dirigidos a nodos altamente conectados explicaron mejor los cambios registrados en la red, en

la banda alfa, que una eliminación de nodos aleatoria. También ha quedado claro que las regiones de concentradores de la red DMN son las regiones que normalmente muestran la mayor deposición de amiloide, característica de la EA (Buckner et al., 2009). Asimismo, se ha encontrado una relación entre la conectividad funcional y el genotipo APOE, tanto en sujetos sanos como en pacientes con EA (Kramer et al., 2008). El alelo APOE 4 predispone para la enfermedad de Alzheimer, y parece que ejerce su acción en las redes funcionales antes de que los síntomas se manifiesten, incluso antes de que los acúmulos de amiloide se puedan visualizar con PET adquirida con compuesto B Pittsburg (PiB-PET) que específicamente se une a estas proteínas (Sheline et al., 2011).

Los estudios realizados con la población de EAF en el GNA han mostrado alteraciones de la función cerebral en casos presintomáticos de la enfermedad. Mediante la estimación de fuentes intracraneales de potenciales evocados (ERPs) se encontró que las amplitudes del potencial N400 eran menores en portadores de la mutación E280A, comparados con portadores presintomáticos y no portadores. Además, la topografía del potencial difería en los grupos portadores de la mutación con respecto a los no portadores. En comparación con los controles, los portadores sintomáticos presentaron un cambio anatómico similar en la distribución de los generadores de la N400 al encontrado en los portadores presintomáticos, aunque con una mayor reducción en la fuerza generadora (Bobes et al., 2010). En otro estudio, utilizando también ERPs para examinar la fisiología cerebral en portadores presintomáticos jóvenes, se encontró que a pesar de un rendimiento comportamental idéntico, los portadores mostraron una menor positividad en regiones frontales y mayor positividad en regiones occipitales, en comparación con sujetos control. Estas medidas mostraron alta sensibilidad y especificidad para predecir la presencia de EA (Quiroz et al., 2011).

Utilizando qEEG para detectar cambios funcionales en etapas preclínicas de la EA, se encontró que los parámetros de energía en las bandas de frecuencia rápida muestran una discriminación precisa entre los grupos de sanos y portadores asintomáticos, y entre pacientes con EA probable y portadores asintomáticos (Rodríguez et al., 2014).

Análisis de conectividad efectiva también muestran un aumento en la conectividad de los portadores asintomáticos en las bandas theta y alfa1 comparados con no portadores (J. Ochoa et al., 2015). Un estudio de grafos mostró una disminución del coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino característico en las bandas alfa2 y beta en portadores asintomáticos con relación a no portadores (Tobon et al., 2015). Otro análisis utilizando ICA grupal y medidas de actividad coherente en fase, mostró un incremento de la activación neuronal en pacientes portadores de la mutación con DCL en la banda theta, y una disminución en la banda alfa (J. F. Ochoa et al., 2015).

Otro estudio de conectividad efectiva realizado sobre portadores asintomáticos y con DCL mostró un incremento de la fuerza de conectividad saliente en la región parieto-occipital derecha en el grupo de portadores asintomáticos comparados contra controles, y una disminución en el grupo de DCL al compararse con no portadores pareados por edad y escolaridad. Adicionalmente se encontró que esta medida está relacionada con la edad del grupo de los portadores, y que tiene alta sensibilidad y especificidad para distinguir entre portadores y no portadores, tanto en casos asintomáticos como sintomáticos (Suárez Revelo, Ochoa Gomez, Duque-Grajales, & Tobon, 2016).

6.2. Metodología

6.2.1. Sujetos de estudio

Se seleccionó una muestra de 10 pacientes con DCLa pertenecientes a las familias portadoras de la mutación y 10 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad (Tabla 6.1). Los sujetos hacen parte de un proyecto del GNA y fueron incluidos en el estudio de acuerdo a criterios médicos y neuropsicológicos establecidos en el grupo (ver Anexo 3). Los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia (Acta 14-10-519) y fueron reclutados con ayuda del personal del grupo mediante citación telefónica.

Por participante, se realizaron dos sesiones de registro separadas seis meses, junto con cada registro se realizaron evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas. La evaluación neurológica es una evaluación médica tradicional que hace énfasis en síntomas relacionados con la memoria, y la evaluación neuropsicológica consiste en la aplicación de un protocolo de pruebas establecido por el GNA para evaluar funciones cognitivas como la memoria, atención y lenguaje (ver Anexo 3).

Tabla 6.1 Sujetos de estudio seguimiento DCL

Ítem	DCL	Control	Valor p
Número de sujetos	10	10	-
Edad ($\mu \pm DS$ años)	46.1 \pm 7.19	46 \pm 8.45	0.49
Género (F/M)	6/4	6/4	-
Escolaridad	7.9 \pm 4.77	8.9 \pm 3.87	0.3
Tiempo entre sesiones ($\mu \pm DS$ semanas)	25.74 \pm 0.89	26.43 \pm 3.9	0.35

μ : promedio, DS: desviación estándar.

6.2.2. Registros de EEG

Como se explicó detalladamente en el capítulo 4, las señales se registraron con un gorro de 58 electrodos de estaño utilizando el software y amplificadores Neuroscan. La

señal fue digitalizada a una tasa de muestreo de 1000 Hz y filtrada online (filtro pasa banda: 0.05 - 200 Hz, y filtro rechaza banda de 60 Hz para eliminar el ruido de la red eléctrica). La referencia de adquisición consistió en un electrodo ubicado en el lóbulo auricular derecho, y un electrodo ubicado entre Cz y Fz se utilizó como tierra.

6.2.3. Pre-procesamiento de las señales

Los datos fueron pre-procesados utilizando el flujo de pre-procesamiento anteriormente mencionado (Capítulo 4). La figura 6.2 muestra un esquema del proceso.

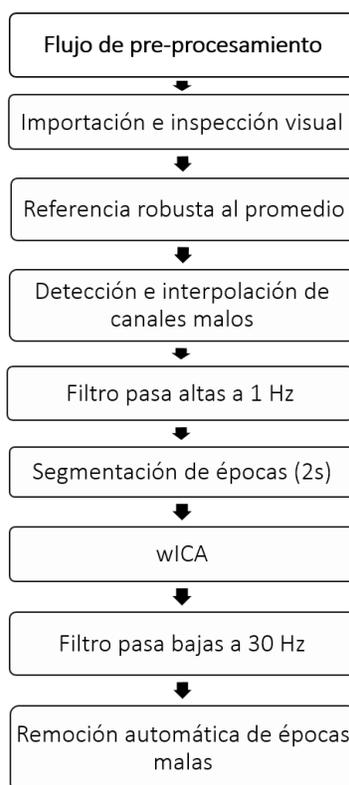


Figura 3.2 Esquema del pre-procesamiento de los datos. El flujo de pre-procesamiento se explica con detalle en el capítulo 4.

6.2.4. Transformación de las señales al espacio fuente y análisis de conectividad funcional

Como se describió en el capítulo 5, las señales pre-procesadas fueron transformadas al espacio fuente mediante el análisis de soluciones inversas WMN. A partir de este análisis se reconstruyeron 82 ROI del atlas AAL, 8 ROI de la red DMNd y 9 ROI de la red DMNv. Posteriormente se estimó la conectividad funcional a partir de la función de coherencia

entre cada par de regiones en cinco bandas de frecuencia: delta (1-4), theta (4-8), alfa1 (8-10), alfa2 (10-13), y beta (13-30).

