



ORIGINAL

Aplicación de métodos no lineales a las señales de magnetoencefalograma para valorar el daño cerebral en enfermos de deterioro cognitivo leve

Nonlinear analysis of magnetoencephalography recordings for evaluating the brain injury suffered by mild cognitive impairment patients

Gómez C, Poza J, Escudero J, Abásolo D, Fernández A, Hornero R

Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Analizar los registros cerebrales del deterioro cognitivo leve (DCL) con señales de magnetoencefalografía (MEG).

Material y métodos: Se estudió la actividad 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.

Resultados: Los métodos no lineales reflejaron una alteración significativa en la actividad MEG de los pacientes. El DCL parece provocar una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros y cambios en las fluctuaciones de las señales.

Conclusiones: Los cambios en la actividad MEG pueden interpretarse como una pérdida de capacidad cognitiva debido al daño cerebral sufrido por los pacientes con DCL.

Palabras clave:

Deterioro cognitivo leve, magnetoencefalograma, enfermedad de Alzheimer, daño cerebral.

Abstract

Objective: Mild cognitive impairment (MCI) refers to the clinical state of subjects who suffer from some degree of cognitive deterioration but do not meet clinical criteria for dementia. Nowadays, magnetoencephalography (MEG) recordings are not used in MCI clinical diagnosis. Nevertheless, non-linear methods have demonstrated their usefulness for the analysis of brain recordings in this disease.

Material and methods: We have examined the MEG background activity in 18 MCI patients and 24 elderly control subjects with five non-linear techniques: Lempel-Ziv complexity, Shannon spectral entropy, approximate entropy, sample entropy and detrended fluctuation analysis.

Results: Our results suggest that MCI have an effect on the MEG background activity, producing a loss of complexity and irregularity on the recordings, and changes in the signals fluctuations.

Conclusions: Our findings show the usefulness of non-linear measures to detect changes in the dynamical behaviour of brains injured by the development of MCI. Nevertheless, this study is only a first step for the use of non-linear analysis in the MCI diagnosis and further investigations are needed to confirm our results.

Key words:

Mild cognitive impairment, magnetoencephalogram, Alzheimer's disease, brain injury.

Correspondencia

R. Hornero
Paseo Belén 15. 47011 Valladolid
robhor@tel.uva.es



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 [1].

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 [2]. 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. 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 solo un 1-2% en el caso de conversión de ancianos sanos a enfermos de Alzheimer [3].

La dificultad para diagnosticar de forma precisa estas enfermedades ha propiciado la necesidad de buscar nuevas herramientas que sirvan de ayuda a los médicos especialistas. Actualmente, las señales de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) no se utilizan en el diagnóstico de estas enfermedades. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de EEG y MEG podrían ser de ayuda [1][4]. Ambas técnicas permiten registrar simultáneamente los ritmos cerebrales en todo el cuero cabelludo de forma no invasiva y con una elevada resolución temporal [5]. La utilización de la MEG para el estudio de la actividad cerebral espontánea proporciona ventajas sobre la EEG. La MEG proporciona registros que no dependen de ningún punto de referencia. Además, las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo afectan menos a los campos magnéticos que a los eléctricos [5]. Sin embargo, los campos magnéticos generados por el cerebro son muy débiles, por lo que es necesario el uso de materiales superconductores y de habitaciones aisladas magnéticamente.

Debido a la capacidad del cerebro humano para llevar a cabo pruebas cognitivas complejas y a la presencia de no linealidad en el cerebro, la utilización de métodos de análisis no lineal parecen ser una alternativa para el análisis de registros EEG/MEG. Aunque existen numerosos estudios MEG que muestran la capacidad de métodos no lineales

para diferenciar enfermos de Alzheimer de sujetos sanos [5-11], hay pocos que se centren en el DCL [12-15]. Los resultados de estudios EEG muestran que en diversas bandas de frecuencia existe una desconexión entre regiones cerebrales asociada con el DCL y la EA [16]. Además, existe correlación entre el nivel de deterioro cognitivo y el grado de desconexión [16]. Centrándonos en el análisis del MEG, Fernández et al. [13] utilizaron parámetros espectrales para demostrar la existencia de diferencias significativas entre pacientes con 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 [13]. Otro estudio MEG sugiere la disminución de la conectividad entre regiones cerebrales en los pacientes con DCL, especialmente en la banda beta de frecuencia [12].

