

INVESTIGACIÓN

INVESTIGACIÓN

2008



APLICACIÓN DE MÉTODOS NO LINEALES A LAS SEÑALES DE MAGNETOENCEFALOGRAMA PARA VALORAR EL DAÑO CEREBRAL EN ENFERMOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE

FUNDACIÓN MAPFRE

www.fundacionmapfre.com

Investigador principal

Roberto Hornero Sánchez

Profesor Titular de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Equipo Investigador

Daniel Alberto Abásolo Baz

Profesor Ayudante de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Daniel Álvarez González

Becario de Investigación de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Carlos Gómez Peña

Profesor Ayudante de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Javier Escudero Rodríguez

Profesor Ayudante de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Jesús Poza Crespo

Profesor Ayudante de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

José Víctor Marcos Martín

Becario de Investigación de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

María García Gadañón

Profesor Ayudante de la E.T.S. Ingeniería de Telecomunicación
Universidad de Valladolid

Índice

	Página
1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS DEL PROYECTO	5
4. ACTIVIDADES REALIZADAS	6
4.1. Tarea 1. Revisión del estado del arte de métodos no lineales	6
4.2. Tarea 2. Desarrollo e implementación de los métodos no lineales	6
4.3. Tarea 3. Registro y procesado del MEG	7
4.4. Tarea 4. Análisis de resultados y extracción de conclusiones	7
4.5. Tarea 5. Difusión de resultados	9
4.6. Tarea 6. Coordinación del proyecto	9
5. MÉTODOS APLICADOS	9
5.1. Complejidad de Lempel-Ziv	10
5.2. Entropía espectral de Shannon	11
5.3. Entropía aproximada	12
5.4. Entropía muestral	13
5.5. Análisis de fluctuaciones sin tendencias	14
6. RESULTADOS	14
6.1. Complejidad de Lempel-Ziv	15
6.2. Entropía espectral de Shannon	16
6.3. Entropía aproximada	17
6.4. Entropía muestral	19
6.5. Análisis de fluctuaciones sin tendencias	20
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	20
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1. RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una patología caracterizada por pérdidas de memoria acompañadas de una disminución de las funciones cognitivas del sujeto lo suficientemente leve como para que no pueda ser considerada como demencia. Los enfermos con DCL representan un grupo de población especialmente relevante, puesto que el ratio de conversión de sujetos que sufren DCL a pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) es de un 10-15% por año, mientras que esta tasa es de sólo un 1-2% en el caso de conversión de ancianos sanos a enfermos de Alzheimer. Actualmente, las señales MEG no se utilizan en el diagnóstico de la EA y el DCL. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de registros cerebrales podría ayudar a los médicos en esta tarea. Por ello, en este proyecto se ha estudiado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) espontánea en 18 pacientes con DCL y en 24 sujetos de control de edad avanzada utilizando cinco métodos de análisis no lineal (complejidad de Lempel-Ziv, entropía espectral de Shannon, entropía aproximada, entropía muestral y análisis de fluctuaciones sin tendencias). Nuestros resultados sugieren que el DCL altera la actividad MEG de los pacientes, provocando una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros y cambios en las fluctuaciones de las señales. A pesar de estos prometedores resultados, este estudio constituye sólo un primer paso para la posible utilización del análisis no lineal como herramienta de ayuda al diagnóstico del DCL.

2. INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una patología caracterizada por pérdidas de memoria acompañadas de una disminución de las funciones cognitivas del sujeto lo suficientemente leve como para que no pueda ser considerada como demencia. Algunos autores emplean el término DCL para definir un estadio previo a la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia irreversible que deteriora progresivamente las funciones cognitivas del enfermo (Cummings 2004; Jeong 2004). Los pacientes con EA llegan a necesitar atención y cuidados permanentes (Jeong 2004). En la actualidad, se estima que casi el 2% de la población de los países occidentales sufre EA y que el número de personas afectadas por esta demencia se triplicará en los próximos 50 años debido al aumento de la esperanza de vida (Mattson 2004). Los mecanismos que rigen la EA siguen siendo desconocidos (Jeong 2004), y su diagnóstico clínico es muy complejo, con valores de sensibilidad y especificidad por debajo del 80% (Cummings 2004). Por tanto, la EA representa un importante problema económico y de salud pública. Sería deseable detectar la EA de una forma precoz para así reducir el daño sufrido por el cerebro del paciente y poder adoptar estrategias de medicación más efectivas (Nestor *et al.* 2004). En este sentido, los enfermos con DCL representan un grupo de población

especialmente relevante, puesto que el ratio de conversión de pacientes de DCL a EA es de un 10-15% por año, mientras que esta tasa es de sólo un 1-2% en el caso de conversión de ancianos sanos a enfermos de Alzheimer (Nestor *et al.* 2004; Petersen *et al.* 1999). Debido a esta elevada tasa de conversión y a la importancia de la EA y el DCL en las sociedades avanzadas, resulta de vital importancia evaluar el daño cerebral ocasionado por el DCL para tratar de predecir qué enfermos con DCL terminarán desarrollando la EA.

El aumento de la esperanza de vida ha motivado que enfermedades neurológicas como la EA y el DCL hayan generado un creciente interés en los últimos años. La dificultad de su diagnóstico ha propiciado que sea necesario buscar nuevas formas de presentación diagnóstica que ayuden a los médicos especialistas en esta tarea. Actualmente, las señales de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) no se utilizan en el diagnóstico de la EA. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de registros cerebrales podría ayudar a los médicos en esta tarea (Jeong 2002; Stam 2005). Durante las últimas décadas se ha estudiado la utilidad de las señales eléctricas (registradas en el EEG) para caracterizar los patrones de actividad cerebral relacionados con la EA y el DCL (Jeong 2004; Stam 2005). Más recientemente, se ha comenzado a estudiar estas patologías mediante el análisis de la actividad magnética cerebral, recogida en el MEG. Ambos registros (EEG y MEG) miden la actividad de la corteza cerebral de una forma directa y no invasiva y poseen una elevada resolución temporal (Hämäläinen *et al.* 1993). A pesar de que nuestro grupo de investigación tenía experiencia tanto en el análisis de EEG (Abásolo *et al.* 2005, 2006a,b, 2008a,b; Escudero *et al.* 2006, 2007) como de MEG (Escudero *et al.* 2008; Fernández *et al.* 2006a,b; Gómez *et al.* 2006, 2007, 2009a,b; Hornero *et al.* 2008, 2009; Poza *et al.* 2007, 2008a,b), este proyecto se centró en el estudio de la señal de MEG. Esto se debía a que el MEG ofrece ciertas ventajas sobre el EEG, ya que el primero proporciona registros menos distorsionados por los tejidos corporales y libres de referencia. Además, la densidad espacial del MEG es más elevada que en el EEG.

Las primeras aplicaciones de técnicas de procesado de señal para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas datan de comienzos de los años 80 (Jeong 2004). Estos primeros estudios se centraron en el análisis de la señal de EEG empleando técnicas espectrales (Jeong 2004). Estas investigaciones revelaron un incremento de potencia relativa en las bandas bajas de frecuencia en la EA (Coben *et al.* 1985; Jelic *et al.* 2000). Centrándonos en las señales MEG, los registros pertenecientes a pacientes con EA muestran una lentificación del espectro, lo que se traduce en un aumento de potencia en las bandas bajas de frecuencia y un descenso en las bandas altas (Fernández *et al.* 2006a). Además, la mayoría de estudios han mostrado una disminución de los valores de coherencia (Franciotti *et al.* 2006). Finalmente, la utilización de varias entropías espectrales también ha permi-

tido discriminar los registros MEG de pacientes y de controles (Poza *et al.* 2008b).

Por otro lado, debido a la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo complejas pruebas cognitivas y a la presencia de no linealidad en el cerebro, la utilización de métodos de análisis no lineal parece ser una buena alternativa para complementar el análisis de registros EEG/MEG. A partir de mediados de los años 90 se comenzaron a aplicar técnicas de análisis no lineal al EEG de pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Jeong 2004; Stam 2005). Los primeros estudios aplicaron métricas directamente derivadas de la Teoría del Caos (Besthorn *et al.* 1995; Jeong *et al.* 2001a). Sin embargo, la utilización de estas medidas clásicas sobre registros biomédicos es difícilmente justificable desde el punto de vista teórico (Jeong 2004; Stam 2005), por lo que se hace necesaria la utilización de otros métodos no lineales. Recientes estudios han demostrado una disminución de complejidad en los registros de EEG y MEG de pacientes de EA empleando técnicas de análisis no lineal (Abásolo *et al.* 2006a; Escudero *et al.* 2006, 2007; Gómez *et al.* 2006, 2009a,b; Hornero *et al.* 2008, 2009; van Cappellen van Walsum *et al.* 2003). Además, esta disminución de complejidad se ve acompañada de un aumento de la regularidad y predictibilidad de los registros (Abásolo *et al.* 2005, 2006b, 2008a,b; Gómez *et al.* 2007; Hornero *et al.* 2008, 2009; Jeong *et al.* 2001b). Por último, la conexión entre diversas regiones cerebrales ha sido analizada en registros de EEG y MEG empleando técnicas no lineales de sincronización (Jeong *et al.* 2001b; Koenig *et al.* 2005; Stam *et al.* 2006).

Aunque existen numerosos estudios que muestran la capacidad de métodos no lineales para diferenciar enfermos de Alzheimer de sujetos sanos, existen muy pocos trabajos que analicen el MEG en el DCL, a pesar de la importancia de esta patología (Fernández *et al.* 2006a, 2009; Gómez *et al.* 2009c; Osipova *et al.* 2006). No obstante, existen estudios previos que han mostrado los cambios que el DCL provoca en el EEG (Babiloni *et al.* 2006; Jelic *et al.* 2000; Jeong 2002; Koenig *et al.* 2005; Pijnenburg *et al.* 2004; Stam 2005). Algunos autores han estudiado el EEG en enfermos de DCL utilizando medidas no lineales de sincronización (Babiloni *et al.* 2006; Koenig *et al.* 2005; Pijnenburg *et al.* 2004). Los resultados muestran que en diversas bandas de frecuencia existe una desconexión entre regiones cerebrales asociada con el DCL y la EA (Koenig *et al.* 2005). Además, existe correlación entre el nivel de deterioro cognitivo y el grado de desconexión (Babiloni *et al.* 2006; Koenig *et al.* 2005). Centrandonos en el análisis del MEG, Fernández *et al.* (2006a) utilizaron parámetros espectrales para demostrar la existencia de diferencias significativas entre pacientes de EA, sujetos de control y enfermos de DCL. En el caso de estos últimos, los parámetros espectrales toman valores intermedios entre los correspondientes a los otros dos grupos (Fernández *et al.* 2006a). Otro estudio MEG sugiere la disminución de la conectividad entre regiones cerebrales en los pacien-

tes con DCL, especialmente en la banda beta de frecuencia (Gómez *et al.* 2009c).

El objetivo de este proyecto es emplear métodos no lineales de procesamiento de señal para evaluar, a través del análisis del MEG, el daño cerebral producido por el DCL. El análisis del MEG con métodos innovadores de procesamiento de señal podría servir de ayuda al diagnóstico de esta enfermedad neurodegenerativa y podría ayudar a predecir qué pacientes con DCL terminan desarrollando EA. El empleo de técnicas no lineales para caracterizar el DCL mediante el análisis del MEG constituye una línea de investigación novedosa e innovadora de gran relevancia social.

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

La EA es una demencia irreversible que afecta gravemente a las capacidades cognitivas del enfermo. Supone un gran problema económico y de salud pública, ya que se estima que afecta a casi el 2% de la población. Para tratar adecuadamente la misma es esencial realizar un diagnóstico precoz. Un grupo de población especialmente relevante para predecir quiénes desarrollarán la EA son los enfermos de DCL, puesto que la tasa de conversión de DCL a EA es muy elevada. Por ello, resulta de vital importancia estudiar cómo el DCL afecta el cerebro de los pacientes con esta patología y cuáles son los indicadores que pueden ayudar a predecir la conversión de DCL a EA. El interés de este proyecto consiste en el desarrollo de una línea de investigación innovadora para ayudar en la evaluación del daño cerebral causado por el DCL mediante el análisis no lineal de una señal no invasiva como el MEG.

El DCL induce daños en el cerebro de los enfermos que redundan en una disminución de las capacidades cognitivas de éstos. Puesto que el MEG registra la actividad electromagnética cerebral, esta técnica puede ser utilizada para monitorizar las alteraciones provocadas por el DCL. Aplicando técnicas de procesamiento de señal a estos registros, es posible extraer patrones característicos de actividad electromagnética cerebral, con el objetivo de diferenciar los MEGs de sujetos de control y enfermos con DCL. Analizando adecuadamente estos patrones, puede estimarse el daño sufrido por el cerebro de los últimos e intentar prever la conversión de un enfermo con DCL a uno con EA. Los resultados que se desprendan de este proyecto contribuirán al conocimiento del DCL, mostrando cómo esta patología afecta a la actividad magnética cerebral. Asimismo, el análisis de registros de MEG de enfermos con DCL podría servir de ayuda al diagnóstico precoz de la EA, con el fin de adoptar estrategias de medicación más efectivas y así reducir el daño sufrido por el cerebro de los enfermos.

El objetivo principal de este proyecto es **emplear métodos avanzados de procesamiento no lineal para evaluar el daño cerebral producido por el DCL mediante el análisis del MEG**. Este objetivo principal puede desglosarse en los siguientes objetivos concretos:

1. Construir y formalizar una base de datos de MEG que contenga los registros de los que ya se dispone para la realización de este proyecto, así como las nuevas señales que podamos registrar.
2. Investigar e implementar nuevos métodos no lineales de procesado de señal aplicables al estudio del MEG.
3. Procesar los registros de MEG pertenecientes a sujetos de control y enfermos de DCL con métodos avanzados de procesado de señal para extraer características relacionadas con la anterior patología.
4. Desarrollar estimadores que permitan predecir la conversión de pacientes con DCL a enfermos de Alzheimer.
5. Investigar los cambios que el DCL introduce en la actividad magnética cerebral y extraer conclusiones al respecto.
6. Publicar los resultados en congresos nacionales e internacionales, así como en revistas internacionales con alto índice de impacto en el *Journal Citation Reports*.

4. ACTIVIDADES REALIZADAS

4.1. Tarea 1. Revisión del estado del arte de métodos no lineales

En esta tarea, los investigadores participantes Daniel Abásolo Baz, Carlos Gómez Peña y Daniel Álvarez González han realizado una exhaustiva recopilación de los últimos artículos científicos relativos a métodos no lineales de procesado de señal aplicables a señales biomédicas. A partir de esta búsqueda bibliográfica ha sido posible determinar los métodos más adecuados para nuestro estudio:

- Complejidad de Lempel-Ziv. La complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*, *Lempel-Ziv Complexity*) es una medida de complejidad no paramétrica, basada en el número de subsecuencias diferentes presentes en la serie original y en la tasa de repetición de las mismas (Lempel & Ziv 1976). Es una medida de complejidad en el sentido determinista (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon) (Zozor et al. 2005). En el contexto de señales biomédicas, la *LZC* puede interpretarse como una medida de la variabilidad de los armónicos de la serie temporal (Aboy et al. 2006).
- Entropía espectral de Shannon. Powell & Percival (1979) introdujeron una variación de la entropía de Shannon denominada entropía espectral de Shannon (*SSE*, *Shannon Spectral Entropy*), en la que la irregularidad de una señal se estima en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme (por ejemplo, una señal muy irregular como el ruido blanco) obtendría una *SSE* elevada. Por otro lado,

un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales (por ejemplo, una señal altamente predecible como una suma de sinusoides) tendría una *SSE* baja (Inouye et al. 1991). Así pues, la *SSE* puede considerarse como un cuantificador del desorden de una señal, cuyo significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Bezerianos et al. 2003).