Las matrices de coherencia fueron normalizadas para formar grafos ponderados y no dirigidos de los cuales se extrajo la fuerza de cada nodo y el promedio de la red, el coeficiente de agrupamiento para cada nodo, la modularidad, longitud de camino característico y eficiencia de la red. La figura 6.3 muestra un resumen del proceso.

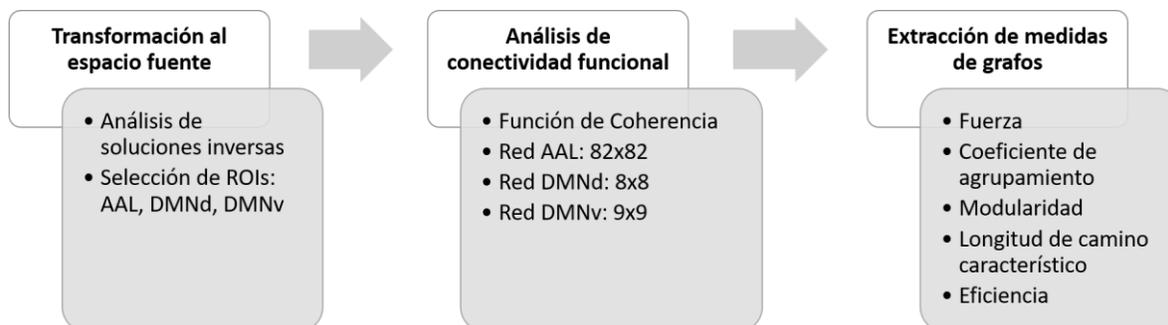


Figura 6.3 Evaluación de conectividad funcional y análisis de grafos.

6.2.5. Análisis estadístico

6.2.6. Análisis de grafos

Debido al pequeño tamaño de la muestra en cada grupo ($n=10$), y en vista de que no cumplía con los supuestos para realizar un análisis paramétrico como el ANOVA de medidas repetidas, se decidió analizar el cambio entre las dos sesiones de registro (Sesión2 – Sesión1) para cada una de las medidas de grafos y en cada banda de frecuencia. Las diferencias en el cambio temporal entre los grupos DCL y Control se evaluaron por medio de una prueba t de dos muestras no paramétrica, la cual utiliza permutaciones para estimar la distribución nula (Glerean et al., 2016). La significancia estadística utilizada fue de $\alpha = 0.05$. Los valores p no fueron corregidos para múltiples comparaciones debido al carácter exploratorio del estudio. Sin embargo, para complementar los valores p , se estimó el tamaño del efecto para el cálculo de la magnitud de la diferencia entre los grupos (Hentschke & Stüttgen, 2011) utilizando el Hedges'g (diferencia de medias estandarizada) (Hedges, 1981).

6.2.7. Análisis de datos neuropsicológicos

El análisis de los datos neuropsicológicos se llevó a cabo utilizando una medida cognitiva compuesta, la cual representa múltiples dominios cognitivos, y se ha visto que mejora el poder de rastrear el deterioro cognitivo en portadores de la mutación E280A

(Ayutyanont et al., 2014). Esta medida es calculada como el promedio de los puntajes de varias pruebas, e incluye ítems de las pruebas de memoria de lista de palabras, el test de denominación de Boston, MMSE orientación y tiempo, praxias y el test de Raven. Se realizó una comparación de la primera sesión entre los grupos, y luego se evaluó el cambio temporal entre ellos utilizando la prueba t no paramétrica.

6.2.8. Correlación de las medidas de grafos con el desempeño cognitivo

Se buscó relación entre las medidas de grafos que tuvieron un comportamiento diferente entre los grupos y la medida cognitiva compuesta utilizando el coeficiente de correlación de Spearman con una significancia $\alpha = 0.05$.

6.3. Resultados

6.3.1. Análisis de grafos

No se obtuvieron diferencias significativas al analizar las medidas de grafos globales (fuerza promedio, eficiencia, longitud de camino característico y modularidad) en ninguna de las tres redes. Se obtuvieron diferencias significativas en el cambio temporal de las medidas individuales (fuerza y coeficiente de agrupamiento). La tabla 6.2 muestra los ROI con diferencias significativas en la red AAL. Los cambios significativos están principalmente en las regiones de la precunea izquierda, el polo temporal superior izquierdo, y los giros frontal superior y medio derechos. Hay una disminución en de la fuerza de conexión y el coeficiente de agrupamiento para el grupo DCL en la precunea izquierda y la región frontal derecha. Las diferencias en la precunea están en las bandas delta, theta, alfa2 y beta en la fuerza de conexión (Figura 6.4), y en las bandas delta y alfa2 para el coeficiente de agrupamiento (Figura 6.5). En la región del polo temporal izquierdo se observa una disminución de la fuerza y el coeficiente de agrupamiento en el grupo Control, y un aumento de estas medidas en el grupo DCL en la banda delta (Figura 6.6).

Tabla 6.2 Diferencias significativas de las medidas de grafos en la red AAL. Comparación de los cambios temporales (Sesión 2 – Sesión 1) entre los grupos Control y DCL. Las diferencias positivas muestran una disminución de la medida en el grupo DCL y las diferencias negativas indican un aumento respecto al grupo Control.

Red AAL					
Medida	Banda	ROI	Valor p	Diferencia	IC
Fuerza	Delta	Precuneus_L	0.0078	1.157	0.4219 2.2545
		Temporal_Pole_Sup_L	0.0115	-1.0863	-2.1279 -0.3386
	Theta	Frontal_Sup_Medial_R	0.0341	0.8333	0.0071 2.1423
		Frontal_Med_Orb_R	0.0326	0.8386	0.0644 1.9138
		Precuneus_L	0.0391	0.7984	0.0639 1.6127
	Alfa1	Frontal_Mid_Orb_R	0.036	0.8313	0.1093 1.7096
		Frontal_Med_Orb_R	0.0425	0.799	0.0343 1.7031
	Alfa2	Precuneus_L	0.0231	0.9222	0.2240 1.8074
	Beta	Frontal_Sup_Medial_R	0.0256	0.9003	0.0943 2.2104
		Precuneus_L	0.0309	0.8527	0.0933 1.7773
		Temporal_Pole_Sup_L	0.0444	-0.786	-1.6569 -0.0418
	Agrupamiento	Delta	Precuneus_L	0.032	0.8481
Temporal_Pole_Sup_L			0.0309	-0.8656	-1.8209 -0.1081
Theta		Frontal_Sup_Medial_R	0.0379	0.8183	-0.0078 2.1981
		Frontal_Med_Orb_R	0.0485	0.7521	-0.0674 1.8162
Alfa2		Precuneus_L	0.0427	0.7711	-0.0031 1.6904
Beta		Frontal_Sup_Medial_R	0.0297	0.8702	0.0508 2.2393

ROI: región de interés; IC: intervalo de confianza.