El objetivo de este estudio es emplear métodos no lineales de procesado 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 procesado de señal podría servir de ayuda al diagnóstico de esta enfermedad neurodegenerativa y podría ayudar a predecir qué pacientes con DCL terminan desarrollando EA.

Materiales y métodos

Se analizaron registros de actividad MEG espontánea pertenecientes a 18 enfermos de DCL (8 hombres y 10 mujeres) con una edad media de 75 (DE: 6) años y 24 sujetos de control (9 hombres y 15 mujeres), con edad de 72 (DE: 7) años. La diferencia en la edad media de ambos grupos no resultó ser estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

El diagnóstico clínico de los enfermos se llevó a cabo mediante una serie de pruebas médicas, neurológicas, psiquiátricas y neuropsicológicas [3].

La habilidad cognitiva de todos los participantes en este estudio se evaluó mediante el test MMSE, siendo las puntuaciones obtenidas por los enfermos y los sujetos de control iguales a 26 (DE: 2) y 29 (DE: 1) años, respectivamente. También se comprobó que todos los sujetos no padecieran otras enfermedades neurológicas ni psiquiátricas, aparte del DCL, así como que no estuvieran tomando medicación que pudiera afectar susceptiblemente la actividad cerebral MEG. Por último, tanto los sujetos de control, como los cuidadores de los enfermos, dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético local.

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 MEG espontánea 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 muestreo a 169,55 Hz. Por cada canal y cada sujeto se seleccionaron segmentos libres de artefactos de 5 segundos (848 muestras). Finalmente, las señales se filtraron digitalmente empleando un filtro FIR de ventana de Hamming con frecuencias de corte de 0,5 Hz y 40 Hz.

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 [17]. Es una medida de complejidad en el sentido determinista (complejidad de Kolmogorov), así como en el estadístico (entropía de Shannon). En el contexto de señales biomédicas, la LZC puede interpretarse como una medida de la variabilidad de los armónicos de la serie temporal. Esta medida está basada en la transformación de la señal a analizar en una secuencia cuyos elementos son solo unos pocos símbolos. En este estudio hemos transformado el registro MEG a analizar en una secuencia binaria. Para ello, se comparó la serie temporal con un umbral, que en nuestro caso será la mediana, ya que más robusta a espurios que la media.

Shannon definió el concepto de entropía (H) como una medida de la incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensaje. 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. Desde el punto de vista del procesamiento de señal seguimos la entropía espectral de Shannon (SSE, Shannon Spectral Entropy) [18], 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. Así pues, la SSE puede considerarse como un cuantificador del desorden de una señal, cuyo significado original implica in-

certidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad. Además, si comparamos varias señales entre sí, un valor menor de entropía espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible.

La entropía aproximada (ApEn, Approximate Entropy) es una medida para cuantificar la regularidad de series de datos, incluso si son ruidosas y de pequeña longitud [19]. 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 [19].

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 [19]. 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 $N=848$. El algoritmo detallado para calcular la ApEn de una señal puede consultarse en [19].

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 [20]. 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 [20]. Para reducir este sesgo, se introdujo la entropía muestral (SampEn, Sample Entropy) [20]. 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 [19]. 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 [20].

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 de una serie temporal hay que seguir el algoritmo propuesto por Richman y Moorman [20].

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 [21]. 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. 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. Además, es un método adecuado para el análisis de señales no estacionarias.

Para calcular el DFA, la serie temporal tiene que dividirse en ventanas no solapadas de igual longitud. Posteriormente, en cada ventana se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados de la serie temporal original y se calcula la variancia de la fluctuación, restando la tendencia lineal local en cada una de las ventanas. Finalmente, se estudia la dependencia de la fluctuación de las tendencias locales $F(k)$ respecto al tamaño de ventana k . En este trabajo, 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 [22] sugieren que la actividad cerebral presenta dos regiones de escalado, con pendientes distintas en cada una de ellas, tras representar $F(k)$ frente a k en una doble escala logarítmica. 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).