- Entropía aproximada. La entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*) fue introducida por Pincus en 1991 como una medida para cuantificar la regularidad de series de datos, incluso si son ruidosas y de pequeña longitud (Pincus 1991). El método asigna un valor nulo o positivo a la serie temporal. Una secuencia de datos que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una *ApEn* pequeña, mientras que una menos predecible (más irregular) tendrá una *ApEn* mayor (Pincus 2001).
- Entropía muestral. La entropía muestral (*SampEn*, *Sample Entropy*) (Richman & Moorman 2000) cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asociados a una mayor irregularidad. Esta medida presenta una serie de ventajas frente a la *ApEn* (Richman & Moorman 2000). La primera es que el algoritmo empleado en su cálculo es más sencillo, por lo que el coste computacional de la *SampEn* es menor que el de la *ApEn*. Además, las estimaciones de la *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las estimaciones de la *ApEn*. Por último, la consistencia de los resultados obtenidos con la *SampEn* es mayor que con la *ApEn*, aunque no pueda garantizarse para todo tipo de series temporales.
- Análisis de fluctuaciones sin tendencias. El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA*, *Detrended Fluctuation Analysis*) fue propuesto para detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN (Peng et al. 1994). Aplicado a cualquier otro tipo de serie temporal, permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema (Kantelhardt et al. 2001; Vjushin et al. 2001). El *DFA* permite eliminar las tendencias locales en una serie temporal, proporcionando información acerca de las variaciones a largo plazo y de las relaciones de escala existentes en ella (Heneghan & McDarby 2000). Además, es un método adecuado para el análisis de señales no estacionarias (Hwa & Ferree 2002).

4.2. Tarea 2. Desarrollo e implementación de los métodos no lineales

En esta tarea, a partir de los informes derivados de la Tarea 1, se realizó la implementación de los métodos de

análisis no lineal seleccionados en programas informáticos. Esta labor fue llevada a cabo por los investigadores Jesús Poza Crespo, Javier Escudero Rodríguez y José Víctor Marcos Martín. El resultado de esta tarea fueron los scripts de Matlab que recogían el código de cada uno de los cinco métodos no lineales seleccionados en la tarea anterior. Además, también fueron necesarios programas adicionales para extraer la información presente en las curvas del DFA.

4.3. Tarea 3. Registro y procesado del MEG

Los investigadores Alberto Fernández Lucas y María García Gadañón se encargaron de realizar la **Subtarea 3.1 (“Registro de MEG y creación de base de datos”)**. Para ello, elaboraron una base de datos que recogía los registros MEG y los datos sociodemográficos de la población bajo estudio. Cabe reseñar que todas las señales MEG fueron adquiridas en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego de la Universidad Complutense de Madrid.

Inicialmente, se contaba con registros MEG de 21 sujetos de control y 20 enfermos con DCL. Sin embargo, tras un minucioso examen de estos registros, debieron descartarse por una elevada presencia de artefactos y ruido en las señales un total de 9 pacientes con DCL. Por otro lado, se han adquirido registros MEG de 3 nuevos sujetos de control y 7 pacientes con DCL. En consecuencia, la base de datos final disponible para la realización de este proyecto comprende señales MEG de 24 sujetos de control y 18 pacientes con DCL (ver tabla 1).

Para evaluar el déficit cognitivo de los sujetos se empleó el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) de Folstein *et al.* (1975). El MMSE es una sencilla prueba que resulta muy útil para valorar el estado cognitivo global del paciente. Por otro lado, el deterioro funcional se evaluó utilizando la escala GDA/FAST (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging*) (Reisberg 1988). El GDA/FAST consiste en una escala de 7 niveles que permite valorar los cambios progresivos de las funciones, desde la normalidad al deterioro más intenso. Los resultados de estas pruebas, así como la edad y el sexo de cada uno de los sujetos, están recogidos en la Tabla 1.

Destacamos que todos los sujetos de control y los cuidadores o personas a cargo de los enfermos dieron su consentimiento informado para participar en este estudio, que fue aprobado por el correspondiente comité ético.

Los registros MEG se efectuaron en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Para cada sujeto, se registraron 5 minutos de actividad espontánea de MEG mediante un magnetómetro MAGNES 2500 WH 4D Neuroimaging® de 148 canales. El registro se efectuó con una frecuencia de muestreo de 678.17 Hz, y los sujetos permanecieron en reposo y con los ojos cerrados durante el mismo. Inicialmente, se realizó un filtrado hardware paso banda entre 0.1 y 200 Hz y se diezmó cada señal por un factor 4, reduciendo la frecuencia de

muestro a 169.55 Hz. Por cada canal y cada sujeto se seleccionaron segmentos libres de artefactos de 5 s (848 muestras). Por último, las señales se filtraron digitalmente empleando un filtro FIR de ventana de Hamming con frecuencias de corte 0.5 Hz y 40 Hz.

En la **Subtarea 3.2 (“Procesado inicial”)**, los investigadores participantes Daniel Abásolo Baz, Jesús Poza Crespo, María García Gadañón, Daniel Álvarez González y Alberto Fernández Lucas realizaron un procesado de una parte de los registros para observar el comportamiento de los distintos métodos de análisis no lineal en la discriminación entre pacientes con DCL y sujetos de control. Para ello se utilizaron los programas informáticos implementados en la Tarea 2. Este procesado inicial sugería que todos los métodos implementados aportan información que podría ser útil a la hora de caracterizar el daño cerebral sufrido por los pacientes con DCL.

En la **Subtarea 3.3 (“Depuración de los programas”)**, los investigadores Daniel Abásolo Baz, Carlos Gómez Peña, Javier Escudero Rodríguez y José Víctor Marcos Martín han realizado modificaciones sobre los primeros programas implementados. Esta depuración de los programas ha permitido corregir pequeños fallos no detectados previamente. Además, se ha conseguido aumentar la velocidad del procesado, característica muy importante, debido a la gran cantidad de datos a analizar (148 canales y 5 minutos de registro por cada sujeto).

Finalmente, el equipo formado por Carlos Gómez Peña, María García Gadañón, Javier Escudero Rodríguez y Daniel Álvarez González, y liderado por Roberto Hornero Sánchez, se encargó de la parte más importante de esta tarea 3, esto es la **“Batería exhaustiva de pruebas” (Subtarea 3.4)**. Para ello, se aplicaron los 5 métodos de análisis no lineal sobre la totalidad de los registros MEG. Los resultados obtenidos se muestran posteriormente, en el apartado 4 de esta memoria.

4.4. Tarea 4. Análisis de resultados y extracción de conclusiones

La tarea 4 se subdivide a su vez en dos subtareas de gran importancia: “Análisis estadístico de los resultados” y “Extracción de conclusiones”.

El primer paso en nuestro **“Análisis estadístico de los resultados” (Subtarea 4.1)** consistió en realizar un **test de hipótesis o prueba de significación**, con el objetivo de detectar la existencia de posibles diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (pacientes con DCL y sujetos de control).

Posteriormente, se utilizaron **curvas características operativas del receptor (ROC, Receiver Operating Characteristic)** para resumir de forma visual el comportamiento de nuestros métodos (Zweig & Campbell 1993). Debido a la imposibilidad de realizar una curva ROC por cada uno de los 148 canales, para este análisis se utilizará el valor medio sobre toda la superficie del cuero cabelludo. Una curva ROC es una representación gráfica de la relación entre sensibilidad y especificidad. En nues-

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los sujetos que forman parte de la base de datos.

Sujeto	Grupo	Sexo	Edad	MMSE	FAST
AFAL38	CONTROL	M	61	29	2
AFAL43	CONTROL	M	70	30	2
AFAL44	CONTROL	M	64	30	1
AL17	CONTROL	M	83	26	2
AL23	CONTROL	M	78	27	2
AL33	CONTROL	M	71	29	1
AL35	CONTROL	V	74	30	2
AL38	CONTROL	V	79	29	2
AL42	CONTROL	V	79	30	2
AL43	CONTROL	V	78	27	2
AL44	CONTROL	M	76	29	2
CONT36	CONTROL	M	69	29	1
CONTR38AFAL	CONTROL	M	68	30	1
DCOG12	CONTROL	M	75	29	2
DCOG15	CONTROL	V	67	29	2
DCOG21	CONTROL	M	68	29	2
DCOG23	CONTROL	M	72	27	2
DCOG24	CONTROL	V	84	29	2
DCOG26	CONTROL	M	68	27	2
DCOG35	CONTROL	V	73	30	2
DETCOG07	CONTROL	V	60	30	1
DETCOG08	CONTROL	M	63	30	1
DETCOG09	CONTROL	V	73	29	1
AL39	DCL	M	75	24	3
AL41	DCL	M	77	24	3
CONT37	DCL	M	62	24	3
DCOG02	DCL	M	72	28	3
DCOG06	DCL	M	79	24	3
DCOG07	DCL	M	79	26	3
DCOG08	DCL	V	74	27	3
DCOG09	DCL	M	79	27	3
DCOG16	DCL	V	73	28	3
DCOG30	DCL	V	74	27	3
MUTUA01	DCL	M	76	28	3
MUTUA12	DCL	V	74	28	3
MUTUA19	DCL	V	82	24	3
MUTUA20	DCL	M	65	22	3
MUTUA33	DCL	V	72	26	3
MUTUA51	DCL	M	85	25	3
MUTUA52	DCL	V	79	25	3
MUTUA54	DCL	V	71	25	3

tro caso, nos permitirá evaluar la capacidad de cada uno de los métodos no lineales para discriminar entre pacientes con DCL y sujetos de control. La sensibilidad representa la proporción de pacientes con DCL correctamente clasificados (porcentaje de verdaderos positivos), mientras que la especificidad hace referencia al porcentaje de sujetos de control adecuadamente identificados (fracción

de verdaderos negativos). La precisión cuantifica el número total de sujetos (pacientes con EA y sujetos de control) correctamente clasificados. El área bajo la curva ROC (AROC, *Area under the ROC curve*) se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba. Cuanto mayor sea el área, mejor será el test diagnóstico. La exactitud máxima correspondería a un

valor de AROC = 1, valor alcanzado cuando las distribuciones de resultados de ambos grupos no se solapan, lo que permite discriminarlos sin cometer ningún error. Por el contrario, un valor de 0.5 indica que no es posible diferenciar los resultados de los dos grupos considerados. Típicamente, tomará un valor comprendido entre estos dos casos extremos. El AROC indica la probabilidad de que un paciente con DCL, seleccionado de manera aleatoria, tenga un valor del método no lineal empleado mayor (o menor, según el caso) que un sujeto de control extraído también de manera aleatoria (Zweig & Campbell 1993).

El segundo método estadístico utilizado fueron los diagramas **de cajas y bigotes (boxplot o box and whisker plot)**, que consisten en unas cajas de cuyos lados superior e inferior se derivan dos segmentos: uno hacia arriba y uno hacia abajo (bigotes). De nuevo, se aplicarán únicamente sobre los valores medios de cada método de análisis no lineal. Un *boxplot* proporciona un resumen de la información de los datos utilizando cinco medidas estadísticas: el valor mínimo, el primer cuartil (percentil 25), la mediana, el tercer cuartil (percentil 75) y el valor máximo (Minnaard *et al.* 2005). Los *boxplots* están basados en la estadística robusta, llamada así por su robustez ante la presencia de valores espurios (*outliers*) (Massart *et al.* 2005). Los percentiles 25 y 75 se corresponden con la parte inferior y superior de la caja, respectivamente. La distancia entre estas dos líneas recibe el nombre de rango intercuartil. Es una forma robusta de mostrar la dispersión de los datos, ya que el 50% de las muestras estará contenido en este rango (Massart *et al.* 2005). La mediana se representa como una línea horizontal dentro de la caja. También se suelen incluir unas muescas que indican el intervalo de confianza de la mediana. En este sentido, si las muescas de las poblaciones representadas no se solapan se determina que existen diferencias significativas entre ellas. Los bigotes son dos líneas que surgen de los extremos de la caja y que se extienden hasta las observaciones extremas de la distribución, exteriores a la caja. Los bigotes tienen un límite de prolongación, generalmente hasta un máximo de 1.5 veces el rango intercuartil. Finalmente, los valores espurios que se separan del cuerpo principal de datos se indican individualmente (en nuestros diagramas utilizando el símbolo '+'). Los diagramas de cajas y bigotes también nos proporcionan información visual sobre la dispersión y la simetría de los datos. Cuanto más larga sea la caja y los bigotes, más dispersa será la distribución de datos. Por otro lado, una mediana situada en el centro de la caja o cerca de él constituye un indicio de simetría en los datos. Sin embargo, si la mediana está considerablemente más cerca del primer o del tercer cuartil, se puede afirmar que los datos son positivamente o negativamente asimétricos, respectivamente (Minnaard *et al.* 2005).

En cuanto a la **Subtarea 4.2 ("Extracción de conclusiones")**, los miembros con más experiencia del equipo investigador (Roberto Hornero Sánchez, Daniel Abásolo Baz, Jesús Poza Crespo y Alberto Fernández Lucas), se encargaron de discutir los resultados y patrones obtenidos

para cada población, así como los modelos estadísticos obtenidos. Por último, se realizó una interpretación de los resultados desde un punto de vista clínico. Las conclusiones más importantes de nuestra investigación se recogen en el apartado 6 de esta memoria final.

4.5. Tarea 5. Difusión de resultados

Todos los investigadores participantes en el proyecto han participado en la tarea de difusión de resultados. El primer paso de esta tarea ha sido la preparación de un artículo para la revista TRAUMA FUNDACIÓN MAPFRE, en el que se realiza un estudio detallado del análisis de la actividad MEG en el DCL mediante la utilización de métodos de análisis no lineal. Además, actualmente se está trabajando en la redacción de una comunicación para un congreso internacional y de dos artículos, que se pretenden publicar en revistas internacionales indexadas en el *Journal Citation Reports*.

4.6. Tarea 6. Coordinación del proyecto

El investigador principal, Roberto Hornero Sánchez, ha realizado durante todo el proyecto las labores propias de la **Tarea 6: Coordinación del proyecto**. Ha sido el encargado de coordinar al equipo investigador y de gestionar adecuadamente los recursos económicos, materiales y humanos que han participado en este proyecto.

En la tabla 2 se muestra el cronograma del proyecto, en el que pueden apreciarse todas las actividades realizadas, así como su duración y su período de ejecución.

5. MÉTODOS APLICADOS

Debido a la compleja naturaleza de las señales de origen fisiológico, los métodos de análisis no lineal pueden proporcionar elementos para comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan, bien con el fin de caracterizar el comportamiento de algún órgano, bien como ayuda en el diagnóstico de diferentes patologías (Hornero *et al.* 2007). Para una red neuronal como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular en el comportamiento de las neuronas (Andrzejak 2001). Por ello, el análisis no lineal de registros EEG/MEG podría proporcionar información relevante acerca de la dinámica cerebral que no puede obtenerse empleando métodos de análisis lineal tradicionales (Jeong 2002). De hecho, en los últimos años han surgido numerosos estudios que intentan caracterizar la EA utilizando distintos métodos no lineales. La mayoría de estos estudios se han realizado sobre señales EEG, aunque ya existen varios estudios que han aplicado este tipo de técnicas a registros MEG. Sin embargo, la utilización de métodos de análisis no lineal para caracterizar la dinámica cerebral de pacientes que sufren DCL está mucho menos extendido. En este proyecto se han analizado los registros MEG disponibles con distintos métodos de análisis no lineal, con el

Tarea 1: Revisión del estado del arte de métodos no lineales: Recopilación de los últimos artículos científicos relativos a métodos no lineales de procesado de señal aplicables a señales biomédicas. Comparación entre métodos para decidir cuáles pueden utilizarse en nuestro estudio. El resultado de esta tarea será un informe sobre los métodos de análisis no lineal más adecuados para el estudio del MEG.

Tarea 2: Desarrollo e implementación de los métodos no lineales: Implementación en programas informáticos desarrollados en MATLAB® de los métodos de análisis no lineal seleccionados. Creación de una interfaz gráfica adecuada para facilitar el posterior análisis sistemático de los MEG con los métodos no lineales. El resultado de esta tarea serán los programas informáticos donde estén desarrollados los métodos seleccionados.

Tarea 3: Registro y procesado del MEG: El resultado de esta tarea será una tabla con los resultados obtenidos para los registros de MEG analizados.