La tabla 6.3 muestra las regiones de las redes DMNd y DMNv en las se encontraron diferencias significativas en el cambio temporal entre los grupos. En la red DMNd se encontró una diferencia significativa para la fuerza de conectividad en la región del hipocampo derecho, donde se observa una disminución de la fuerza con el tiempo en el grupo DCL en la banda beta (Figura 6.7). En la red DMNv, se encontró una disminución de la fuerza y el coeficiente de agrupamiento en la región frontal izquierda para el grupo DCL en las bandas alfa1 y alfa2 (Figura 6.8). Por el contrario, en la banda delta se observa un aumento con el tiempo de la fuerza de conectividad en el grupo DCL al compararlo con el grupo Control en el giro parahipocampal izquierdo y el giro occipital medio derecho (Figura 6.9).

Fuerza de conectividad Precunea - red AAL

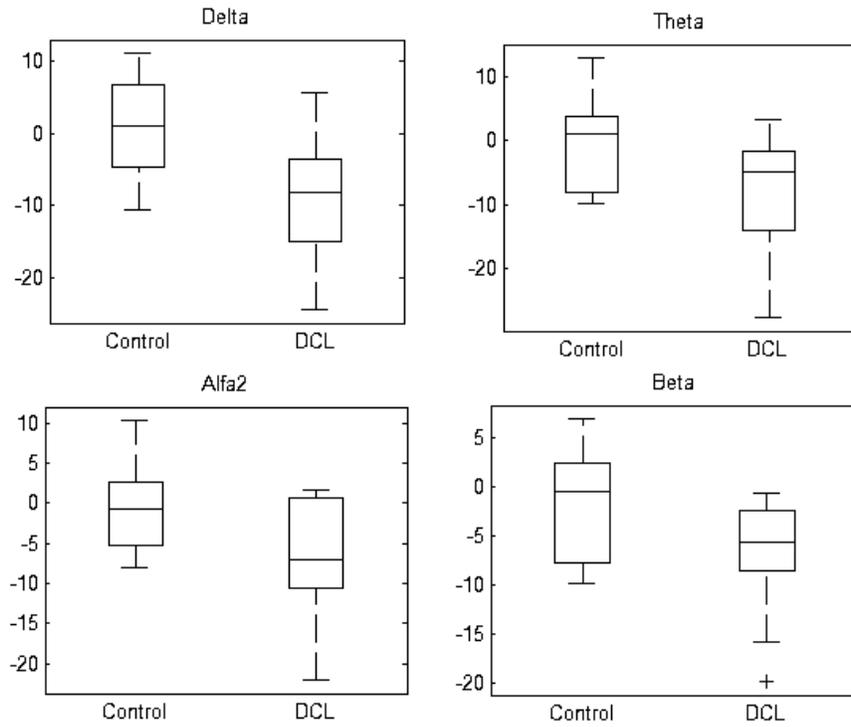


Figura 6.4 Gráficos box-plot de la fuerza de conectividad en la región de la precunea izquierda. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL.

Coefficiente de agrupamiento Precunea - red AAL

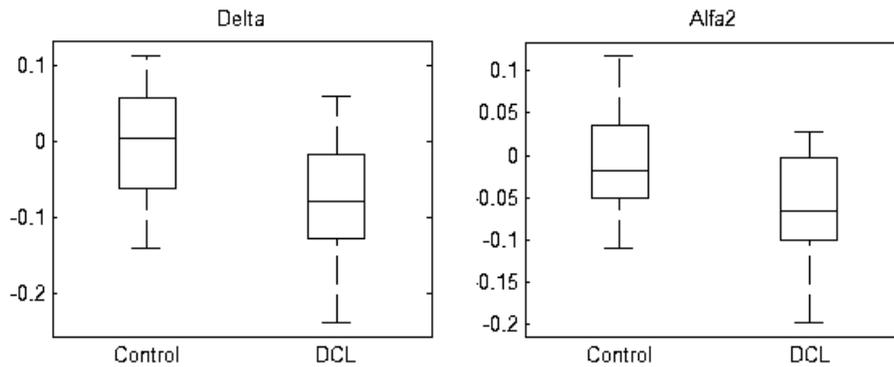


Figura 6.5 Gráficos box-plot del coeficiente de agrupamiento en la región de la precunea izquierda. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL.

Medidas de grafos en la región del polo temporal izquierdo

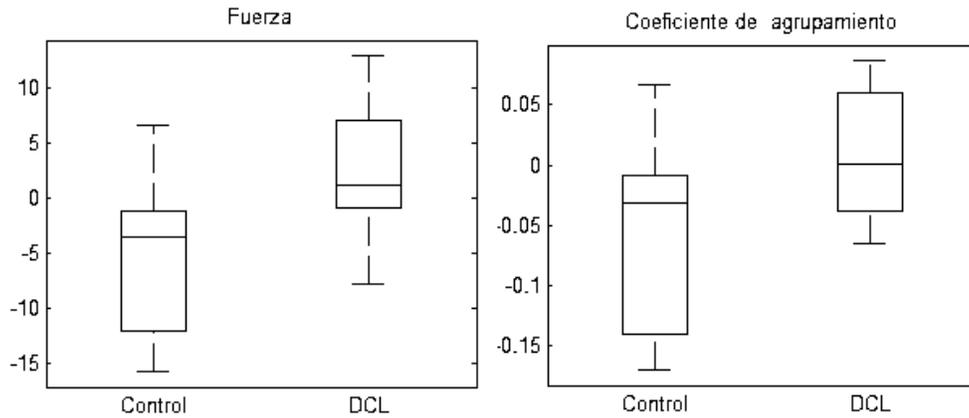


Figura 6.6 Gráficos box-plot del coeficiente de agrupamiento y la fuerza de conexión en la región del polo temporal izquierdo. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL, en la banda de frecuencia delta.

Tabla 6.3 Diferencias significativas de las medidas de grafos en las redes DMNd y DMNv. Comparación de los cambios temporales (Sesión 2 – Sesión 1) entre los grupos Control y DCL. Las diferencias positivas muestran una disminución de la medida en el grupo DCL y las diferencias negativas indican un aumento respecto al grupo Control.

Red DMNd					
Medida	Banda	ROI	Valor p	Diferencia	IC
Fuerza	Beta	Hippocampus_R	0.022	0.9252	0.0974 2.3541
Red DMNv					
Fuerza	Delta	ParaHippocampal_L	0.024	-0.912	-1.9854 -0.1517
		Occipital_Mid_R	0.034	-0.853	-2.1423 -0.0442
	Alfa1	Frontal_Sup /Frontal_Mid_L	0.015	1.0328	0.2742 2.1853
	Alfa2	Frontal_Sup /frontal_Mid_L	0.049	0.7674	-0.0234 1.8768
Agrupamiento	Alfa1	Frontal_Sup /Frontal_Mid_L	0.026	0.9111	0.1313 2.1576

ROI: región de interés; IC: intervalo de confianza.