Resultados

Se analizaron épocas de actividad espontánea de MEG, de 5 segundos de duración, procedentes de pacientes con DCL y sujetos de control mediante cinco métodos de análisis no lineal: LZC, SSE, ApEn, SampEn y DFA.

Para el cálculo de la LZC se transformaron cada uno de los registros MEG a analizar en una secuencia binaria. Posteriormente, se calcularon el número de subsecuencias dis-

tintas presentes en esta secuencia. Finalmente, el valor anterior se normalizó, 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 ($p < 0.05$).

Para obtener la SSE, se calculó la densidad espectral de potencia de la señal MEG filtrada entre 0.5 y 40 Hz a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. Tras normalizarla con respecto a toda la potencia en el intervalo de frecuencias considerado, la SSE se obtuvo como la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad, en la banda de frecuencias comprendida entre 0.5 y 40 Hz.

En la Figura 2 se detallan los valores medios de SSE de los sujetos de control y los pacientes con DCL para cada canal. La SSE de los sujetos de control fue mayor que la de los enfermos. A la hora de comparar señales, un valor menor de SSE indica que la señal es más regular. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la actividad MEG era más irregular en los sujetos control que en los enfermos. Se obtuvieron valores $p < 0,05$ en 25 canales. Encontrando que las diferencias de regularidad reflejadas por la SSE entre pacientes con DCL y los sujetos control fueron estadísticamente relevantes.

En la Figura 3 mostramos que la ApEn de los registros MEG pertenecientes a los pacientes fue menor que en los sujetos de control. Sin embargo, solo obtuvimos $p < 0,05$ en tres canales. 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 SampEn en los pacientes fue menor que en los sujetos control (Figura 4). Sin embargo, no demostramos diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los canales. Por tanto, a pesar de las teóricas ventajas de la SampEn respecto a la ApEn, la primera no pareció un método adecuado para evaluar el daño cerebral sufrido por los pacientes con DCL.

El DFA permitió detectar y cuantificar las correlaciones de largo alcance en una serie temporal. Para realizar el DFA fue necesario dividir dichos segmentos en ventanas con un determinado número de muestras. Se emplearon ventanas de un tamaño comprendido entre $k=3$ y $k=84$. El límite su-