- **Tarea 3.1. Registro de MEG y creación de base de datos:** Construcción de una base de datos con los registros de MEG y los datos demográficos de los sujetos. Recepción de nuevos registros adquiridos en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego.
- **Tarea 3.2. Procesado inicial:** Aplicación de los diferentes métodos de análisis no lineal implementados a un subconjunto de los registros de MEG, con el objetivo de deducir cuáles de ellos podrían diferenciar mejor las poblaciones bajo estudio. Para los métodos más adecuados, deducción acerca de qué parámetros de entrada podrían diferenciar mejor las poblaciones.
- **Tarea 3.3. Depuración de los programas:** Depuración y optimización de los programas informáticos implementados en la Tarea 2 para minimizar el tiempo de cálculo y diferenciar con una elevada precisión ambas poblaciones.
- **Tarea 3.4. Batería exhaustiva de pruebas:** Aplicación de los métodos modificados sobre la totalidad de la base de datos, almacenando los resultados obtenidos.

Tarea 4: Análisis de resultados y extracción de conclusiones: El resultado de esta tarea será un informe con las conclusiones extraídas a lo largo de todo el proyecto.

- **Tarea 4.1. Análisis estadístico de los resultados:** Estudio de los resultados obtenidos y de los métodos estadísticos más adecuados para cada caso.
- **Tarea 4.2. Extracción de conclusiones:** Discusión sobre los resultados y patrones obtenidos para cada población e interpretación de los resultados.

Tarea 5: Difusión de resultados: Difusión de resultados preliminares en congresos nacionales e internacionales. Elaboración y publicación de artículos sobre los resultados alcanzados en revistas internacionales de prestigio dentro del campo de la Ingeniería Biomédica.

Tarea 6: Coordinación del proyecto: Coordinación de cada una de las tareas anteriores.

Tabla 2. Tareas.

Tareas	Investigador responsable y otros involucradas	Duración: 1 año (12 meses)														
Tarea 1. Revisión del estado del arte de métodos no lineales	DAB, CGP, DAG	■	■	■												
Tarea 2. Desarrollo e implementación de los métodos no lineales	JPC, JER, JVM		■	■	■											
Tarea 3. Registro y procesado del MEG																
Subtarea 3.1. Registro de MEG y creación de base de datos	AFL, MGG	■	■	■												
Subtarea 3.2. Procesado inicial	DAB, JPC, MGG, DAG, AFL				■	■										
Subtarea 3.3. Depuración de los programas	DAB, CGP, JER, JVM					■	■									
Subtarea 3.4. Batería exhaustiva de pruebas	RHS, CGP, MGG, JER, DAG							■	■	■	■					
Tarea 4. Análisis de resultados y extracción de conclusiones																
Subtarea 4.1. Análisis estadístico de los resultados	JPC, MGG, JVM												■	■		
Subtarea 4.2. Extracción de conclusiones	RHS, DAB, JPC, AFL												■	■	■	■
Tarea 5. Difusión de resultados	RHS, Todos los participantes															
Tarea 6. Coordinación del proyecto	RHS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

objetivo de mostrar los cambios que el DCL provoca sobre dichas señales.

Para ello, se ha realizado una exhaustiva recopilación de los últimos artículos científicos relativos a métodos no lineales de procesado de señal aplicables a señales biomédicas. A partir de esta búsqueda bibliográfica ha sido posible determinar qué métodos resultan más adecuados para nuestro estudio. A continuación, se incluye una completa descripción de los cinco métodos de análisis no lineal seleccionados:

- Complejidad de Lempel-Ziv (*LZC, Lempel-Ziv Complexity*).
- Entropía espectral de Shannon (*SSE, Shannon Spectral Entropy*).

- Entropía aproximada (*ApEn, Approximate Entropy*).
- Entropía muestral (*SampEn, Sample Entropy*).
- Análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA, Detrended Fluctuation Analysis*).

5.1. Complejidad de Lempel-Ziv

La complejidad de Lempel-Ziv (*LZC, Lempel-Ziv Complexity*) es una medida de complejidad no paramétrica, basada en el número de subsecuencias diferentes presentes en la serie original y en la tasa de repetición de las mismas (Lempel & Ziv 1976). Es una medida de complejidad en el sentido determinista (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon) (Zozor et al.

2005). En el contexto de señales biomédicas, la *LZC* puede interpretarse como una medida de la variabilidad de los armónicos de la serie temporal (Aboy *et al.* 2006). Esta medida está basada en la transformación de la señal a analizar en una secuencia cuyos elementos son sólo unos pocos símbolos. En este estudio hemos transformado el registro MEG a analizar en una secuencia binaria. Para ello, se compara la serie temporal con un umbral T_d , que en nuestro caso será la mediana, ya que más robusta a espurios que la media (Nagarajan 2002). Así, la señal original $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ se transforma en una secuencia binaria $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$ donde (Zhang *et al.* 2001):

$$s_i = \begin{cases} 0 & \text{si } x_i < T_d \\ 1 & \text{si } x_i \geq T_d \end{cases} \quad (1)$$

Posteriormente, un contador de complejidad $c(N)$ mide el número de patrones distintos contenidos en la secuencia. En resumen, una secuencia $P = (s_1, s_2, \dots, s_N)$, donde s_1, s_2, \dots son caracteres, es analizada de izquierda a derecha y el contador de complejidad $c(N)$ se incrementa una unidad cada vez que encuentra una nueva subsecuencia de caracteres en el proceso de análisis. Después de la normalización, la medida de la complejidad refleja la tasa de nuevos patrones. La medida de la complejidad es estimada utilizando el siguiente algoritmo (Nagarajan 2002; Zhang & Roy 2001; Zhang *et al.* 1999):

1. Sean S y Q dos subsecuencias de P y sea SQ la concatenación de S y Q . La subsecuencia $SQ\pi$ se obtiene a partir de SQ , eliminando su último carácter (π indica la operación de eliminar el último carácter de una secuencia).
2. Sea $v(SQ\pi)$ el vocabulario de todas las diferentes subsecuencias de $SQ\pi$. Inicialmente, $c(N) = 1$, $S = s_1$ y $Q = s_2$, por lo que $SQ\pi = s_1$.
3. Generalizando, vamos a suponer que $S = s_1, s_2, \dots, s_r$ y $Q = s_{r+1}$, lo que implica que $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_r$. Si $Q \in v(SQ\pi)$, entonces Q ya es una subsecuencia de $SQ\pi$ y no una nueva.
4. Renombramos Q a s_{r+1}, s_{r+2} y evaluamos si Q pertenece a $v(SQ\pi)$ o no.
5. Los pasos anteriores se repiten hasta que Q no pertenezca a $v(SQ\pi)$. Ahora $Q = s_{r+1}, s_{r+2}, \dots, s_{r+i}$ no es una subsecuencia de $SQ\pi = s_1, s_2, \dots, s_{r+i-1}$, por lo que incrementamos en una unidad el contador $c(N)$.
6. Después de esto se combina S con Q , pasando S a ser $S = s_1, s_2, \dots, s_r, s_{r+1}, \dots, s_{r+i}$ y Q a ser $Q = s_{r+i+1}$.

Este procedimiento se repite hasta que Q es el último carácter. En ese momento, el número de subsecuencias distintas es $c(N)$, la medida de la complejidad. Este algoritmo utiliza sólo dos simples operaciones, comparación y acumulación, que hacen que el cálculo de $c(N)$ tenga un coste computacional bajo.

Para obtener una medida de la complejidad que sea independiente de la longitud de la secuencia, utilizamos la medida de la complejidad normalizada $C(N)$. Siendo α el número de símbolos diferentes y N la longitud de la se-

cuencia P , se ha probado que el límite superior de $c(N)$ está dado por:

$$c(N) < \frac{N}{(1 - \varepsilon_N) \log_\alpha(N)} \quad (2)$$

donde ε_N es un valor pequeño tal que $\varepsilon_N \rightarrow 0$ ($N \rightarrow \infty$). Por lo tanto, en general, el límite superior de $c(N)$ es:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} c(N) = b(N) \equiv \frac{N}{\log_\alpha(N)} \quad (3)$$

y $c(N)$ puede ser normalizado mediante la expresión:

$$C(N) = \frac{c(N)}{b(N)} \quad (4)$$

$c(N)$ refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia.

Algunos estudios han utilizado este método para analizar la variabilidad del ritmo cardiaco en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (Carvajal *et al.* 1996), sujetos con trasplantes y enfermos con fallo congestivo cardiaco (Ferrario *et al.* 2004). Zhang & Roy (2001) y Zhang *et al.* (2001) lo han aplicado para estudiar la relación entre patrones de actividad cerebral y profundidad anestésica. También se ha utilizado para cuantificar la complejidad de épocas EEG pertenecientes a enfermos epilépticos (Radhakrishnan & Gangadhar 1998). Otros autores han aplicado esta medida para estudiar las funciones cerebrales (Wu & Xu 1991), la transmisión de la información cerebral (Xu *et al.* 1997) y para detectar taquicardia y fibrilación ventricular (Zhang *et al.* 1999). Finalmente, estudios preliminares han demostrado que la *LZC* es capaz de diferenciar los registros MEG de pacientes con EA de aquellos pertenecientes a sujetos de control (Gómez *et al.* 2006, 2009a).

5.2. Entropía espectral de Shannon

Claude Shannon, ingeniero y matemático americano, definió en 1948 el concepto de entropía (H) como una medida de la incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensaje (Shannon 1948a,b). Cuanto mayor sea el valor de H , mayor será la incertidumbre. Según esta definición, los sucesos inciertos contienen mucha información, por lo que la entropía asociada a ellos será elevada. Por tanto, puede considerarse que la entropía de Shannon es una medida de la cantidad de información asociada a un determinado suceso. Este concepto ha sido aplicado a multitud de campos, como la termodinámica o la física cuántica (Mueller 2007; von Neumann 1991). Dada una variable aleatoria discreta Z , cuya distribución de probabilidad es $P = (p_1, p_2, \dots, p_N)$, la entropía de Shannon $H(Z)$ para dicha variable viene dada por la siguiente expresión (Shannon 1948a,b):

$$H(Z) = H(p_1, p_2, \dots, p_N) = -\sum_{i=1}^N p_i \cdot \log(p_i) \quad (5)$$

Desde el punto de vista del procesado de señal, Powell & Percival (1979) introdujeron una variación de esta entropía denominada entropía espectral de Shannon (*SSE*, *Shannon Spectral Entropy*), en la que la irregularidad de una señal se estima en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. De esta manera, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme (por ejemplo, una señal muy irregular como el ruido blanco) obtendría una *SSE* elevada. Por otro lado, un espectro de potencia estrecho formado por unas pocas componentes espectrales (por ejemplo, una señal altamente predecible como una suma de sinusoides) tendría una *SSE* baja (Inouye *et al.* 1991). Así pues, la *SSE* puede considerarse como un cuantificador del desorden de una señal, cuyo significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad (Bezerianos *et al.* 2003). El algoritmo utilizado en este proyecto para calcular la *SSE* se detalla a continuación:

1. Se obtiene la densidad espectral de potencia $S_x(f)$ de la señal MEG filtrada entre 0.5 y 40 Hz a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. $S_x(f)$ representa la distribución de la potencia de la señal en función de la frecuencia.
2. Normalizamos la $S_x(f)$ con respecto a toda la potencia en la banda de frecuencias comprendida entre 0.5 y 40 Hz. Esto nos permite obtener una función de densidad de probabilidad $P_x(f)$.
3. La *SSE* se obtiene como la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad $P_x(f)$ en el intervalo de frecuencias considerado (en nuestro caso, entre 0.5 y 40 Hz):

$$SSE = \sum_{f=r_1}^{r_2} P_x(f) \cdot \ln \left[\frac{1}{P_x(f)} \right] \quad (6)$$

donde r_1 y r_2 son las frecuencias discretas correspondientes a las frecuencias de corte del filtro *software* utilizado, esto es, 0.5 y 40 Hz, respectivamente.

La *SSE* permite cuantificar la distribución de potencia del espectro de una señal. Un valor de *SSE* elevado indica que el espectro de la señal es uniforme y tiene una distribución en frecuencia bastante amplia, mientras que un valor bajo se corresponde con un espectro donde la potencia se encuentra condensada en un rango de frecuencias menor (Sleigh *et al.* 2004). Además, si comparamos varias señales entre sí, un valor menor de entropía espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible (Sleigh *et al.* 2004; Viertiö-Oja *et al.* 2004).

La entropía espectral ha sido empleada para caracterizar la actividad cerebral durante el sueño (Fell *et al.* 1996) y para monitorizar la profundidad anestésica (Zhang & Roy 2001). Además, se ha utilizado para detectar dife-

rencias en registros EEG de enfermos epilépticos (Capurro *et al.* 1998), pacientes que han sufrido isquemia cerebral (Bezerianos *et al.* 2003) y sujetos en coma (Chan *et al.* 2004). También ha servido para estudiar los cambios producidos por estímulos auditivos, visuales y bimodales (Yordanova *et al.* 2002) y por la realización de tareas mentales (Inouye *et al.* 1991). Finalmente, estudios previos han utilizado la *SSE* como un descriptor de la irregularidad de señales EEG (Abásolo *et al.* 2006b) y MEG (Poza *et al.* 2008b) en la EA.

5.3. Entropía aproximada

La entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*) fue introducida por Pincus en 1991 como una medida para cuantificar la regularidad de series de datos, incluso si son ruidosas y de pequeña longitud (Pincus 1991). El método asigna un valor nulo o positivo a la serie temporal. Una secuencia de datos que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una *ApEn* pequeña, mientras que una menos predecible (más irregular) tendrá una *ApEn* mayor (Pincus 2001).

Para calcular la *ApEn* de una serie temporal es necesario fijar dos parámetros: una longitud m y una ventana de tolerancia r . *ApEn* mide la similitud logarítmica de que patrones próximos (separados menos que r) para m observaciones contiguas permanezcan a una distancia menor que r en las siguientes comparaciones aumentando m . Es obligatorio considerar $ApEn(m, r, N)$ como una familia de medidas, donde N es el número de puntos de la serie. Esto es, las comparaciones han de realizarse con m , r y N fijos (Pincus 2001). Aunque la elección de m y r es fundamental en el cálculo de *ApEn*, no existe ninguna regla que permita optimizar sus valores. En principio, la precisión de la estimación de la entropía mejora al aumentar el número de coincidencias existentes entre patrones de longitud m y $m + 1$, lo que puede conseguirse con m pequeño y r elevado. Sin embargo, con valores de r elevados se pierden detalles acerca de la señal que pretendemos caracterizar (Pincus 1991). Además, r ha de elegirse mayor que el ruido que contamina la señal para evitar una influencia excesiva de este (Pincus 1991). Pincus (2001) sugiere valores de $m = 1$, $m = 2$ y r comprendido entre 0.1 y 0.25 veces la SD de la señal original. Para este estudio se han utilizado unos valores de $m = 1$, $r = 0.25$ veces la SD de la señal original y $N = 848$. Estos valores cumplen los criterios propuestos por Pincus y han mostrado un buen comportamiento en análisis previos de la actividad electromagnética (Abásolo *et al.* 2005).

El algoritmo utilizado para calcular la entropía de una señal $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ es el siguiente:

1. Se crea un conjunto de vectores X^1, \dots, X^{N-m+1} definidos como $X^i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1})$, $i = 1, \dots, N - m + 1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de X , empezando por el punto i -ésimo.
2. Se define la distancia entre X^i y X^j , $d[X^i, X^j]$ como el máximo del valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d[X^i, X^j] = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k} - x_{j+k}| \quad (7)$$

3. Para un X^i dado, llamamos $N^m(i)$ al número de j ($j = 1, \dots, N - m + 1$) tales que $d[X^i, X^j] \leq r$. Entonces, para $i = 1, \dots, N - m + 1$:

$$C_r^m(i) = \frac{N^m(i)}{N - m + 1} \quad (8)$$

$C_r^m(i)$ mide, para una tolerancia r , la regularidad o frecuencia de patrones similares a uno dado de longitud m .