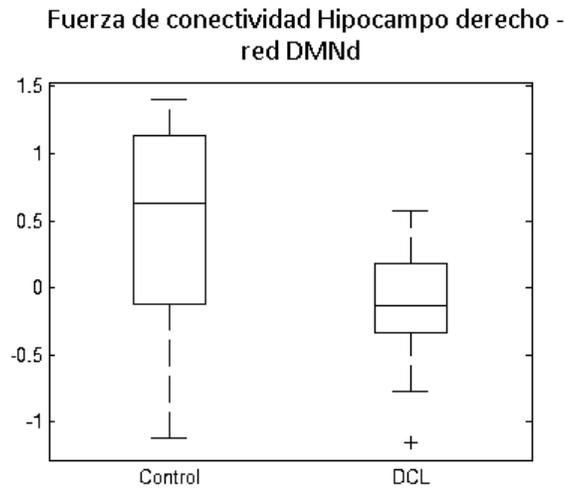
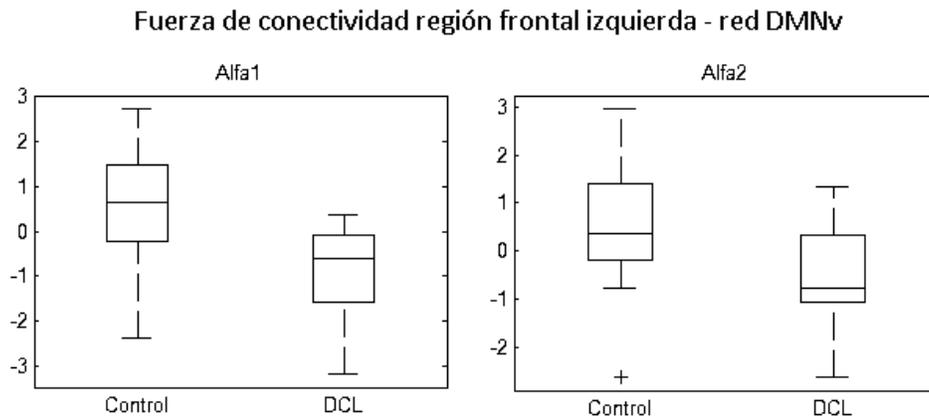


Figura 6.7 Gráficos box-plot de la fuerza de conexión en la región del hipocampo derecho. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL, en la banda de frecuencia beta.



Fuerza de conectividad región frontal izquierda - red DMNv

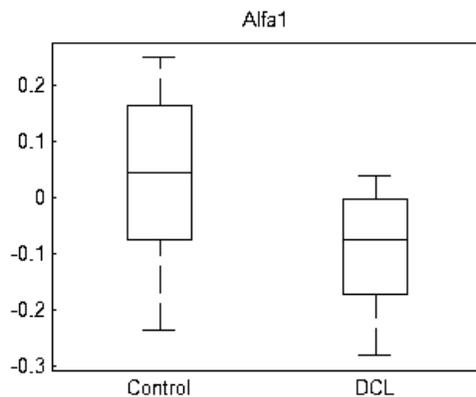


Figura 6.8 Gráficos box-plot de la fuerza de conexión y el coeficiente de agrupamiento en la región frontal izquierda. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL, en las bandas de frecuencia alfa1 y alfa2 para la fuerza y en la banda alfa1 para el coeficiente de agrupamiento.

Fuerza de conectividad red DMNv - Banda delta

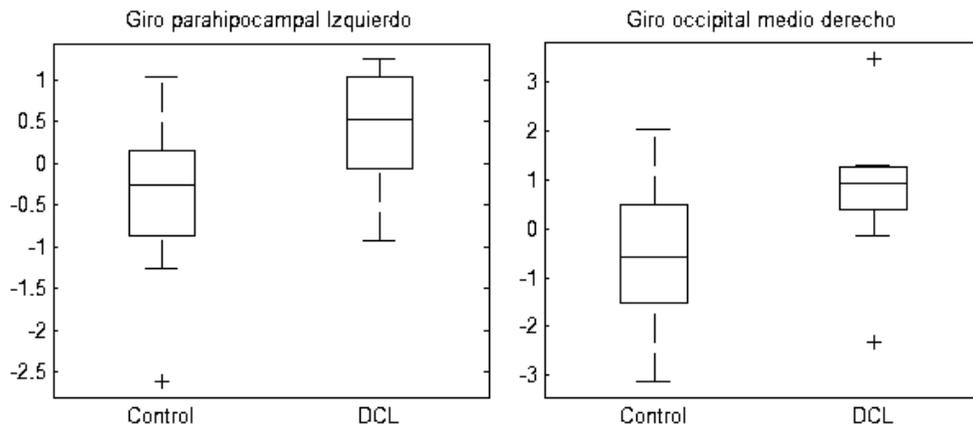


Figura 6.9 Gráficos box-plot de la fuerza de conexión en el giro parahipocampal izquierdo y el giro occipital medio derecho. Se muestran los gráficos del cambio temporal (Sesión 2 - Sesión 1) en los grupos Control y DCL, en la banda de frecuencia delta.

6.3.2. Análisis de datos neuropsicológicos

El análisis en la línea base (Sesión 1) muestra una diferencia significativa de la medida entre los grupos ($p = 0.0008$), siendo mayor para el grupo control ($\mu \pm \sigma = 8.5 \pm 0.83$) comparado con el grupo DCL ($\mu \pm \sigma = 6.35 \pm 1.51$). No hubo diferencia significativa en el cambio temporal entre los grupos (valor $p = 0.4230$). Al realizar la prueba t no paramétrica entre las dos sesiones para cada grupo, no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.4678$ para el grupo Control, y $p = 0.4927$ para el grupo DCL).

Compuesto cognitivo

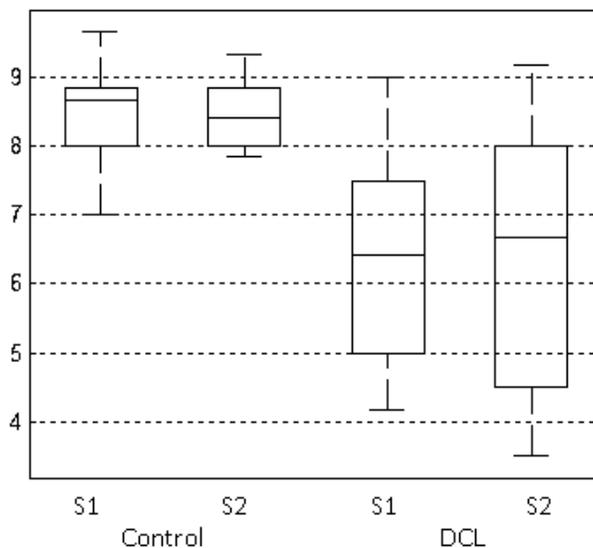


Figura 6.10 Gráficos box-plot de la medida neuropsicológica compuesta. Se muestran los gráficos en cada sesión para los grupos Control y DCL, S1: sesión 1, S2: sesión2.

6.3.3. Correlación con el desempeño cognitivo

Al relacionar los cambios temporales de las medidas de grafos con el cambio en la medida cognitiva, se encontraron correlaciones significativas en la región frontal izquierda de la red DMNV únicamente para el grupo Control. El cambio temporal en la fuerza de conectividad de esta región se correlacionó positivamente con el cambio en la escala cognitiva en las bandas alfa1 ($r = 0.7515$, $p = 0.0122$) y alfa2 ($r = 0.6788$, $p = 0.0309$). El cambio en el coeficiente de agrupamiento también se correlacionó significativamente con el cambio en la escala en la banda alfa1 ($r = 0.6848$, $p = 0.0289$). La figura 6.11 muestra los gráficos de dispersión para estas medidas.