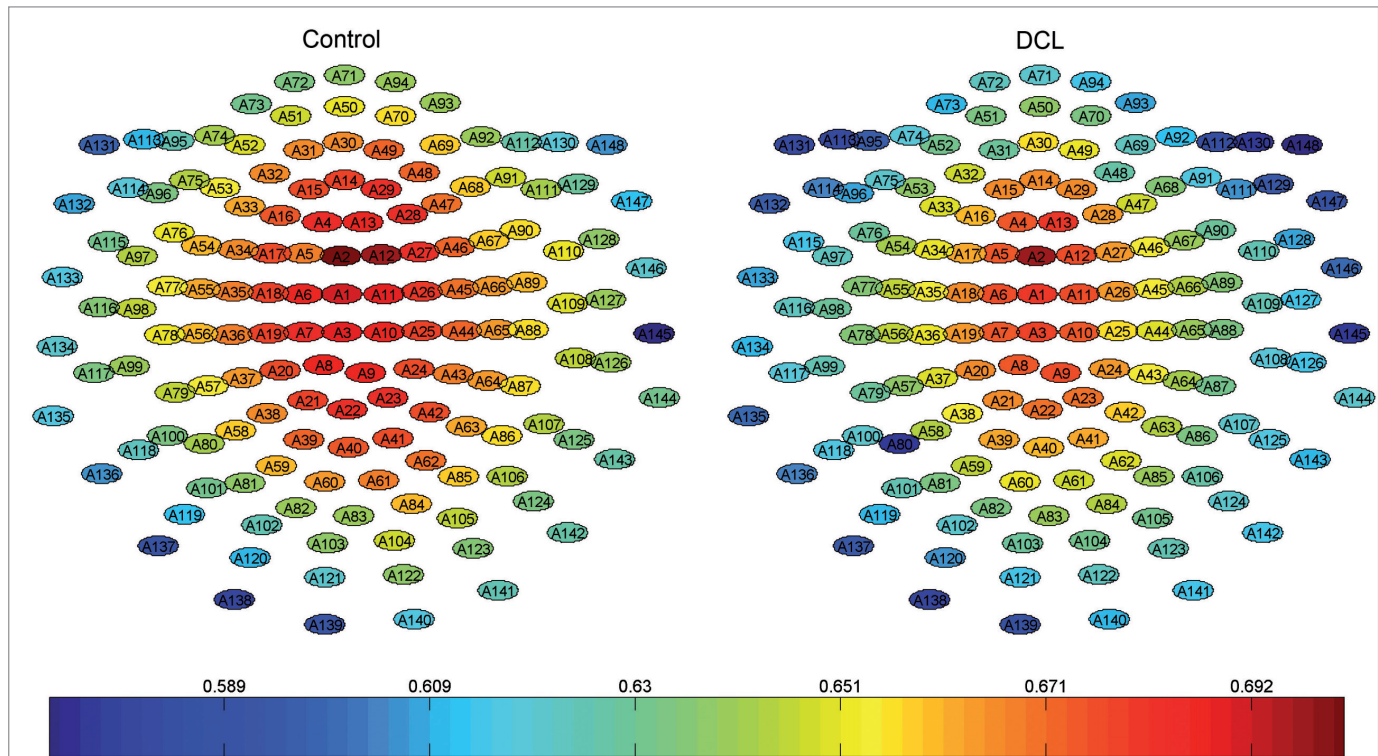


Fig. 1. Valores medios de LZC obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos control.