4. Se calcula el logaritmo natural de cada $C_r^m(i)$ y se promedia para i :

$$\varphi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i) \quad (9)$$

5. Incrementamos la dimensión a $m + 1$ y repetimos los pasos anteriores, para obtener $C_r^{m+1}(i)$ y $\varphi^{m+1}(r)$.
6. Teóricamente, la $ApEn$ se define como:

$$ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r)] \quad (10)$$

7. Como la longitud de las señales N es finita, la $ApEn$ se estima mediante la expresión:

$$ApEn(m, r, N) = \varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r) \quad (11)$$

La $ApEn$ ha sido utilizada para estudiar la regularidad de múltiples tipos de señales biomédicas. Se ha empleado para analizar el ritmo y el periodo cardiaco (Yeragani *et al.* 1998), el electrocardiograma de alta frecuencia (Ning *et al.* 2005) y las concentraciones de la hormona del crecimiento en el plasma (van den Berg *et al.* 1998), de la insulina (Schmitz *et al.* 2001), de la hormona luteinizante y de la testosterona (Pincus 1996). También se ha utilizado para caracterizar disfunciones ventriculares postoperatorias (Fleisher *et al.* 1993) y para cuantificar la profundidad anestésica (Zhang & Roy 2001). En trabajos preliminares hemos podido comprobar la existencia de una disminución en los valores de $ApEn$ en los registros cerebrales pertenecientes a pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2005; Hornero *et al.* 2008).

5.4. Entropía muestral

Una de las características del algoritmo empleado para estimar la $ApEn$ es que compara cada vector consigo mismo al contar el número de vectores separados una distancia menor que r . Esta práctica introduce un sesgo en la $ApEn$ (Richman & Moorman 2000). Como consecuencia, la $ApEn$ depende de la longitud de la serie temporal analizada más de lo que inicialmente se creía y sugiere que en una serie temporal hay una mayor similitud que la que en realidad existe (Richman & Moorman 2000). Para reducir este sesgo, se ha introducido la entropía muestral ($SampEn$, *Sample Entropy*) (Richman & Moorman 2000). La $SampEn$ cuantifica la regularidad de una

serie temporal, con valores mayores asociados a una mayor irregularidad. Esta medida presenta una serie de ventajas frente a la $ApEn$ (Richman & Moorman 2000). La primera es que el algoritmo empleado en su cálculo es más sencillo, por lo que el coste computacional de la $SampEn$ es menor que el de la $ApEn$. Además, las estimaciones de la $SampEn$ cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las estimaciones de la $ApEn$. Por último, la consistencia de los resultados obtenidos con la $SampEn$ es mayor que con la $ApEn$, aunque no pueda garantizarse para todo tipo de series temporales.

Antes de calcular la $SampEn$ hay que fijar dos parámetros: la longitud m , que determina el tamaño de los vectores comparados, y una ventana de tolerancia r , que suele normalizarse empleando la SD de la serie original. Al igual que con la $ApEn$, los valores empleados en el cálculo de la $SampEn$ han sido $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la SD de la serie de datos original. $SampEn(m, r, N)$ es el negativo del logaritmo neperiano de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos (distancia entre ellas menor que r) sigan siéndolo al incrementar el número de puntos a $m + 1$. Para calcular la $SampEn(m, r, N)$ de una serie con N muestras, $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, hay que seguir el siguiente algoritmo (Richman & Moorman 2000):

1. Se crea un conjunto de vectores $X_m^1, \dots, X_m^{N-m+1}$ definidos como $X_m^i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1})$, $i = 1, \dots, N - m + 1$.
2. Se define la distancia entre X_m^i y X_m^j , $d[X_m^i, X_m^j]$, como el máximo del valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d[X_m^i, X_m^j] = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k} - x_{j+k}| \quad (12)$$

3. Para un X_m^i dado, se cuenta el número de j ($1 \leq j \leq N - m$, $j \neq i$), denotado como B_i , tal que $d[X_m^i, X_m^j] \leq r$. Entonces, para $1 \leq i \leq N - m$,

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} B_i \quad (13)$$

4. Se define como:

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (14)$$

5. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos 1) a 3) para determinar $A_i^m(r)$:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} A_i \quad (15)$$

donde A_i es el número de X_{m+1}^j a una distancia menor que r de X_{m+1}^i , con j comprendido entre 1 y $N - m$ ($j \neq i$).

6. Se define $A^m(r)$ como:

$$A^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r) \quad (16)$$

$B^m(r)$ es la probabilidad de que dos secuencias coincidan para m puntos, mientras $A^m(r)$ es la probabilidad de que coincidan para $m + 1$ puntos.

7. La *SampEn* se define como:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (17)$$

8. Dado que en la práctica la longitud de las tramas a analizar es finita (N), la *SampEn* puede estimarse con la siguiente expresión:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (18)$$

A pesar de las ventajas de la *SampEn* respecto a la *ApEn*, la primera de ellas ha sido mucho menos utilizada para el análisis de señales biomédicas, seguramente debido a que se trata de una medida más reciente. Esta medida de irregularidad se ha aplicado a señales de ritmo cardiaco (Kim *et al.* 2005; Lake *et al.* 2002) y a registros cerebrales en pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2006b; Gómez *et al.* 2009a).

5.5. Análisis de fluctuaciones sin tendencias

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA*, *Detrended Fluctuation Analysis*) fue propuesto para detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN (Peng *et al.* 1994). Aplicado a cualquier otro tipo de serie temporal, permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema (Kantelhardt *et al.* 2001; Vjushin *et al.* 2001). El *DFA* permite eliminar las tendencias locales en una serie temporal, proporcionando información acerca de las variaciones a largo plazo y de las relaciones de escala existentes en ella (Heneghan & McDarby 2000). Además, es un método adecuado para el análisis de señales no estacionarias (Hwa & Ferree 2002).

Sea $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ una señal discreta, el algoritmo para realizar el *DFA* es el siguiente (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002):

1. Se integra el registro MEG, construyendo una nueva señal $Y = (y_1, y_2, \dots, y_N)$. Cada elemento de la señal integrada Y se calcula mediante la ecuación:

$$y_i = \sum_{j=1}^i [x_j - \bar{X}] \quad (19)$$

donde \bar{X} representa la media de la señal de partida X .

2. Se divide esta nueva señal Y en B ventanas de igual longitud. Por tanto, cada ventana tendrá una longitud de $k = \text{int}(N/B)$ muestras (*int* es el operador parte entera).

3. Dentro de cada ventana, que llamaremos b ($b = 1, 2, \dots, B$), se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados de Y , que llamaremos \bar{Y}^b . Esta es la tendencia local para la ventana b .

4. Se define la varianza de la fluctuación de Y con respecto a \bar{Y}^b en la ventana b como:

$$F_b^2(k) = \frac{1}{k} \sum_{i=(b-1)k+1}^{bk} (y_i - \bar{Y}_i^b)^2 \quad (20)$$

$F_b^2(k)$ constituye una medida de la fluctuación a la que se le ha eliminado la tendencia lineal local en la ventana b .

5. La raíz cuadrada del promedio de las $F_b^2(k)$ de todas las ventanas es la fluctuación de las tendencias locales en B ventanas:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B F_b^2(k)} \quad (21)$$

6. Finalmente, se estudia la dependencia de $F(k)$ respecto al tamaño de ventana k . En este proyecto estudiaremos esta dependencia representando $F(k)$ frente a k en una doble escala logarítmica. Posteriormente, se calculará el valor de la pendiente mediante un ajuste por mínimos cuadrados. Estudios previos (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002) sugieren que la actividad cerebral presenta dos regiones de escalado, con pendientes distintas en cada una de ellas. En cuanto a los tamaños de ventana k a analizar, variaremos estos entre 3 y 84 muestras. De esta forma tendremos siempre, al menos, 10 segmentos en cada trama MEG a analizar (recordamos que el tamaño de estas será de 848 muestras) (Hu *et al.* 2001).

El *DFA* ha sido utilizado para detectar la presencia de correlaciones de largo alcance en secuencias de ADN (Peng *et al.* 1994), en registros de ritmo cardiaco (Peng *et al.* 1995), en patrones climatológicos (Talkner & Weber 2000), en las descargas neuronales (Bhattacharya *et al.* 2005) y en el modo de andar humano (Hausdorff *et al.* 1997). Además, su aplicación a registros cerebrales está cada vez más extendida. El *DFA* ha servido para analizar señales cerebrales de sujetos sanos (Linkenkaer-Hansen *et al.* 2001), individuos que padecen apnea (Lee *et al.* 2004), enfermos epilépticos (Parish *et al.* 2004) y pacientes con EA (Abásolo *et al.* 2008b; Stam *et al.* 2005).

6. RESULTADOS

Una vez explicados los métodos de análisis no lineal a utilizar en este proyecto, en el presente apartado se resumen los resultados más significativos de nuestra investigación. Para ello, se incluirán los resultados obtenidos con cada método de análisis no lineal de forma independiente. Para cada método, se mostrará un gráfico donde se presentan los valores medios en todo el cuero cabelludo en el grupo de pacientes con DCL y en el grupo de control. Además, una segunda figura reflejará los canales en los que han aparecido diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$; test de la t de Student). Posteriormente, se mostrarán los boxplots y las curvas ROC obtenidas con los

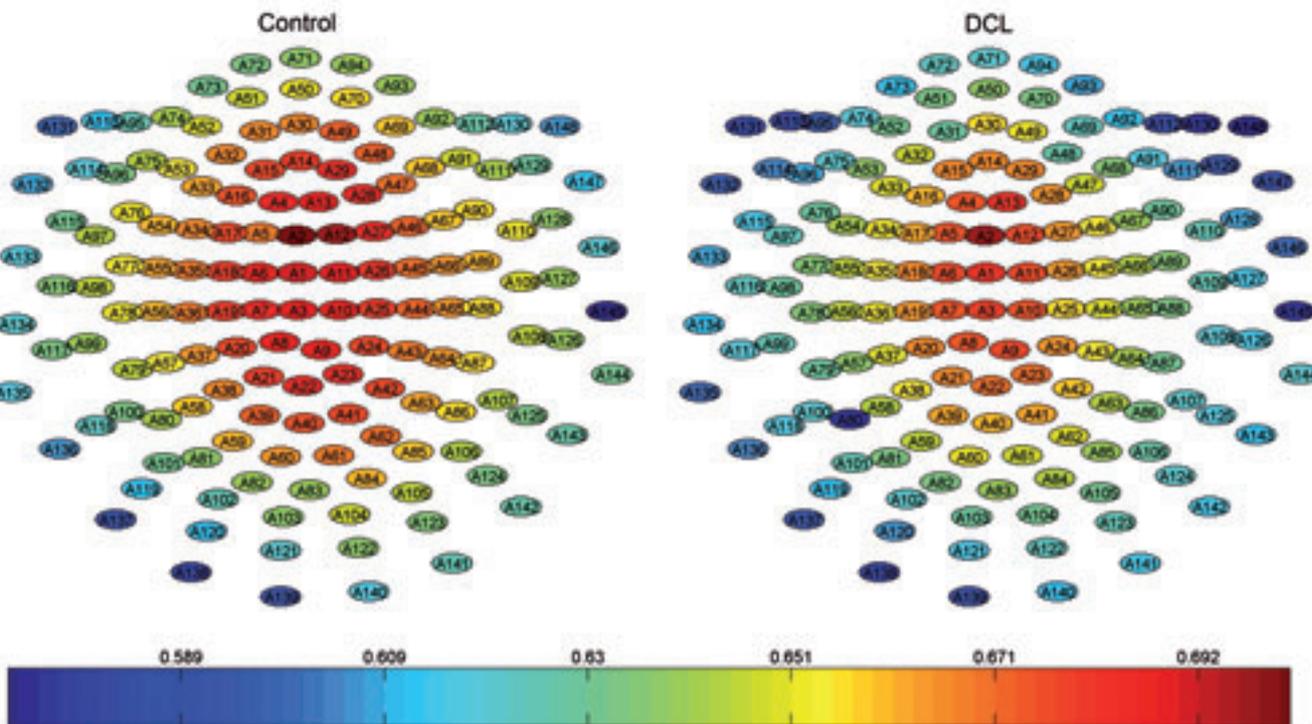


Figura 1. Valores medios de LZC obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

valores promediados sobre toda la superficie del cuero cabelludo. Por último, una tabla reflejará los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC alcanzados con cada método de análisis no lineal.

6.1. Complejidad de Lempel-Ziv

El primer paso para calcular la LZC es transformar el registro MEG a analizar en una secuencia P con un número finito de símbolos. En este caso, la señal MEG se ha transformado en una secuencia binaria. Para ello, se calcula la mediana de la serie temporal y se asigna el símbolo 0 a los valores de la señal menores que este umbral, mientras que las muestras mayores o iguales que la mediana se caracterizan con el símbolo 1. Posteriormente, se calcula el número de subsecuencias distintas presentes en esta secuencia P . Finalmente, el valor anterior se normaliza, obteniendo así una medida de la complejidad independiente de la longitud de la secuencia.

La Figura 1 muestra los valores obtenidos en cada grupo para cada uno de los 148 canales MEG. Podemos observar que los valores de LZC son inferiores en el grupo de DCL para todos los canales. Estos resultados sugieren que la actividad MEG espontánea es menos compleja en los pacientes con DCL. Además, las diferencias de complejidad entre ambos grupos eran estadísticamente significativas en 11 de los 148 canales MEG, especialmente en la región fronto-temporal derecha (p -valores < 0.05), tal como muestra la Figura 2.

La Figura 3 refleja los diagramas de cajas y bigotes que resumen gráficamente la distribución de valores de

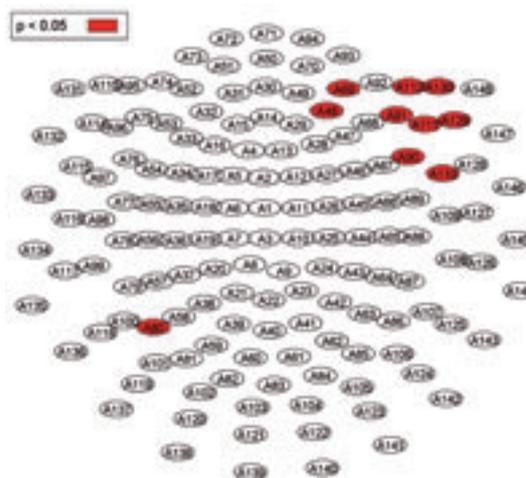


Figura 2. Resultado del test de la t de Student para discriminar pacientes con DCL y sujetos de control utilizando los resultados obtenidos con la LZC.

LZC. La existencia de diferencias significativas en los valores medios de ambas poblaciones puede determinarse gráficamente observando si las muescas de las cajas no se superponen. Dado que no se cumple esta condición, podemos afirmar que no existen diferencias significativas en cuanto al valor promedio sobre toda la superficie del cuero cabelludo. Para finalizar con la LZC, en la Fig. 4 se representa la curva ROC correspondiente, mientras que la Tabla 3 resume los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC.

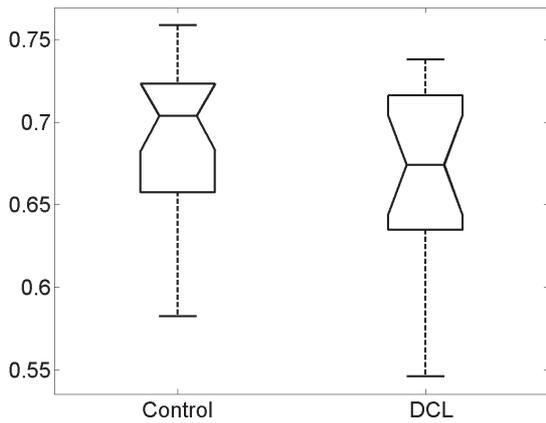


Figura 3. Diagrama de cajas y bigotes para la LZC tras promediar los resultados de todos los canales.

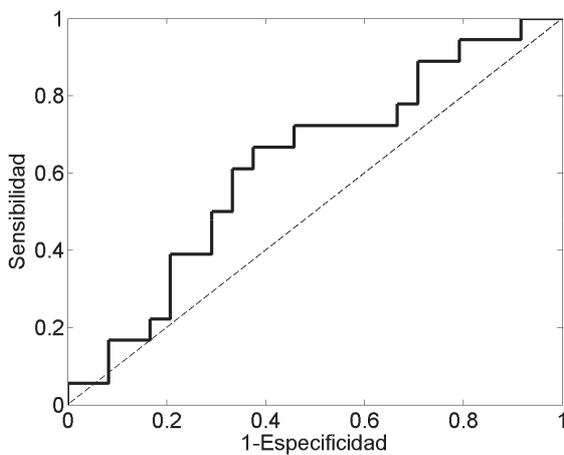


Figura 4. Curva ROC de la LZC obtenida tras promediar los resultados de todos los canales.