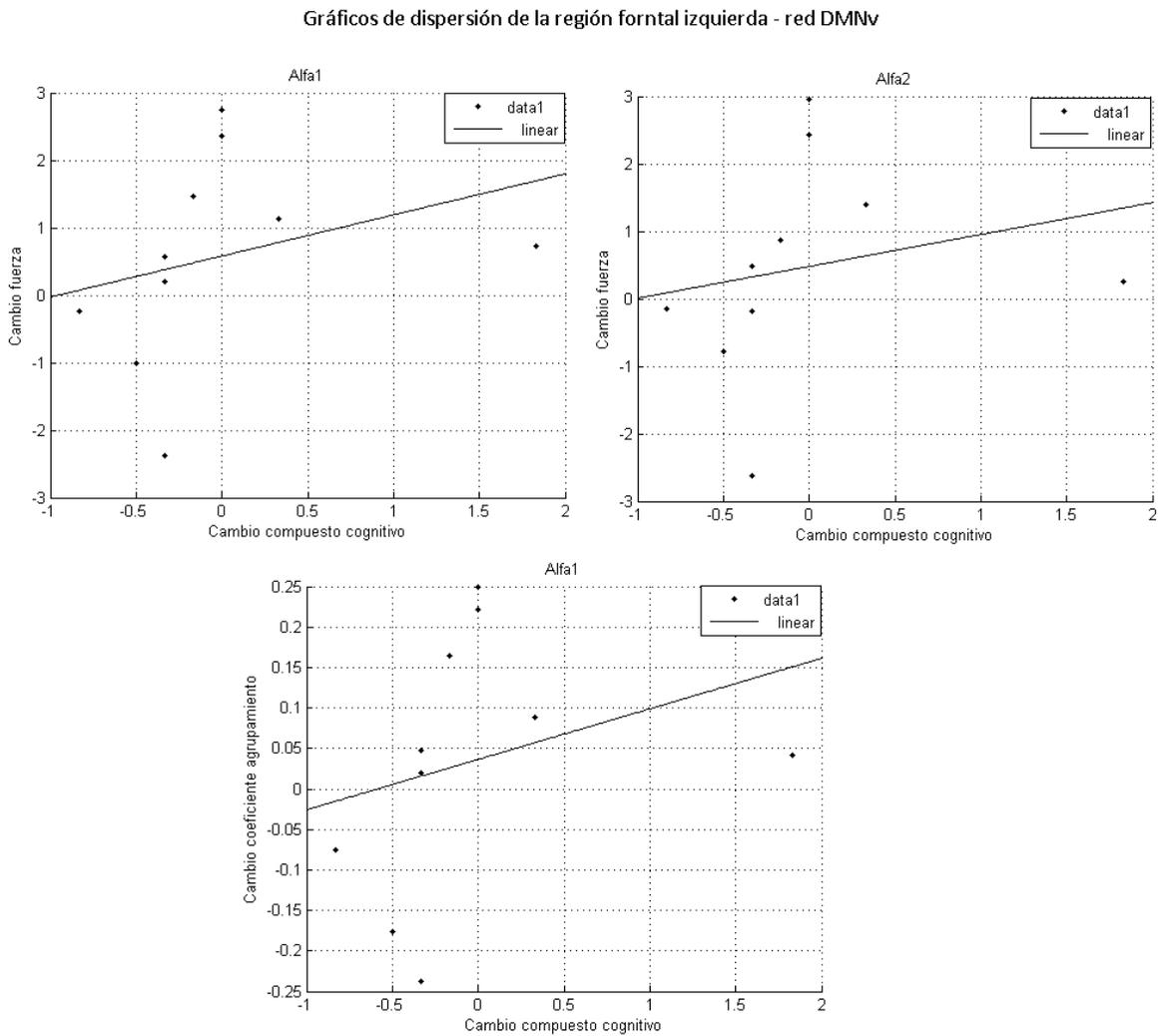


Figura 6.11 Gráficos de dispersión entre los cambios temporales de las medidas de grafos y el cambio en el desempeño cognitivo en la región frontal izquierda de la red DMNV.

6.4. Discusión

En esta sección se realizó la aplicación de un protocolo de registro y análisis de conectividad funcional de señales EEG en un seguimiento longitudinal de seis meses de grupo de sujetos con EAF en etapa de DCL y un grupo control. Se analizaron los cambios temporales de las medidas de grafos obtenidas a partir del análisis en el espacio fuente de la señal para tres redes: AAL, DMNd y DMNv.

Se encontraron diferencias en los cambios temporales de las medidas de fuerza y coeficiente de agrupamiento en varias regiones de las redes, principalmente con disminuciones en bandas rápidas como alfa y beta e incrementos en bandas lentas como delta. Para la red AAL, se observó una disminución con el tiempo en los pacientes con DCL de la fuerza y del coeficiente de agrupamiento en las regiones de la precunea izquierda y la región frontal derecha en las bandas delta, theta, alfa1, alfa2 y beta. En la región del polo temporal izquierdo ocurrió un aumento de la fuerza y el coeficiente de agrupamiento para este grupo en la banda delta. En la red DMNd se observó una disminución de la fuerza de conectividad del hipocampo derecho en el grupo DCL en la banda beta. En la red DMNv se encontró una disminución de la fuerza y el coeficiente de agrupamiento para el grupo DCL en la región frontal izquierda en las bandas alfa1 y alfa2. En delta, hay un incremento de la fuerza de conectividad en el grupo DCL en el giro parahipocampal izquierdo y el giro occipital medio derecho.

Adicionalmente, al evaluar el desempeño cognitivo de los sujetos, no se encontraron diferencias significativas en el cambio de la escala entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias al evaluar el cambio dentro de cada grupo. Sin embargo, se encontró una correlación significativa en los sujetos sanos, entre el cambio de la escala cognitiva con el cambio en las medidas de fuerza y coeficiente de agrupamiento de la región frontal izquierda en la red DMNv en las bandas alfa1 y alfa2. Este análisis muestra que en un intervalo de tiempo de seis meses, ocurren cambios en las redes de conectividad funcional de los pacientes con DCL diferentes a los que ocurren en los sujetos sanos, y que aún no pueden ser evidenciados con la escala cognitiva.

Particularmente, la fuerza de conectividad en el área de la precunea izquierda para la red AAL mostró repetibilidad significativa en la banda alfa2 para los sujetos sanos, lo que muestra que la disminución de la fuerza en esta área para los pacientes puede evidenciar un deterioro. Estudios han sugerido que la precunea juega un papel central en un amplio espectro de tareas, incluyendo la imaginación viso espacial, la recuperación de la memoria episódica y el auto-procesamiento (Cavanna & Trimble, 2006). Por otra parte, la precunea y las áreas posteromediales se encuentran entre las estructuras cerebrales que muestran las tasas metabólicas más altas en reposo.