Tabla 3. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la LZC.

Método	LZC
Umbral óptimo	0.69638
Sensibilidad	0.66667
Especificidad	0.625
Precisión	0.64286
AROC	0.62037

6.2. Entropía espectral de Shannon

Para calcular la SSE, en primer lugar se calcula la densidad espectral de potencia $S_x(f)$ de la señal MEG filtrada entre 0.5 y 40 Hz a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. Tras normalizar la $S_x(f)$ con respecto a toda la potencia en el intervalo de frecuencias considerado, la SSE se obtiene como la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad $P_x(f)$ en la banda de frecuencias comprendida entre 0.5 y 40 Hz. Este algoritmo es muy sencillo y no es necesario fijar ningún parámetro para su cálculo. La SSE se ha aplicado a segmentos MEG de 5s de longitud. En la Figura 5 se detallan los valores medios de SSE de los sujetos de control y los pacientes con DCL para cada canal. Podemos observar que la SSE de los sujetos de control es mayor que la de los enfermos. A la hora de comparar señales, un valor menor de SSE indica que la señal es más regular (Sleigh *et al.* 2004). Por tanto, nuestros resultados sugieren que la actividad MEG es más regular en los enfermos que

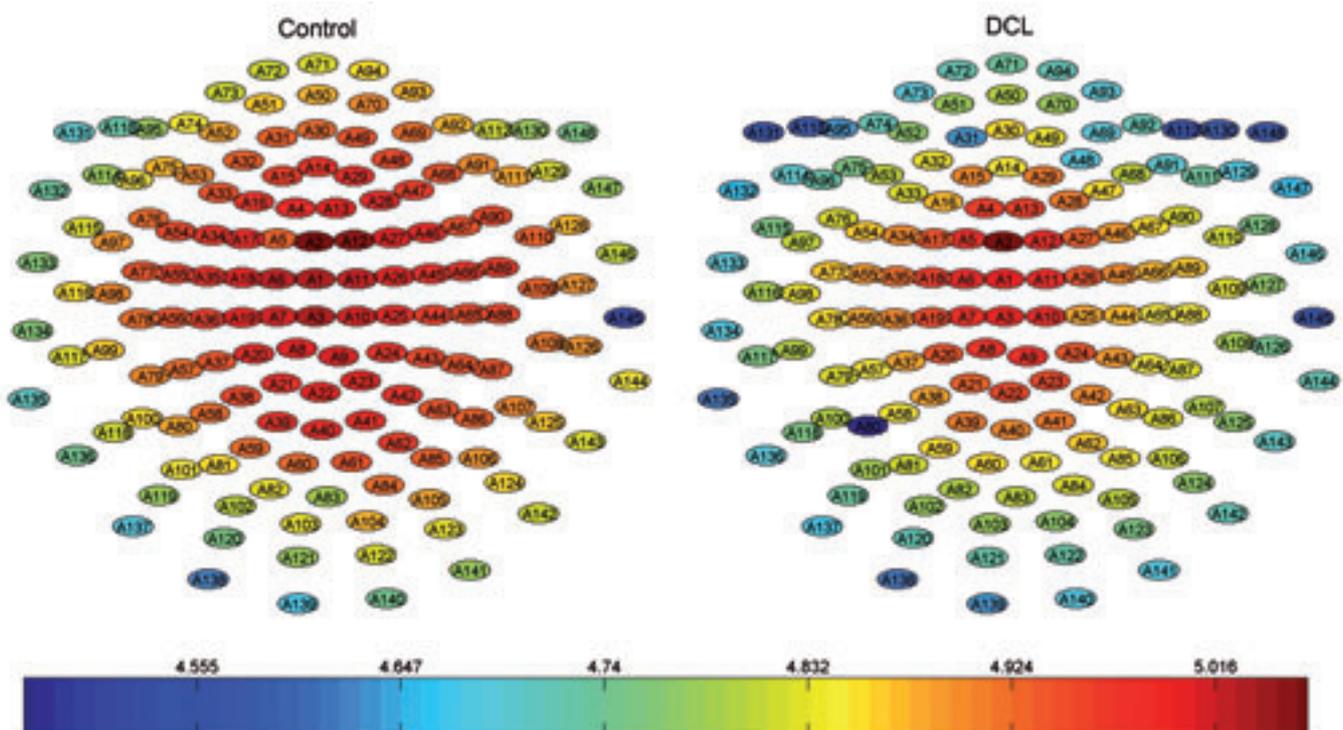


Figura 5. Valores medios de SSE obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

en los sujetos de control. Además, para verificar si las diferencias entre ambas poblaciones eran significativas, hemos aplicado el test de la *t* de Student. Se han obtenido *p*-valores inferiores a 0.05 en 25 canales (Figura 6). Estos resultados indican que las diferencias de regularidad reflejadas por la SSE entre los pacientes con DCL y los sujetos de control son estadísticamente relevantes.

La Figura 7 representa los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a los resultados obtenidos con la SSE. Conviene notar la presencia de un valor espurio, representado con el símbolo '+', en el grupo de pacientes con DCL. Se trata de un sujeto con valores de SSE muy bajos, quedando fuera del rango delimitado por los bigotes. La curva ROC obtenida con la SSE se muestra en la Fig. 8, mientras que los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC quedan reflejados en Tabla 4.

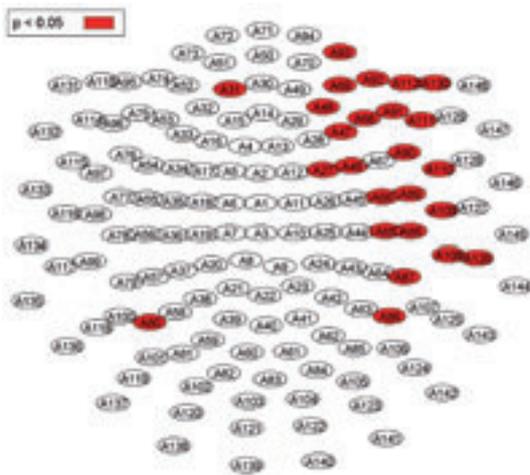


Figura 6. Resultado del test de la *t* de Student para discriminar pacientes con DCL y sujetos de control utilizando los resultados obtenidos con la SSE.

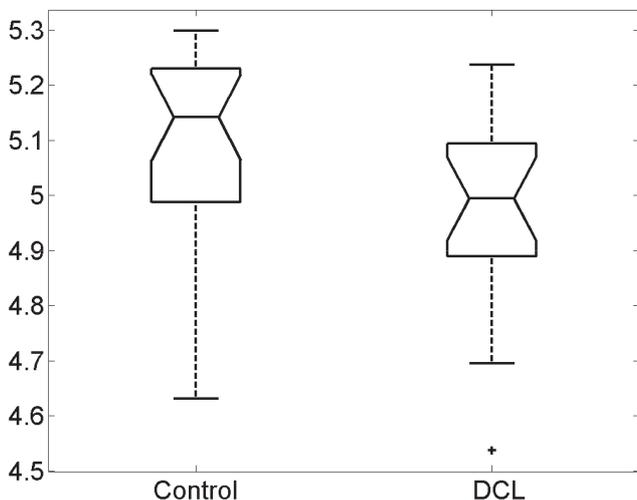


Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes para la SSE tras promediar los resultados de todos los canales.

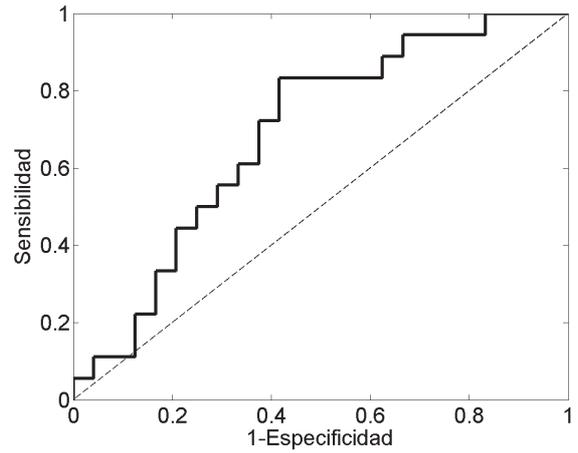


Figura 8. Curva ROC de la SSE obtenida tras promediar los resultados de todos los canales.

Tabla 4. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la SSE.

Método	SSE
Umbral óptimo	5.1047
Sensibilidad	0.83333
Especificidad	0.58333
Precisión	0.69048
AROC	0.6875

6.3. Entropía aproximada

Para calcular la *ApEn* de una serie temporal es necesario fijar una longitud *m* y una ventana de tolerancia *r*. Aunque la elección de estos parámetros es fundamental en el cálculo de la *ApEn*, no existe ninguna regla que permita optimizar estos valores. Pincus (2001) sugiere valores de *m* = 1, *m* = 2 y *r* comprendido entre 0.1 y 0.25 veces la SD de la señal original, siempre que la longitud de las series temporales sea mayor que 60 muestras. Puesto que los segmentos MEG analizados en este proyecto con la *ApEn* tienen una longitud de 848 muestras, el uso de los valores sugeridos por Pincus (2001) está justificado. Para este trabajo se han utilizado valores de *m* = 1 y *r* = 0.25 veces la SD de la señal original, ya que cumple los criterios propuestos por Pincus y han mostrado un buen comportamiento en estudios previos de la actividad electromagnética en la EA (Abásolo *et al.* 2005).

En la Figura 9 podemos observar que la *ApEn* de los registros MEG pertenecientes a los pacientes es menor que en los sujetos de control. Sin embargo, al aplicar el test de la *t* de Student sólo se han obtenido *p*-valores inferior a 0.05 en tres canales (Figura 10). Estos resultados sugieren que la *ApEn* es un método menos adecuado que la LZC y la SSE para discriminar entre pacientes con DCL y sujetos de control.

La Figura 11 representa los diagramas de cajas y bigotes correspondientes a los resultados obtenidos con la

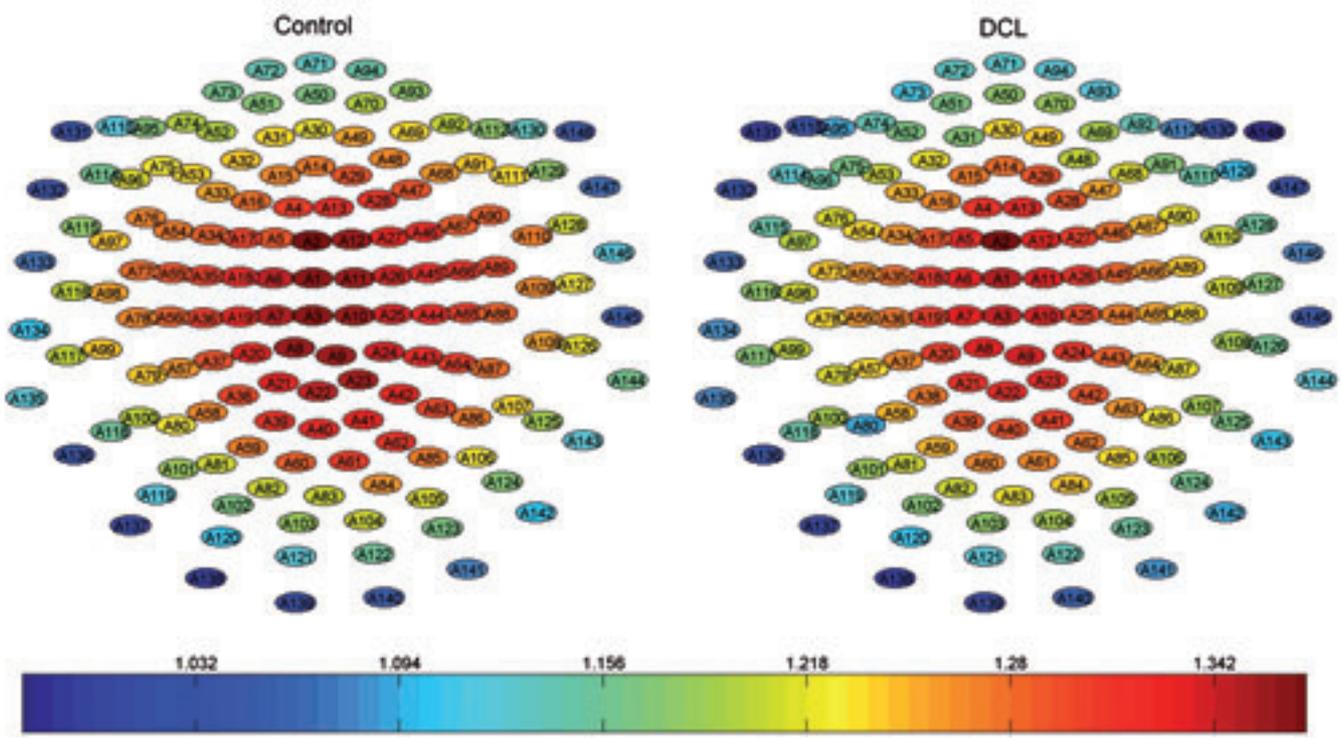


Figura 9. Valores medios de $ApEn$ obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

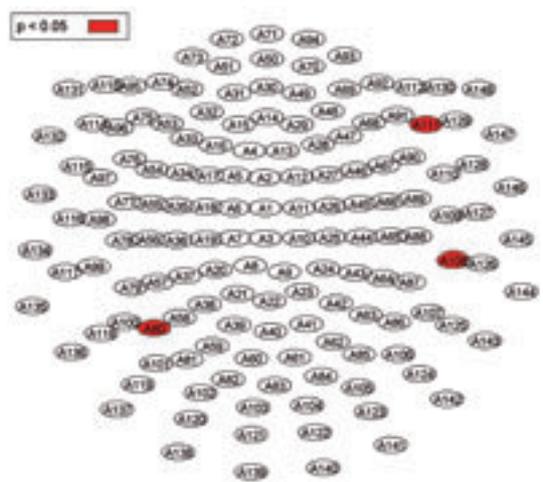


Figura 10. Resultado del test de t de Student para discriminar pacientes con DCL y sujetos de control utilizando los resultados obtenidos con la $ApEn$.

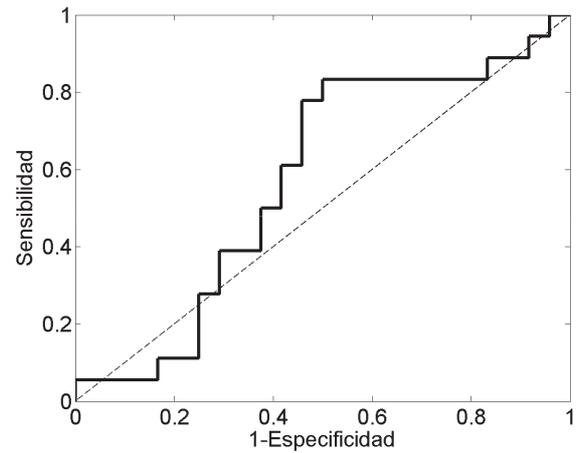


Figura 12. Curva ROC de la $ApEn$ obtenida tras promediar los resultados de todos los canales.

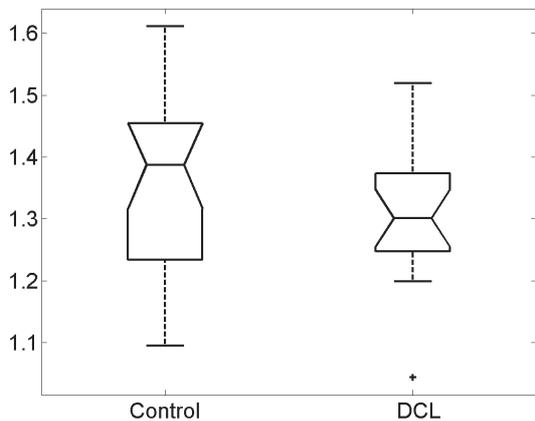


Figura 11. Diagrama de cajas y bigotes para la $ApEn$ tras promediar los resultados de todos los canales.

Tabla 5. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la $ApEn$.

Método	$ApEn$
Umbral óptimo	1.3738
Sensibilidad	0.77778
Especificidad	0.54167
Precisión	0.64286
AROC	0.57407

$ApEn$. Podemos comprobar gráficamente que no existen diferencias relevantes entre ambos grupos, ya que las

muestras de las cajas del grupo de DCL se superponen con las muestras de las cajas del grupo de control. La Figura 12 muestra la curva ROC obtenida con este método de análisis no lineal.

6.4. Entropía muestral

La *SampEn* es otro método para medir la regularidad de una serie temporal. De hecho, se trata de una mejora de la *ApEn*. El algoritmo empleado en el cálculo de *SampEn* excluye la comparación de un vector consigo mismo, lo que elimina el sesgo presente en la *ApEn* debido a este motivo (Richman & Moorman 2000). Como consecuencia, la *ApEn* depende de la longitud de la serie temporal analizada más de lo que inicialmente se creía (Richman & Moorman 2000). Además, el algoritmo que permite estimar la *SampEn* tiene un coste computacional menor que el empleado en el cálculo de la *ApEn*. Al igual que ocurría con la *ApEn*, antes de calcular la *SampEn* hay que fijar la longitud m , que determina el tamaño de los vectores a comparar, y la ventana de tolerancia r . En este proyecto calculamos la *SampEn* con los mismos valores utilizados en la estimación de la *ApEn*: $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la SD de la señal original. Como es lógico, ambos métodos se aplicaron sobre el mismo conjunto de tramas MEG de 5s de longitud.

Al igual que ocurría con la *ApEn*, podemos observar que la *SampEn* en los pacientes es menor que en los sujetos de control. Estos resultados sugieren que la actividad MEG espontánea es más regular en los pacientes a los que se había diagnosticado el DCL que en los sujetos de control. Sin embargo, el test de la t de Student no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno

de los canales, algo que sí ocurría con la *ApEn*. Por tanto, la *SampEn* no parece un método adecuado para evaluar el daño cerebral sufrido por los pacientes con DCL.

Los *boxplots* correspondientes a los resultados obtenidos con la *SampEn* se recogen en la Figura 15, mientras que la curva ROC se muestra en la Figura 16. Como se puede observar, la curva están cerca de la recta discontinua. Este hecho indica que el AROC es muy bajo (próximo a 0.5), por lo que el análisis de registros MEG utilizando la *SampEn* no pueden considerarse un buen test diagnóstico. La Tabla 6 muestra que los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC obtenidos con la *SampEn*.

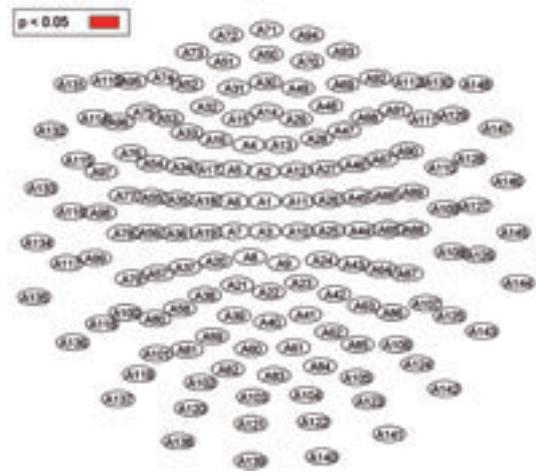


Figura 14. Resultado del test de la t de Student para discriminar pacientes con DCL y sujetos de control utilizando los resultados obtenidos con la *SampEn*.

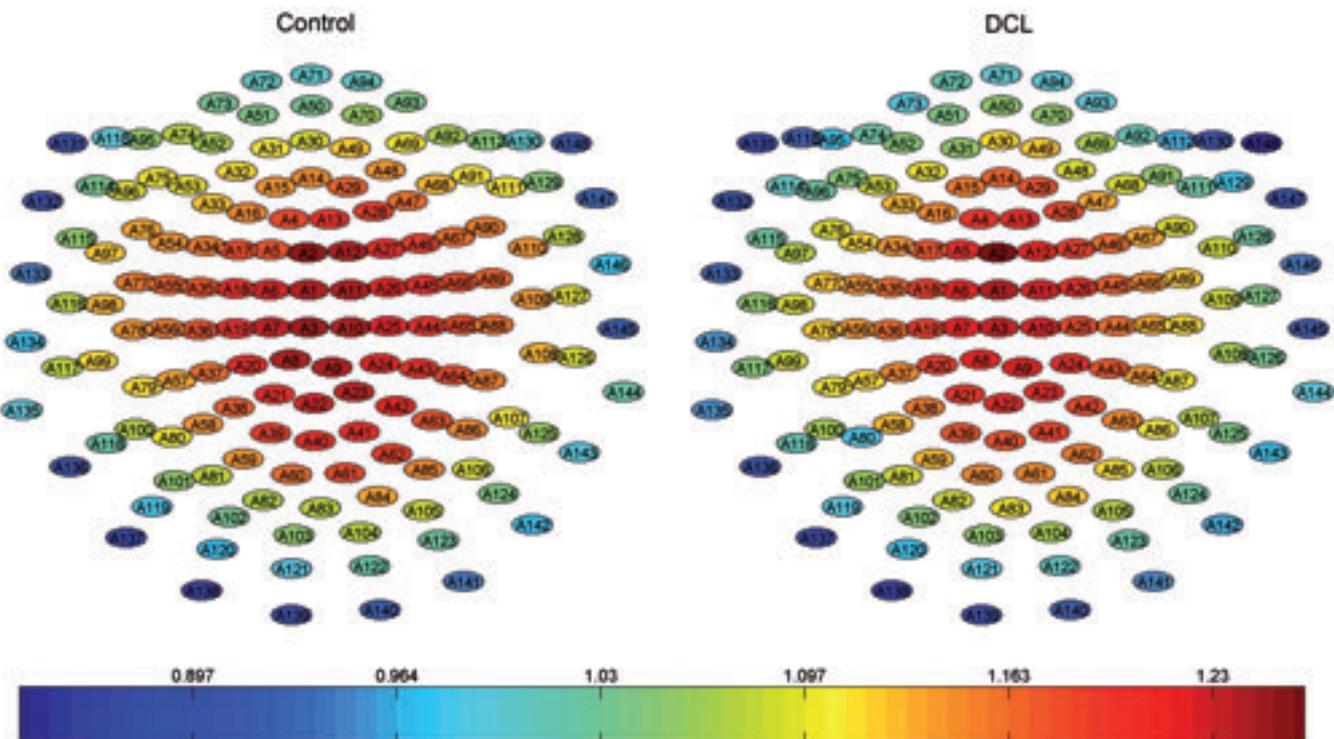


Figura 13. Valores medios de *SampEn* obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

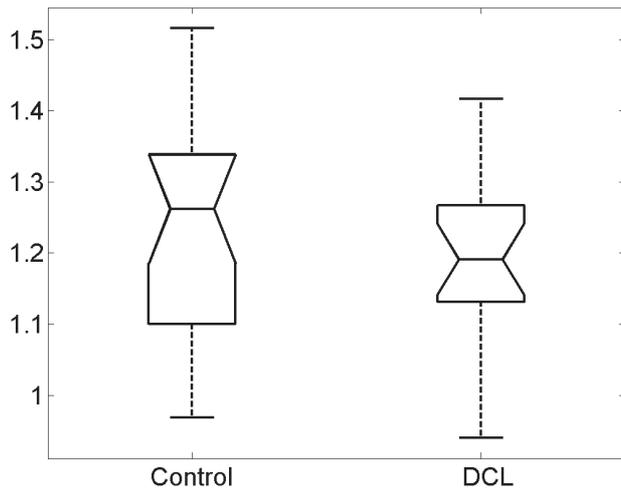


Figura 15. Diagrama de cajas y bigotes para la *SampEn* tras promediar los resultados de todos los canales.

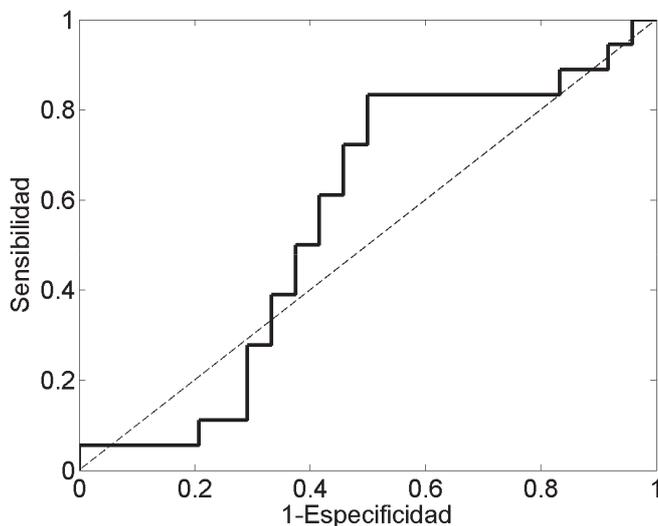


Figura 16. Curva ROC de la *SampEn* obtenida tras promediar los resultados de todos los canales.

Tabla 6. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con la *SampEn*.

Método	<i>SampEn</i>
Umbral óptimo	1.2681
Sensibilidad	0.83333
Especificidad	0.5
Precisión	0.64286
AROC	0.55787

6.5. Análisis de fluctuaciones sin tendencias

El *DFA* permite detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en una serie temporal. Permite eliminar las tendencias locales en una señal, proporcionando información acerca de las variaciones a largo plazo y de las rela-

ciones de escala existentes en ella (Heneghan & McDarby 2000). El *DFA* se ha aplicado sobre segmentos MEG de 848 muestras (5s). Para realizar el *DFA* es necesario dividir dichos segmentos en ventanas con un determinado número de muestras. Se han empleado ventanas de un tamaño comprendido entre $k = 3$ y $k = 84$. El límite superior se ha elegido para así poder tener siempre, al menos, 10 fragmentos para realizar el *DFA* (Hu *et al.* 2001).

El estudio de la dependencia de $F(k)$, que representa la fluctuación media de la serie temporal en la que se han eliminado las tendencias lineales, respecto al tamaño de ventana k es la esencia del *DFA*. Si existe una relación $F(k) \propto k^\alpha$, el exponente α es un indicador de la naturaleza de las fluctuaciones presentes en la señal. Estudios previos indican que el *DFA* correspondiente a registros cerebrales presenta dos regiones de escalado claramente diferenciadas, con una pendiente distinta en cada una de ellas (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002). En este estudio también se ha podido observar la presencia de dos regiones de escalado, con diferentes pendientes, que llamaremos α_1 y α_2 . Para calcular los valores de α_1 , se calcularon las pendientes de las rectas que mejor se ajustaban a estas curvas en el sentido de mínimos cuadrados para valores de k comprendidos entre 3 y 7. Las pendientes en la segunda región de escalado se calcularon para $14 < k < 73$. Rangos similares a estos resultaron adecuados para caracterizar las pendientes de las dos regiones en un estudio previo (Abásolo *et al.* 2008b).

Las Figuras 17 y 18 muestran los valores de los exponentes α_1 y α_2 en toda la superficie del cuero cabelludo para los sujetos de control y para los pacientes con DCL. Se puede constatar gráficamente que los valores de α_1 son muy similares en los controles y en los pacientes, mientras que α_2 toma valores mucho más bajos en el grupo de control. Aplicando la prueba de Student hemos podido comprobar que no existen diferencias significativas entre ambas poblaciones tras analizar α_1 . Por el contrario, el exponente α_2 es significativamente menor en el grupo de control que en el de pacientes con DCL en 17 canales, tal como muestra la Fig. 19 (p -valores < 0.05 ; test de la t de Student).

Las Figuras 20 y 21 representan los *boxplots* y la curva ROC correspondientes al segundo exponente del *DFA*. Con este método se alcanzó una precisión del 66.67%, tal como puede observarse en la Tabla 7.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio se han utilizado cinco métodos de análisis no lineal para caracterizar la actividad MEG en el DCL: *LZC*, *SSE*, *ApEn*, *SampEn* y *DFA*. Todos los métodos empleados, excepto la *SampEn*, han reflejado diferencias significativas entre la actividad MEG de los pacientes con DCL y de los sujetos de control en algún canal (p -valores < 0.05 ; test de la t de Student).

El análisis de los registros MEG con la *LZC* mostró diferencias significativas entre los pacientes con DCL y los sujetos de control en 11 canales. La *LZC* mide la tasa de

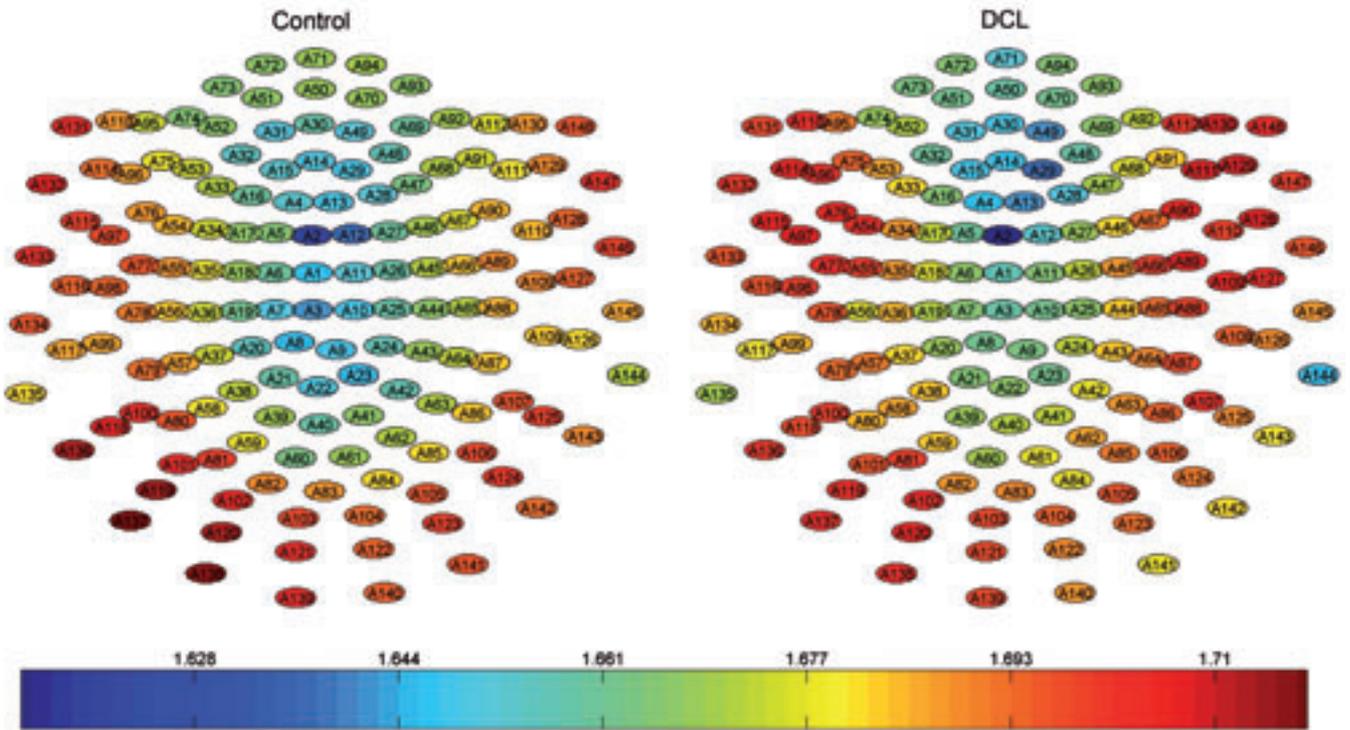


Figura 17. Valores medios del exponente α_1 del DFA obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