Análisis con imágenes de RMf y PET sobre la población de portadores de la mutación E280A han mostrado una mayor activación en el hipocampo y una desactivación en las regiones de la precunea y el cíngulo posterior; y una evidencia de acumulación de beta-amiloide a partir de los 28 años de edad en el cíngulo posterior, precunea, en regiones parieto-temporal, frontal, y los ganglios basales (Fleisher et al., 2012; Reiman et al., 2012). Además, se han asociado estos cambios en imágenes y biomarcadores de fluidos con la edad de los portadores (Fleisher et al., 2015).

La evaluación de medidas de conectividad con EEG en sujetos portadores de la mutación con DCL ha mostrado una disminución de la actividad neuronal en la banda alfa (J. F. Ochoa et al., 2015; Suárez Revelo et al., 2016). En este estudio se muestra que en los pacientes con DCL hay una disminución con el tiempo de la conectividad en esta banda, y que hay una relación con la función cognitiva en la región frontal que se pierde con la presencia del deterioro cognitivo. Babiloni et al mostraron una disminución progresiva de la sincronización en la banda alfa a través de grupos de sujetos sanos, con DCL y EA (Babiloni, Ferri, et al., 2006).

Análisis de grafos en Alzheimer esporádico muestran una pérdida de la estructura de la red, dada por una disminución del coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino característico (Sanz-Arigita et al., 2010; C J Stam et al., 2009; Supekar et al., 2008). Nuestros resultados muestran una disminución progresiva de este coeficiente para áreas específicas, lo que indicaría que las redes van perdiendo su estructura con la progresión de la enfermedad. De hecho, ya en sujetos portadores asintomáticos se vio una disminución de este coeficiente al compararlos con sujetos no portadores (Tobon et al., 2015).

Hay varias limitantes que deben ser consideradas en este trabajo, el tamaño de la muestra es quizás la mayor de ellas, no es lo suficientemente representativo para realizar conclusiones sobre la población. No obstante, puede ser considerado como un acercamiento para un posterior análisis que incluya más sujetos y más seguimientos en el tiempo. Otra limitante está en el uso de una medida lineal como la coherencia para evaluar la conectividad funcional. Aunque con el análisis sobre el espacio fuente de las señales se reduce el problema del volumen conductor, este no se elimina totalmente y las interdependencias calculadas pueden ser erróneas. Sin embargo esta técnica es una de las primeras opciones a considerar, fácil de implementar y que se ha empleado en el estudio de varios trastornos neurológicos (Bowyer, 2016). Un futuro estudio deberá incluir una medida de conectividad más robusta como las medidas basadas en fase.

Frente a las consideraciones que se deben tener, este trabajo muestra una forma fiable de evaluar conectividad cortical sobre señales EEG que puede ser aplicada al estudio de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer. Los resultados obtenidos pueden

llegar a ser comparables con estudios de técnicas como la RMf, brindando una alternativa menos costosa y fácil de implementar.

Bibliografía

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., ... Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *The Lancet Neurology*, *10*(3), 213–220. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70323-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9)
- Ahnert, S. E., Garlaschelli, D., Fink, T. M. A., & Caldarelli, G. (2007). Ensemble approach to the analysis of weighted networks. *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, *76*(1 Pt 2), 16101.
- Allen, E. a, Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., ... Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*(February), 2. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00002>
- Ayutyanont, N., Langbaum, J. B., Hendrix, S. B., Chen, K., Fleisher, A. S., Friesenhahn, M., ... Reiman, E. M. (2014). The Alzheimer's Prevention Initiative composite cognitive test score: Sample size estimates for the evaluation of preclinical Alzheimer's disease treatments in presenilin 1 E280A mutation carriers. *Clin Psychiatry*, *75*(6), 652–660. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08927.The>
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassarino, A., Forno, G. D., Percio, C. Del, Ferreri, F., ... Rossini, P. M. (2006). Sources of Cortical Rhythms in Adults During Physiological Aging : A Multicentric EEG Study. *Human Brain Mapping*, *27*, 162–172. <http://doi.org/10.1002/hbm.20175>
- Babiloni, C., Ferri, R., Binetti, G., Cassarino, A., Dal Forno, G., Ercolani, M., ... Rossini, P. M. (2006). Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Research Bulletin*, *69*(1), 63–73. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.013>
- Bassett, D. S., & Bullmore, E. T. (2009). Human Brain Networks in Health and Disease. *Curr Opin Neurol*, *22*(4), 340–347. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d93dd.Human>
- Bassett, D. S., Bullmore, E. T., Meyer-Lindenberg, A., Apud, J. a, Weinberger, D. R., & Coppola, R. (2009). Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(28), 11747–52. <http://doi.org/10.1073/pnas.0903641106>
- 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*(June), 1–20. <http://doi.org/10.3389/fninf.2015.00016>
- Bobes, M. a, García, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galán, L., Vega, M., ... Valdes-Sosa, P. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping*, *31*(2), 247–65. <http://doi.org/10.1002/hbm.20861>
- Bowyer, S. M. (2016). Coherence a measure of the brain networks: past and present. *Neuropsychiatric Electrophysiology*, *2*, 1. <http://doi.org/10.1186/s40810-015-0015-7>
- Buchner, H., Knoll, G., Fuchs, M., Rienäcker, A., Beckmann, R., Wagner, M., ... Pesch, J. (1997). Inverse localization of electric dipole current sources in finite element models of the human head. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *102*, 267–278. [http://doi.org/10.1016/S0013-4694\(96\)95698-9](http://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)95698-9)
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., ... Johnson, K. a. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(6), 1860–73. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(3), 186–98. <http://doi.org/10.1038/nrn2575>

- Cannon, R. L., Baldwin, D. R., Shaw, T. L., Diloreto, D. J., Phillips, S. M., Scruggs, A. M., & Riehl, T. C. (2012). Reliability of quantitative EEG (qEEG) measures and LORETA current source density at 30 days. *Neuroscience Letters*, 518(1), 27–31. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.035>
- Castellanos, N. P., & Makarov, V. a. (2006). Recovering EEG brain signals: Artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 158, 300–312. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.05.033>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 564–83. <http://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Chella, F., Pizzella, V., Zappasodi, F., & Marzetti, L. (2016). Impact of the reference choice on scalp EEG connectivity estimation. *Journal of Neural Engineering*, 13(3), 036016. <http://doi.org/10.1088/1741-2560/13/3/036016>
- Corsi-Cabrera, M., Galindo-Vilchis, L., del-Río-Portilla, Y., Arce, C., & Ramos-Loyo, J. (2007). Within-subject reliability and inter-session stability of EEG power and coherent activity in women evaluated monthly over nine months. *Clinical Neurophysiology*, 118, 9–21. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.08.013>
- Dauwels J, Vialatte F, C. A. (2010). Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing? *Curr Alzheimer Res*, 7(6), 487–505.
- Dauwels, J., Vialatte, F., Latchoumane, C., Jeong, J., & Cichocki, A. (2009). EEG Synchrony Analysis for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Study with Several Synchrony Measures and EEG Data Sets. In *Engineering in Medicine and Biology Society. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE. 2009* (pp. 2224–2227). Institute of Electrical and Electronics Engineers.
- Delbeuck, X., Linden, M. Van Der, & Collette, F. (2003). Alzheimer ' s Disease as a Disconnection Syndrome ? *Neuropsychology Review*, 13(2), 79–92.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9–21. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Delorme, A., Sejnowski, T. J., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimaging*, 34(4), 1443–1449. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004>.Enhanced
- Deuker, L., Bullmore, E. T., Smith, M., Christensen, S., Nathan, P. J., Rockstroh, B., & Bassett, D. S. (2009). Reproducibility of graph metrics of human brain functional networks. *NeuroImage*, 47(4), 1460–1468. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.035>
- Duque, J. (2014). *Protocolo para el análisis de sincronización en señales EEG con aplicación en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Antioquia.
- Figley, T. D., Bhullar, N., Courtney, S. M., & Figley, C. R. (2015). Probabilistic atlases of default mode, executive control and salience network white matter tracts: an fMRI-guided diffusion tensor imaging and tractography study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(November), Article 585. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00585>
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., ... Lopera, F. (2012). Florbetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurology*, 11(12), 1–18. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70227-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70227-2).Florbetapir
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., ... Reiman, E. M. (2015). Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316–324. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314>
- Friston, K. (2002). Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, 25, 221–50. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142846>