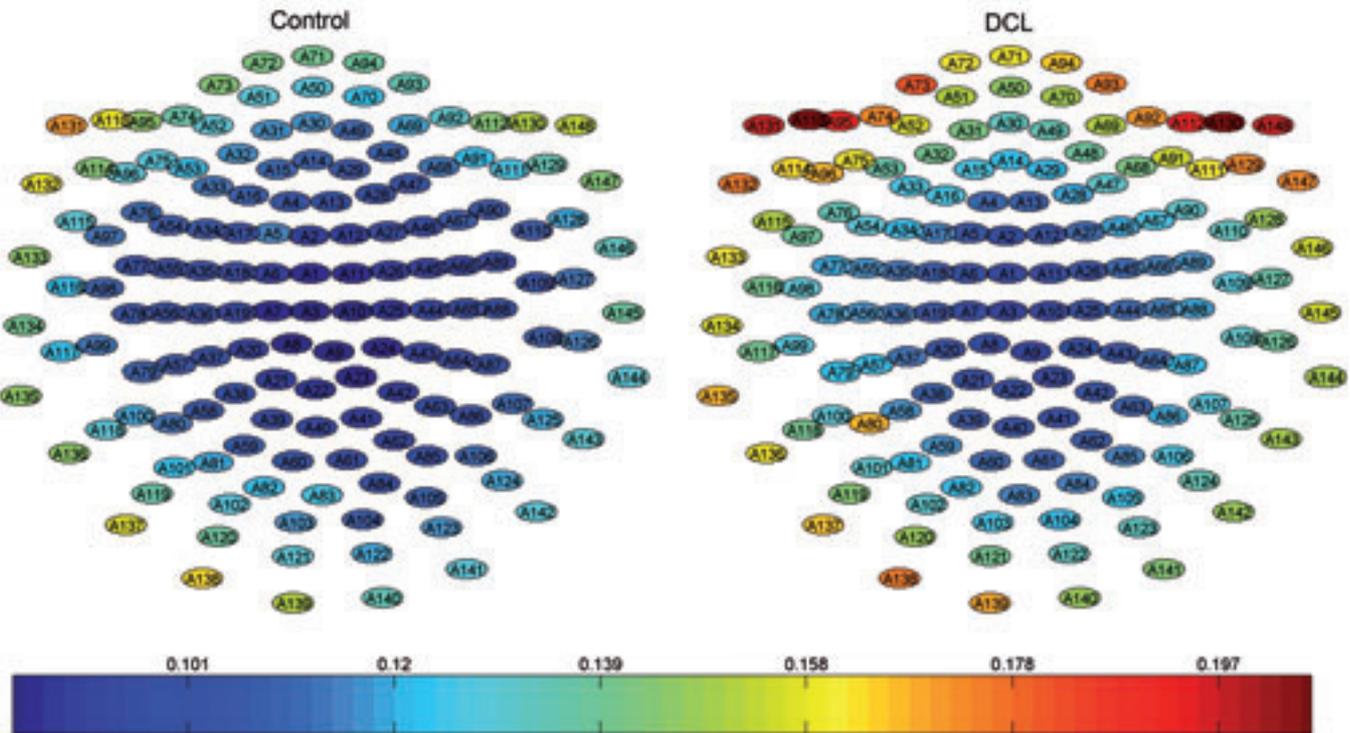


Figura 18. Valores medios del exponente α_2 del DFA obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos de control.

aparición de nuevos patrones en una secuencia finita de símbolos, obtenida a partir de una transformación de la señal original. La LZC asigna valores más elevados a registros que poseen una mayor complejidad. De hecho, esta medida contiene la noción de complejidad en el sen-

tido determinista del término (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon) (Zozor *et al.* 2005). Por tanto, nuestros resultados indican que los registros MEG de los pacientes con DCL son menos complejos que los pertenecientes a sujetos de con-

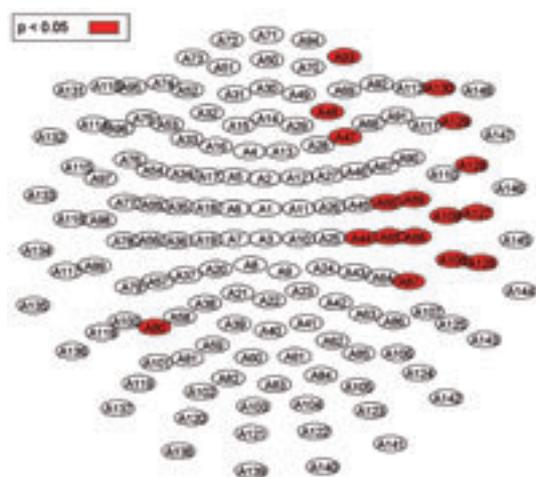


Figura 19. Resultado del test de la t de Student para discriminar pacientes con DCL y sujetos de control utilizando los resultados obtenidos con el DFA (exponente α_2).

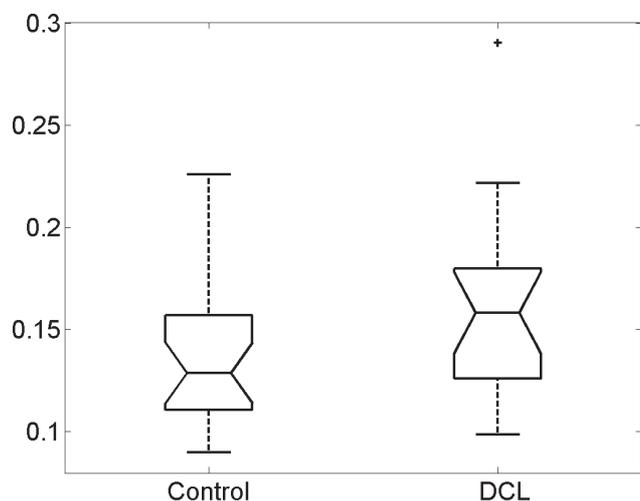


Figura 20. Diagrama de cajas y bigotes para el DFA (exponente α_2) tras promediar los resultados de todos los canales.

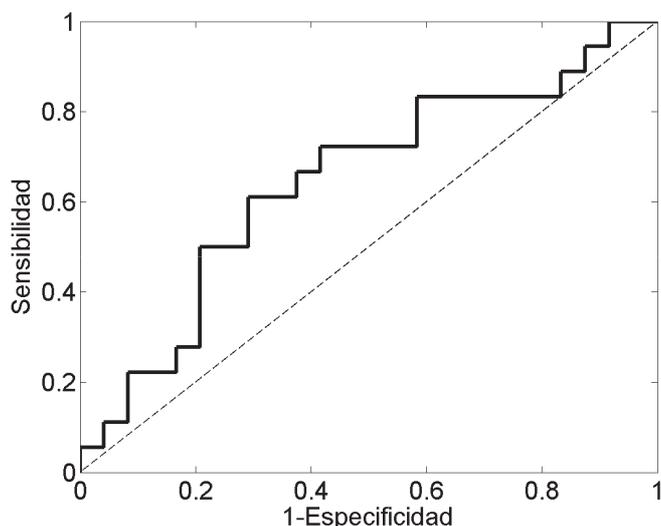


Figura 21. Curva ROC del DFA (exponente α_2) obtenida tras promediar los resultados de todos los canales.

Tabla 7. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC para los resultados obtenidos con el DFA (α_2).

Método	SampEn
Umbral óptimo	0.15113
Sensibilidad	0.61111
Especificidad	0.70833
Precisión	0.66667
AROC	0.64583

control. La LZC presenta numerosas ventajas sobre los métodos clásicos de complejidad, como la dimensión de correlación ($D2$) o el primer exponente de Lyapunov ($L1$). En primer lugar, es un método con un bajo coste computacional, ya que se basa en dos operaciones matemáticas muy simples: comparación y acumulación. En segundo lugar, es una medida bastante robusta ante la presencia de espurios, gracias a la utilización de la mediana como umbral para transformar la señal original en una secuencia con un número finito de símbolos. Además, no es necesario disponer de series temporales de gran longitud para estimar su valor. Finalmente, la LZC no depende del modelo dinámico del sistema estudiado (Zhang *et al.* 2001). De hecho, este método sólo considera las diferencias existentes entre los patrones relevantes en el sistema subyacente, independientemente de que éste sea un sistema determinista caótico o un proceso estocástico. Nuestros resultados sugieren que el DCL se caracteriza por una actividad electromagnética cerebral menos compleja. Estos resultados concuerdan con artículos previos que han aplicado métodos de análisis no lineal para estudiar la complejidad de registros EEG/MEG en pacientes con EA y DCL. En muchos de estos estudios se utilizaron las medidas clásicas $D2$ y $L1$. Jeong *et al.* (1998b, 2001a) demostraron que los pacientes con EA mostraban valores de $D2$ y $L1$ significativamente menores que los sujetos de control en la mayoría de canales EEG. Estos resultados han sido corroborados por otros autores, tanto en estudios con señales EEG (Jelles *et al.* 1999a,b; Stam *et al.* 1994, 1995; Woynshville & Calabrese 1994) como MEG (Abatzoglou *et al.* 2007). Otros estudios acerca de la actividad EEG/MEG en la EA, basados en diversas definiciones de complejidad, han confirmado estos hallazgos (Abásolo *et al.* 2006a; Escudero *et al.* 2006; Gómez *et al.* 2006a, 2009a,b; Hornero *et al.* 2008, 2009). Finalmente, Fernández *et al.* (2009) compararon la actividad MEG espontánea entre controles y pacientes con EA y DCL. Como principal conclusión de este estudio se puede afirmar que los pacientes con DCL reflejan valores de LZC intermedios entre sujetos de control y personas con demencia.

La SSE es una medida de regularidad de la señal en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. Valores elevados de SSE indican que el espectro de la señal tiene una distribución amplia en frecuencia, mientras que valores pequeños reflejan que la potencia se

encuentra condensada en un rango de frecuencias menor (Sleigh *et al.* 2004). Trabajos previos han mostrado que la actividad MEG sufre una lentificación de su espectro en el DCL, es decir, un desplazamiento del espectro hacia frecuencias más bajas (Fernández *et al.* 2006a). Por tanto, cabe esperarse que estos cambios tengan algún efecto en los valores de SSE. Hemos podido comprobar que los valores de SSE eran mayores en los sujetos de control que en los enfermos en toda la superficie del cuero cabelludo. Puesto que valores más elevados de entropía están asociados con mayor irregularidad de las señales (Sleigh *et al.* 2004; Viertiö-Oja *et al.* 2004), nuestros resultados sugieren que los registros MEG de los pacientes exhiben un mayor grado de regularidad que los controles. Además, la SSE ha reflejado diferencias significativas entre ambos grupos en 25 canales, siendo el método que mejor comportamiento ha mostrado. Poza *et al.* (2008b) utilizaron la SSE normalizada, además de otras dos familias de entropías, para estudiar la actividad MEG en la EA. En este trabajo, se encontraron diferencias significativas en todas las regiones, utilizando la edad de los sujetos como covariable (Poza *et al.* 2008). Por el contrario, Abásolo *et al.* (2006b) no detectaron diferencias significativas entre pacientes y controles en ningún canal EEG.

La *ApEn* refleja la probabilidad de que patrones dentro de la serie no sean seguidos por otros similares, asignando valores mayores a secuencias más irregulares (Pincus 2001). Para calcular la *ApEn*, se han fijado una longitud $m = 1$ y una ventana de tolerancia $r = 0.25$ veces la SD de la serie original. La obtención de valores menores de *ApEn* en los pacientes con DCL sugiere que esta patología se caracteriza por una actividad cerebral más regular, como ya se ha comentado tras analizar los resultados obtenidos con la SSE. Sin embargo, la *ApEn* no ha proporcionado diferencias tan significativas entre ambos grupos (sólo en tres canales). Para estimar la *ApEn* con fiabilidad no es necesario disponer de un número elevado de datos. Además, permite diferenciar señales periódicas, deterministas, estocásticas, caóticas y combinaciones de ellas contaminadas con ruido (Pincus 2001). Estas razones motivan que sea una medida mucho más adecuada para el análisis de registros cerebrales que otros métodos de análisis no lineal, como *D2* y *L1*. El aumento de la regularidad observado con la *ApEn* en los pacientes sugiere la presencia de deficiencias debidas a la desactivación de redes neuronales (Abásolo *et al.* 2005). Pincus (2001) sugiere que la *ApEn* está correlacionada con cambios ocultos en la señal que normalmente pasan desapercibidos cuando se emplean métodos de análisis estadístico clásicos. De hecho, este método muestra diferencias entre las señales EEG de los pacientes con EA y de los sujetos de control que no pueden ser detectadas con métodos de análisis espectral (Abásolo *et al.* 2005). Asimismo, la *ApEn* puede complementar a las técnicas espectrales en el análisis de registros MEG en la EA (Hornero *et al.* 2008). Estos estudios confirman que el análisis no lineal de la actividad electromagnética cerebral puede ofrecer información adicional con respecto a los métodos clásicos de análisis espectral.

Los resultados obtenidos con la *SampEn* han sido muy similares a los de *ApEn*. La combinación de parámetros utilizada fue $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la SD de los datos analizados. Nuevamente, los registros MEG pertenecientes a los enfermos eran más regulares. Al igual que la *ApEn*, la *SampEn* es una medida introducida para cuantificar la regularidad en series temporales cortas y ruidosas (Richman & Moorman 2000), por lo que las ventajas de la *ApEn* también son aplicables a este método. No obstante, la *SampEn* presenta ventajas adicionales frente a la *ApEn* (Richman & Moorman 2000). En primer lugar, las estimaciones de *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las de *ApEn*. Además, la consistencia de los resultados obtenidos con la *SampEn* es mayor que con la *ApEn*. Finalmente, el algoritmo es más sencillo y el coste computacional menor. A pesar de las teóricas ventajas de la *SampEn* frente a la *ApEn* para el análisis de series temporales, este ha sido el único método que no ha reflejado diferencias significativas controles y pacientes con DCL. En estudios previos, el análisis de señales EEG reveló diferencias significativas en los mismos electrodos (P3, P4, O1 y O2) con la *ApEn* y la *SampEn*, tras aplicar ambas medidas sobre la misma base de datos (Abásolo *et al.* 2005, 2008a).

El *DFA* permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema (Kantelhardt *et al.* 2001; Vjushin *et al.* 2001). Nuestros resultados han permitido confirmar los indicios previos, que apuntaban que existen dos regiones de escalado con diferentes pendientes en los registros cerebrales (Abásolo *et al.* 2008b; Hwa & Ferree 2002). La pendiente de la primera región de escalado no permitió diferenciar a los dos grupos de estudio. Sin embargo, con la pendiente de la segunda región se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con DCL y los sujetos de control en 17 canales. Nuestros resultados sugieren que el *DFA* para escalas temporales grandes proporciona información relevante acerca de las características de los registros MEG, que permite diferenciar entre enfermos y controles. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio previo (Abásolo *et al.* 2008b), en el que sólo se encontraron diferencias significativas entre controles y pacientes con EA en la segunda región de escalado (canales T5, T6 y O1). La utilización de este método, junto con una medida de sincronización, mostró que la EA se caracteriza por una disminución de las fluctuaciones en el nivel de sincronización (Stam *et al.* 2005).

Finalmente, se utilizaron curvas ROC para evaluar la capacidad de los diferentes métodos no lineales para discriminar entre pacientes con DCL y sujetos de control. Para este análisis se utilizaron valores medios, obtenidos promediando los resultados sobre toda la superficie del cuero cabelludo. Los valores más elevados de precisión (69.05%) y AROC (0.6875) se alcanzaron con la SSE. Si bien estos valores no parecen demasiado elevados, hay que tener en cuenta que la discriminación entre sujetos de control y pacientes con DCL no es tarea fácil. De hecho,

en un estudio previo se alcanzó una precisión máxima del 69.8% (muy próxima a la del presente trabajo) utilizando medidas de conectividad, como la coherencia y la verosimilitud de la sincronización.

Los métodos de análisis no lineal presentados se han utilizado para analizar la actividad MEG espontánea de 18 pacientes con un diagnóstico DCL y 24 sujetos de control de edad avanzada. Todos los métodos, excepto la *SampEn*, han reflejado diferencias significativas entre los dos grupos en alguno de los canales analizados, sobre todo, en aquellos situados en la zona fronto-temporal derecha. Los prometedoros resultados obtenidos en este trabajo indican que la mayoría de los métodos no lineales propuestos son adecuados para diferenciar pacientes con DCL de sujetos de control en base al análisis de su actividad MEG espontánea, lo que podría suponer una importante ayuda para el diagnóstico de este trastorno en la práctica clínica. Los resultados obtenidos permiten concluir que el DCL provoca una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros y cambios en las fluctuaciones de las señales.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Poza, J, Sánchez, CI & de la Rosa, R 2005, 'Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 8, pp. 1826-1834.
- Abásolo, D, Hornero, R, Gómez, C, García, M & López, M 2006a, 'Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure', *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 4, pp. 315-322.
- Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P, Álvarez, D & Poza, J 2006b, 'Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients', *Physiological Measurement*, vol. 27, n.º 3, pp. 241-253.
- Abásolo, D, Escudero, J, Hornero, R, Gómez, C, & Espino, P 2008a, 'Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer's disease patients', *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 46, pp. 1019-1028.
- Abásolo, D, Hornero, R, Escudero, J & Espino, P 2008b, 'A study of the possible usefulness of detrended fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in Alzheimer's disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 9, pp. 2171-2179.
- Aboy, M, Hornero, R, Abásolo, A & Álvarez, D 2006, 'Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, n.º 11, pp. 2282-2288.
- Andrzejak, RG, Lehnertz, K, Moormann, F, Rieke, C, David, P & Elger, CE 2001, 'Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state', *Physical Review E*, vol. 64, pp. 061907.
- Babiloni, C, Ferri, R, Binetti, G, Cassarino, A, Dal Forno, G, Ercolani, E et al. 2006, 'Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study', *Brain Research Bulletin*, vol. 69, n.º 1, pp. 63-73.
- Besthorn, C, Sattel, H, Geiger-Kabisch, C, Zerfass, R & Förstl, H 1995, 'Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 95, pp. 84-89.
- Bezerianos, A, Tong, S & Thakor, N 2003, 'Time-dependent entropy estimation of EEG rhythm changes following brain ischemia', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, n.º 2, pp. 221-232.
- Bhattacharya, J, Edwards, J, Mamelak, AN & Schuman, EM 2005, 'Long-range temporal correlations in the hippocampal-amygdala complex of humans', *Neuroscience*, vol. 131, pp. 547-555.
- Capurro, A, Diambra, L, Lorenzo, D, Macadar, O, Martin, MT, Mostaccio, C, Plastino, A, Rofman, E, Torres, ME & Velluti, J 1998, 'Tsallis entropy and cortical dynamics: the analysis of EEG signals', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 257, n.º 1-4, pp. 149-155.
- Carvajal, R, Vallverdú, M, Varanowski, R, Chojnowska, L, Rydlewska-Sadowska, W, Jané, R & Caminal, P 1996, 'Non-linear analysis of heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy', en: *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1616-1617.
- Chan, HL, Lin, MA & Fang, SC 2004, 'Linear and nonlinear analysis of the electroencephalogram of the coma', en: *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 593-595.
- Coben, LA, Danzinger, WL & Storandt, M 1985, 'A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 61, n.º 2, pp. 101-112.
- Cummings, JL 2004, 'Drug therapy: Alzheimer's disease', *New England Journal of Medicine*, vol. 351, n.º 1, pp. 56-67.
- Escudero, J, Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P & López, M 2006, 'Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy', *Physiological Measurement*, vol. 27, pp. 1091-1106.
- Escudero, J, Abásolo, D, Hornero, R, Espino, P & López, M 2007, 'An Reply to Comment on Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy', *Physiological Measurement*, vol. 28, pp. L3-L7.
- Escudero, J, Hornero, Poza, J, Abásolo, D & Fernández, A 2008, 'Assessment of classification improvement in patients with Alzheimer's disease based on magnetoencephalogram blind source separation', *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 43, n.º 1, pp. 75-85.
- Fell, J, Röschke, J, Mann, K & Schäffner, C 1996, 'Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 98, n.º 5, pp. 401-410.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Gil-Gregorio, P & Ortiz, T 2006a, 'MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, n.º 2, pp 306-314.
- Fernández, A, Hornero, R, Mayo, A, Poza, J, Maestú, F & Ortiz, T 2006b, 'Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 20, n.º 3, pp 153-159.
- Fernández, A, Hornero, R, Gómez, C, Turrero, A, Gregorio, PG, Matías-Santos, J & Ortiz, T 2009, 'Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a MEG Study', *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, En prensa.
- Ferrario, M, Signorini, M & Cerutti, S 2004, 'Complexity analysis of 24 hours heart rate variability time series', en: *Proceedings of*

- the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3956-3959.
- Fleisher, LA, Pincus, SM & Rosenbaum, SH 1993, 'Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction', *Anesthesiology*, vol. 78, pp. 683-692.
 - R. Franciotti, R, Iacono, D, Della Penna, S, Pizzella, V, Torquati, K, Onofri, M & Romani, GL 2006, 'Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects. A quantitative MEG study', *Neurobiology of Aging*, vol. 27, n.º 8, pp. 1100-1109.
 - Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & López, M 2006, 'Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients', *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, n.º 9, pp. 851-859.
 - Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2007, 'Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information', *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 87, n.º 3, pp. 239-247.
 - Gómez, C, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A & Escudero, J 2009a, 'Analysis of MEG background activity in Alzheimer's disease using non-linear methods and ANFIS', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 37, n.º 3, pp. 586-594.
 - Gómez, C, Mediavilla, A, Hornero, R, Abásolo, D & Fernández, A 2009b, 'Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients', *Medical Engineering and Physics*, vol. 31, n.º 3, pp. 306-313.
 - Gómez, C, Stam, CJ, Hornero, R, Fernández, A & Maestú, F 2009c, 'Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a MEG study', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, n.º 6, pp. 1683-1690.
 - Hämäläinen, M, Hari, R, Ilmoniemi, RJ, Knuutila J, & Lousnasmaa, OV 1993, 'Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain', *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, n.º 2, pp. 413-497.
 - Hausdorff, JM, Mitchell, SL, Firtion, R, Peng, CK, Cudkowicz, ME, Wei, JY & Goldberger, AL 1997, 'Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease', *Journal of Applied Physiology*, vol. 82, n.º 1, pp. 262- 269.
 - Heneghan, C & McDarby, G 2000, 'Establishing the relation between detrended fluctuation analysis and power spectral analysis for stochastic processes', *Physical Review E*, vol. 62, pp. 6103-6110.
 - Hornero, R, Abásolo, D, Poza, J, Gómez, C, Espino, P, & Fernández, A 2007, 'Análisis de la señal de electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer', en: PA Carrión, J Ródenas & JJ Rieta (eds.), *Procesado de señales biomédicas*, Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, pp. 117-145.
 - Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A, Poza, J & Gómez, C 2008, 'Spectral and nonlinear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 6, pp. 1658-1665.
 - Hornero, R, Abásolo, D, Escudero, J & Gómez, C 2009, 'Non-linear analysis of EEG and MEG in patients with Alzheimer's disease', *Philosophical Transactions of the Royal Society A Journal*, vol. 367, pp. 317-336.
 - Hu, K, Ivanov, PC, Chen, Z, Carpena, P & Stanley, E 2001, 'Effects of trends on detrended fluctuation analysis', *Physical Review E*, vol. 64, pp. 011114.
 - Hwa, RC & Ferree, TC 2002, 'Scaling properties of fluctuations in the human electroencephalogram', *Physical Review E*, vol. 66, pp. 021901.
 - Inouye, T, Shinosaki, K, Sakamoto, H, Toi, S, Ukai, S, Iyama, A, Katsuda, Y, & Hirano, M 1991, 'Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, n.º 3, pp. 204-210.
 - Jelic, V, Johansson, SE, Almkvist, O, Shigeta, M, Julin, P, Nordberg, A, Winblad, B & Wahlund, LO 2000, 'Quantitative electroencephalogram in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, vol. 21, n.º 4, pp. 533-540.
 - Jeong, J 2002, 'Nonlinear dynamics of EEG in Alzheimer's disease', *Drug Development Research*, vol. 56, pp. 57-66.
 - Jeong, J 2004, 'EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 7, pp. 1490-1505.
 - Jeong, J, Chae, JH, Kim, SY & Han, SH 2001a, 'Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, pp. 58-67.
 - Jeong, J, Gore, KC & Peterson, BS 2001b, 'Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, pp. 827-835.
 - Kantelhardt, JW, Koscielny-Bunde, E, Rego, HHA, Havlin, S & Bunde, A 2001, 'Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis', *Physica A*, vol. 295, pp. 441-454.
 - Kim, WS, Yoon, YZ, Bae, JH & Soh, KS 2005, 'Nonlinear characteristics of heart rate time series: influence of three recumbent positions in patients with mild or severe coronary artery disease', *Physiological Measurement*, vol. 26, pp. 517-529.
 - Koenig, T, Prichep, L, Dierks, T, Hubl, D, Wahlund, LO, John, ER & Jelic, V 2005, 'Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Neurobiology of Aging*, vol. 26, n.º 2, pp. 165-171.
 - Lake, DE, Richman, JS, Griffin, MP & Moorman, JR 2002, 'Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability', *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 282, pp. R789-R797.
 - Lee, JM, Kim, DJ, Kim, IY, Park, KS & Kim, SI 2004, 'Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis', *Medical Engineering and Physics*, vol. 26, n.º 9, pp. 773-776.
 - Lempel, A & Ziv, J 1976, 'On the complexity of finite sequences', *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 22, pp. 75-81.
 - Linkenkaer-Hansen, K, Nikouline, VV, Palva, JM & Ilmoniemi, RJ 2001, 'Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations', *The Journal of Neuroscience*, vol. 21, n.º 4, pp. 1370-1377.
 - Mattson, MP 2004, 'Pathways towards and away from Alzheimer's disease', *Nature*, vol. 430, pp. 631-639.
 - Mueller, I 2007, *A history of thermodynamics*, Springer, New York.
 - Nagarajan, R 2002, 'Quantifying physiological data with Lempel-Ziv complexity-certain issues', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, n.º 11, pp. 1371-1373.
 - Nestor, PJ, Scheltens, P & Hodges, JR 2004, 'Advances in the early detection of Alzheimer's disease', *Nature Medicine*, vol. 10, pp. S34-S41.
 - Ning, X, Xu, Y, Wang, J & Ma, X 2005, 'Approximate entropy analysis of short-term HFECG based on wave mode', *Physica A*, vol. 346, pp. 475-483.
 - Osipova, D, Rantanen, K, Ahveninen, J, Ylikoski, R, Paola, O, Strandberg, T & Pekkonen, E 2006, 'Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment', *Neuroscience Letters*, vol. 405, n.º 1-2, pp. 57-61.

- Parish, LM, Worrell, GA, Cranstoun, SD, Stead, SM, Pennell, P & Litt, B 2004, 'Long-range temporal correlations in epileptogenic and non-epileptogenic human hippocampus', *Neuroscience*, vol. 125, n.º 4, pp. 1069-1076.
- Peng, CK, Buldyrev, SV, Havlin, S, Simons, M, Stanley, HE & Goldberger, AL 1994, 'Mosaic organization of DNA nucleotides', *Physical Review E*, vol. 49, n.º 2, pp. 1685-1689.
- Peng, CK, Havlin, S, Stanley, HE & Goldberger, AL 1995, 'Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series', *Chaos*, vol. 5, n.º 1, pp. 82-87.
- Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, & Kokmen, E 1999, 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome', *Archives of Neurology*, vol. 56, n.º 3, pp. 303-308.
- Pijnenburg, YAL, vd Made, Y, van Cappellen van Walsum, AM, Knol, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ 2004, 'EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease during a working memory task', *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 6, pp. 1332-1339.
- Pincus, SM 1991, 'Approximate entropy as a measure of system complexity', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 88, pp. 2297-2301.
- Pincus, SM 1996, 'Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly and joint more asynchronously, than younger males', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 93, pp. 14100-14105.
- Pincus, SM 2001, 'Assesing serial irregularity and its implications for health', *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 954, pp. 245-267.
- Powell, GE & Percival, IC 1979, 'A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of Hamiltonian systems', *Journal of Physics A: Mathematical and General*, vol. 12, n.º 11, pp. 2053-2071.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, & García, M 2007, 'Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease', *Medical Engineering and Physics*, vol. 29, n.º 10, pp. 1073-1083.
- Poza, J, Hornero, R, Abásolo, D, Fernández, A, & Mayo, A 2008a, 'Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 90, n.º 2, pp. 137-147.
- Poza, J, Hornero, R, Escudero, J, Fernández, A & Sánchez, CI 2008b, 'Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies', *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 36, n.º 1, pp. 141-152.
- Radhakrishnan, N & Gangadhar, BN 1998, 'Estimating regularity in epileptic seizure time-series data', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 17, n.º 3, pp. 89-94.
- Richman, JS & Moorman, JR 2000, 'Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy', *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, pp. H2039-H2049.
- Schmitz, O, Juhl, CB, Hollingdal, M, Veldhuis, JD, Porksen, N & Pincus, SM 2001, 'Irregular circulating insulin concentrations in type 2 diabetes mellitus: An inverse relationship between circulating free fatty acid and the disorderliness of an insulin time series in diabetic and healthy individuals', *Metabolism*, vol. 50, n.º 1, pp. 41-46.
- Shannon, CE 1948a, 'A mathematical theory of communication. Part I', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379-423.
- Shannon, CE 1948b, 'A mathematical theory of communication. Part II', *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 623-656.
- Sleigh, JW, Steyn-Ross, DA, Grant, C & Ludbrook, G 2004, 'Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment', *Physiological Measurement*, vol. 25, n.º 4, pp. 921-934.
- Stam, CJ 2005, 'Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, n.º 10, pp. 2266-2301.
- Stam, CJ, Montez, T, Jones, BF, Sombouts, SARB, van der Made, Y & Pijnenburg, YAL 2005, 'Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 708-715.
- Stam, CJ, Jones, BF, Manshanden, I, van Cappellen van Walsum, AM, Montez, T, Verbunt, JP, de Munck, JC, van Dijk, BW, Berendse, HW & Scheltens, P 2006, 'Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease', *Neuroimage*, vol. 32, n.º 3, pp. 1335-1344.
- Talkner, P & Weber, RO 2000, 'Power spectrum and detrended fluctuation analysis: Application to daily temperatures', *Physical Review E*, vol. 62, pp. 150-160.
- van Cappellen van Walsum, AM, Pijnenburg, YAL, Berendse, HW, van Dijk, BW, Knol, DL, Scheltens, Ph & Stam, CJ 2003, 'A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, pp. 1034-1040.
- van den Berg, G, Pincus, SM, Frolich, M, Veldhuis, JD & Roelfsema F 1998, 'Reduced disorderliness of growth hormone release in biochemically inactive acromegaly after pituitary surgery', *European Journal of Endocrinology*, vol. 138, pp. 164-169.
- Viertiö-Oja, H, Maja V, Särkela, M, Talja, P, Tenkanen, N, Tolvanen-Laakso, H, Paloheimo, M, Vakkuri, A, Yli-Hankala, A & Meriläinen, P 2004, 'Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5TM entropy module', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 48, n.º 2, pp. 154-161.
- Vjushin, D, Govindan, RB, Monetti, RA, Havlin, S & Bunde, A 2001, 'Scaling analysis of trends using DFA', *Physica A*, vol. 302, pp. 234-243.
- von Neumann, J 1991, *Fundamentos matemáticos de la mecánica cuántica*, 2ª edn., Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.
- Wu, X & Xu, J 1991, 'Complexity and brain functions', *Acta Biophysica Sinica*, vol. 7, pp. 103-106.
- Xu, J, Rong Liu, Z, Liu, R & Fei Yang, Q 1997, 'Information transmission in human cerebral cortex', *Physica D*, vol. 106, pp. 363-374.
- Yeragani, VK, Sobolewski, E, Jampala, VC, Kay, J, Yeragani, S & Igel, G 1998, 'Fractal dimension and approximate entropy of heart period and heart rate: awake versus sleep differences and methodological issues', *Clinical Science*, vol. 95, pp. 295-301.
- Yordanova, J, Kolev, V, Rosso, OA, Schürmann, M, Sakowitz, OW, Özgören, M & Basar, E 2002, 'Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance', *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 117, n.º 1, pp. 99-109.
- Zhang, XS & Roy, RJ 2001, 'Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, n.º 3, pp 312-323.
- Zhang, XS, Zhu, YS, Thakor, NV & Wang, ZZ 1999, 'Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, pp. 548-555.
- Zhang, XS, Roy, RJ & Jensen, EW 2001, 'EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, pp. 1424-1433.
- Zozor, S, Ravier, P & Buttelli, O 2005, 'On Lempel-Ziv complexity for multidimensional data analysis', *Physica A*, vol. 345, pp. 285-302.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este proyecto. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.