- Friston, K. J. (2007). *Statistical parametric mapping. The analysis of functional brain images.* (Academic Press, Ed.) (p. 656). London, United Kingdom.
- Glerean, E., Pan, R. K., Salmi, J., Kujala, R., Lahnakoski, J. M., Roine, U., ... Jääskeläinen, I. P. (2016). Reorganization of functionally connected brain subnetworks in high-functioning autism. *Human Brain Mapping, 37*(November 2015), 1066–1079. <http://doi.org/10.1002/hbm.23084>
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. a, ... Thal, L. J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology, 61*(1), 59–66. <http://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>
- Hardmeier, M., Hatz, F., Bousleiman, H., Schindler, C., Stam, C. J., & Fuhr, P. (2014). Reproducibility of functional connectivity and graph measures based on the phase lag index (PLI) and weighted phase lag index (wPLI) derived from high resolution EEG. *PLoS ONE, 9*(10). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0108648>
- Hatz, F., Hardmeier, M., Bousleiman, H., R?egg, S., Schindler, C., & Fuhr, P. (2015). Reliability of fully automated versus visually controlled pre- and post-processing of resting-state EEG. *Clinical Neurophysiology, 126*(2), 268–274. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.014>
- He, B., Dai, Y., Astolfi, L., Babiloni, F., Yuan, H., & Yang, L. (2012). eConnectome: A MATLAB Toolbox for Mapping and Imaging of Brain Functional Connectivity. *Journal of Neuroscience Methods, 195*(2), 261–269. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.11.015>
- Hedges, L. V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics, 6*(2), 107–128. <http://doi.org/10.2307/1164588>
- Hentschke, H., & Stüttgen, M. C. (2011). Computation of measures of effect size for neuroscience data sets. *European Journal of Neuroscience, 34*(July), 1887–1894. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07902.x>
- 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. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0068792>
- Klonowski, W. (2009). Everything you wanted to ask about EEG but were afraid to get the right answer. *Nonlinear Biomedical Physics, 3*, 2. <http://doi.org/10.1186/1753-4631-3-2>
- Knyazeva, M. G., Carmeli, C., Khadivi, A., Ghika, J., Meuli, R., & Frackowiak, R. S. (2013). Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 34*(3), 694–705. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012>
- Koenig, T., Studer, D., Hubl, D., Melie, L., & Strik, W. K. (2005). Brain connectivity at different time-scales measured with EEG. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 360*(1457), 1015–23. <http://doi.org/10.1098/rstb.2005.1649>
- Kramer, G., van der Flier, W. M., de Langen, C., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2008, December 1). EEG functional connectivity and ApoE genotype in Alzheimer's disease and controls. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* Elsevier,. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245708009280?showall=true>
- Lang, E. W., Tomé, a M., Keck, I. R., Góriz-Sáez, J. M., & Puntinet, C. G. (2012). Brain connectivity analysis: a short survey. *Computational Intelligence and Neuroscience, 2012*(iii), 412512. <http://doi.org/10.1155/2012/412512>
- Langer, N., Pedroni, A., Gianotti, L. R. R., Hänggi, J., Knoch, D., & Jäncke, L. (2012, June). Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Human Brain Mapping.* <http://doi.org/10.1002/hbm.21297>

- Lin, F. H., Witzel, T., Ahlfors, S. P., Stufflebeam, S. M., Belliveau, J. W., & Hämäläinen, M. S. (2006). Assessing and improving the spatial accuracy in MEG source localization by depth-weighted minimum-norm estimates. *NeuroImage*, 31, 160–171. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.054>
- Lizio, R., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Ferri, R., Rodriguez, G., & Babiloni, C. (2011). Electroencephalographic Rhythms in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 1–11. <http://doi.org/10.4061/2011/927573>
- Lopera, F. (2012). La enfermedad de Alzheimer familiar. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 12(1), 163–188.
- MacDonald, D. B. (2015). *Electroencephalography: Basic Principles and Applications*. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (pp. 353–363). Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.55017-X>
- Maestú, F., Pereda, E., & Pozo, F. del. (2015). *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano* (Elsevier, p. 317). Barcelona.
- McEvoy, L. ., Smith, M. ., & Gevins, A. (2000). Test–retest reliability of cognitive EEG. *Clinical Neurophysiology*, 111(3), 457–463. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00258-8](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00258-8)
- McGraw, K. O., & Wong, S. P. (1996). "Forming inferences about some intraclass correlations coefficients": Correction. *Psychological Methods*, 1(1), 390–390. <http://doi.org/10.1037/1082-989X.1.4.390>
- Medeiros, A. P., Anghinah, R., Smidth, M. T., & Silva, J. M. (2009). The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dement Neuropsychol*, 3(3), 195–203.
- Micheloyannis, S., Vourkas, M., Tsirka, V., Karakonstantaki, E., Kanatsouli, K., & Stam, C. J. (2009). The influence of ageing on complex brain networks: a graph theoretical analysis. *Human Brain Mapping*, 30(1), 200–8. <http://doi.org/10.1002/hbm.20492>
- Millett, D., Coutin-Churchman, P., & Stern, J. M. (2015). Basic Principles of Electroencephalography. In *Brain Mapping* (pp. 75–80). Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00007-5>
- Mitra, P., & Bokil, H. (2008). *Observed Brain Dynamics* (p. 408). New York: Oxford University Press.
- Mitra, P., Bokil, H., Maniar, H., Loader, C., Mehta, S., Hill, D., ... Kaur, S. (n.d.). Chronux. Retrieved March 15, 2016, from <http://chronux.org/>
- Mitra, P. P., & Pesaran, B. (1999). Analysis of Dynamic Brain Imaging Data. *Biophysical Journal*, 76(2), 691–708. [http://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77236-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77236-X)
- Ochoa, J. F., Ruiz, M., Valle, D., Duque, J., Tobon, C., Alonso, J. F., ... Mananas, M. a. (2015). Neurophysiological correlates in Mild Cognitive Impairment detected using group Independent Component Analysis. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1(2), 7442–7445. <http://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7320112>
- Ochoa, J., Sánchez, F., Tobón, C., Duque, J., Quiroz, Y., Lopera, F., & Hernandez, M. (2015). Effective Connectivity Changes in Presymptomatic Alzheimer's Disease with E280A Presenilin-1 Mutation Gene. In A. Braidot & A. Hadad (Eds.), *VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 & 31 October 2014 SE - 130* (Vol. 49, pp. 508–511). Springer International Publishing. http://doi.org/10.1007/978-3-319-13117-7_130
- Ouchi, Y., & Kikuchi, M. (2012). A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging. *Reviews in the Neurosciences*, 23(3), 263–268. <http://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0029>
- Park, H.-J., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6158), 1238411. <http://doi.org/10.1126/science.1238411>
- Pereda, E., Quiroga, R. Q., & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, 77, 1–37. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.10.003>

- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–28. <http://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. a, Knopman, D. S., Boeve, B. F., ... Kokmen, E. (2006, May). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*. <http://doi.org/10.1001/archneur.63.5.665>
- Proal, E., Álvarez-segura, M., Iglesia-vayá, M. De, Martí-bonmatí, L., & Castellanos, F. X. (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo : redes en conexión, 52(Supl X), 1–8.
- Quiroz, Y. T., Ally, B. a, Celone, K., McKeever, J., Ruiz-Rizzo, a L., Lopera, F., ... Budson, a E. (2011). Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 77(5), 469–75. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b1b0>
- Ramírez, R. (2008). Source localization. *Scholarpedia*, 3(11), 1733. <http://doi.org/10.4249/scholarpedia.1733>
- Reiman, E. M., Quiroz, Y. T., Fleisher, A. S., Chen, K., Velez-Pardo, C., Jimenez-Del-Rio, M., ... Lopera, F. (2012). Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: A case-control study. *The Lancet Neurology*, 11(12), 1048–1056. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70228-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70228-4)
- Rodríguez, R., Lopera, F., Alvarez, A., Fernandez, Y., Galan, L., Quiroz, Y., & Bobes, M. A. (2014). Spectral Analysis of EEG in Familial Alzheimer's Disease with E280A Presenilin-1 Mutation Gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 180741. <http://doi.org/10.1155/2014/180741>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–69. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sakkalis, V. (2011). Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in Biology and Medicine*, 41(12), 1110–7. <http://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.06.020>
- Sanei, S., & Chambers, J. A. (2007). *EEG Signal Processing. Chemistry & biodiversity* (Vol. 1, p. 289). <http://doi.org/10.1002/9780470511923>
- Sanz-Arigita, E. J., Schoonheim, M. M., Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. a R. B., Maris, E., Barkhof, F., ... Stam, C. J. (2010). Loss of "small-world" networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PloS One*, 5(11), e13788. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013788>
- SCCN. (2016). Chapter 09: Decomposing Data Using ICA. Retrieved from https://sccn.ucsd.edu/wiki/Chapter_09:_Decomposing_Data_Using_ICA
- Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the Default Mode Network: functional and topographic analyses. *J Neurosci*, 31(12), 4407–4420. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011>. Episodic
- Sheline, Y. I., Morris, J. C., Snyder, A. Z., Price, J. L., Yan, Z., D'Angelo, G., ... Mintun, M. A. (2011). APOE4 Allele Disrupts Resting State fMRI Connectivity in the Absence of Amyloid Plaques or Decreased CSF Aβ42. *J Neurosci*, 30(50), 17035–17040. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010>.APOE4
- Smit, D. J. a, Boersma, M., Schnack, H. G., Micheloyannis, S., Boomsma, D. I., Hulshoff Pol, H. E., ... de Geus, E. J. C. (2012). The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network. *PloS One*, 7(5), e36896. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036896>
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*. (Massachusetts Institute of Tecchnology, Ed.) (p. 433). London, England.
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418–25. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>

- Stam, C. J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Publishing Group*, 15(10), 683–695. <http://doi.org/10.1038/nrn3801>
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., ... Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 213–24. <http://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067–87. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Suárez Revelo, J. X., Ochoa Gomez, J. F., Duque-Grajales, J. E., & Tobon, C. (2016). Biomarkers Identification in Alzheimer's Disease Using Effective Connectivity Analysis from Electroencephalography Recordings. *Ingeniería E Investigación*, 36(3).
- Suarez-revelo, J., Ochoa-gomez, J., & Duque-grajales, J. (2016). Improving Test-Retest Reliability of Quantitative Electroencephalography Using Different Preprocessing Approaches. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the* (pp. 961–964). IEEE. <http://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590861>
- Suárez-Revelo, J., Ochoa-Gomez, J., Duque-Grajales, J., Montoya-Betancur, A., & Sanchez-Lopez, S. (2015). Test – retest reliability in Electroencephalographic Recordings. *Signal Processing, Images and Computer Vision (STSIVA), 2015 20th Symposium on*, 1–5. <http://doi.org/10.1109/STSIVA.2015.7330412>
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, M. D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Computational Biology*, 4(6), e1000100. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000100>
- Tavakoli, P., & Campbell, K. (2015a). The recording and quantification of event-related potentials: I. Stimulus presentation and data acquisition. *The Quantitative Methods for Psychology*, 11(2), 89–97.
- Tavakoli, P., & Campbell, K. (2015b). The Recording and Quantification of Event-Related Potentials: II. Signal Processing and Analysis. *The Quantitative Methods for Psychology*, 11, 98–112.
- Tobon, C., Duque, J. E., Ochoa, J. F., Hernandez, M., Quiroz, Y. T., & Lopera, F. (2015). CHANGES IN BRAIN NETWORK MEASURES IN PRE-SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE WITH E280A PRESENILIN-1 MUTATION GENE. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(4), P885–P886. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.047>
- Tóth, B., File, B., Boha, R., Kardos, Z., Hidasi, Z., Gaál, Z. A., ... Molnár, M. (2014). EEG network connectivity changes in mild cognitive impairment - Preliminary results. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 92(1), 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.001>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15, 273–289. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Van den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2011). Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatría Biológica*, 18(1), 28–41. <http://doi.org/10.1016/j.psiq.2011.05.001>
- Van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 683–96. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- Van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(23), 7619–24. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009>
- Van Diessen, E., Numan, T., van Dellen, E., van der Kooij, a. W., Boersma, M., Hofman, D., ... Stam, C. J. (2015). Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG

- resting state functional brain network research. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1468–1481. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.018>
- Van Dijk, K. R. a, Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 297–321. <http://doi.org/10.1152/jn.00783.2009>
- Van Straaten, E. C. W., & Stam, C. J. (2013). Structure out of chaos: functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(1), 7–18. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.10.010>
- Widmann, A., & Schröger, E. (2012). Filter Effects and Filter Artifacts in the Analysis of Electrophysiological Data. *Frontiers in Psychology*. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00233>
- Widmann, A., Schröger, E., & Maess, B. (2015). Digital filter design for electrophysiological data - a practical approach. *Journal of Neuroscience Methods*, 250, 34–46. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.08.002>
- Winkler, I., Haufe, S., & Tangermann, M. (2011). Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and Brain Functions*, 7(1), 30. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-7-30>
- Xie, T., & He, Y. (2011). Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Frontiers in Psychiatry*, 2(January), 77. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00077>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–65. <http://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>