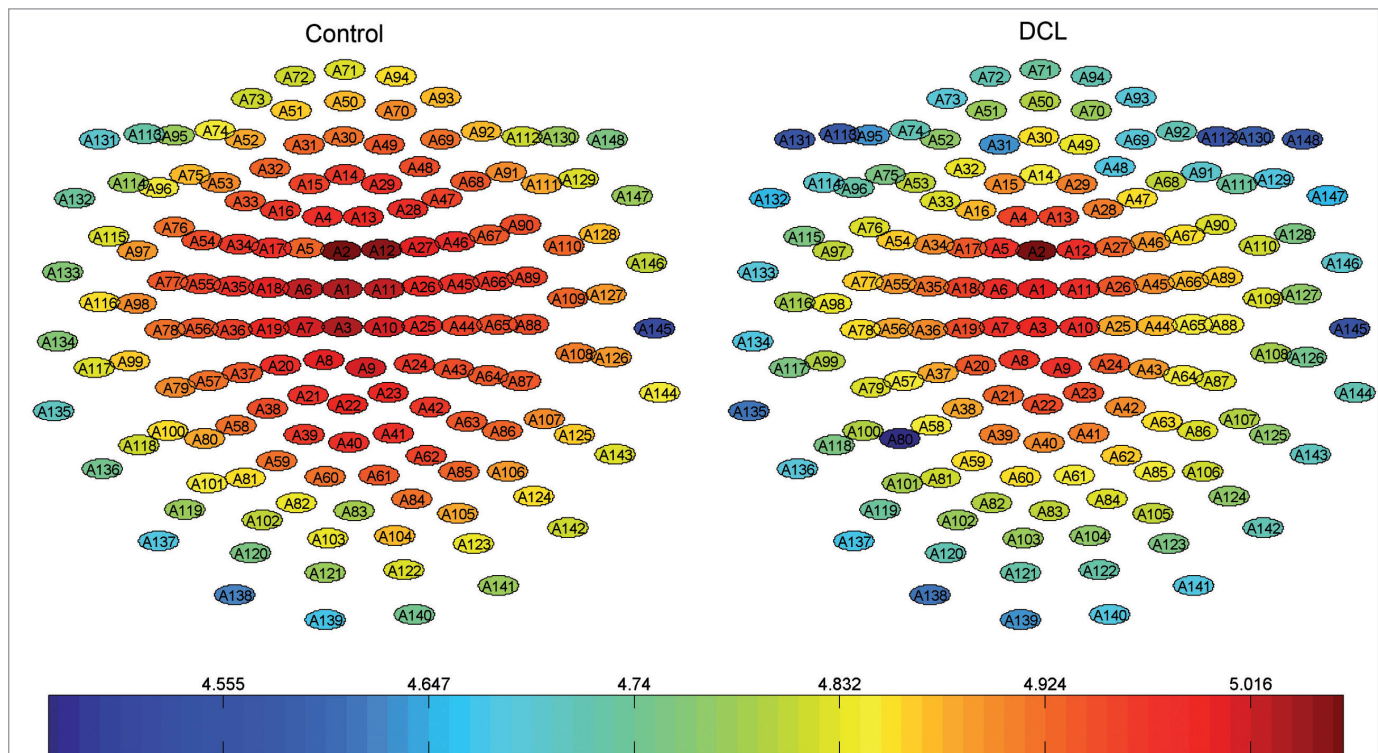


Fig. 2. Valores medios de SSE obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos control.

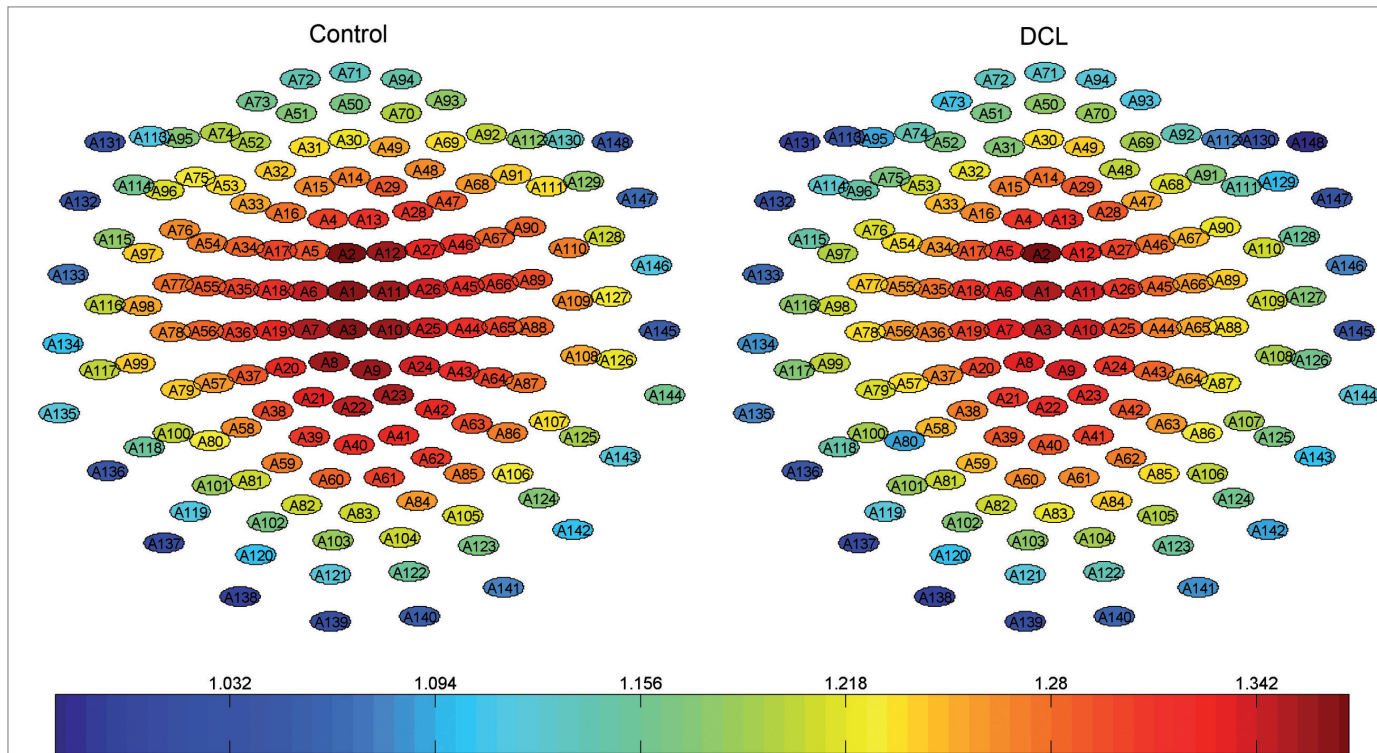


Fig. 3. Valores medios de ApEn obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos control.

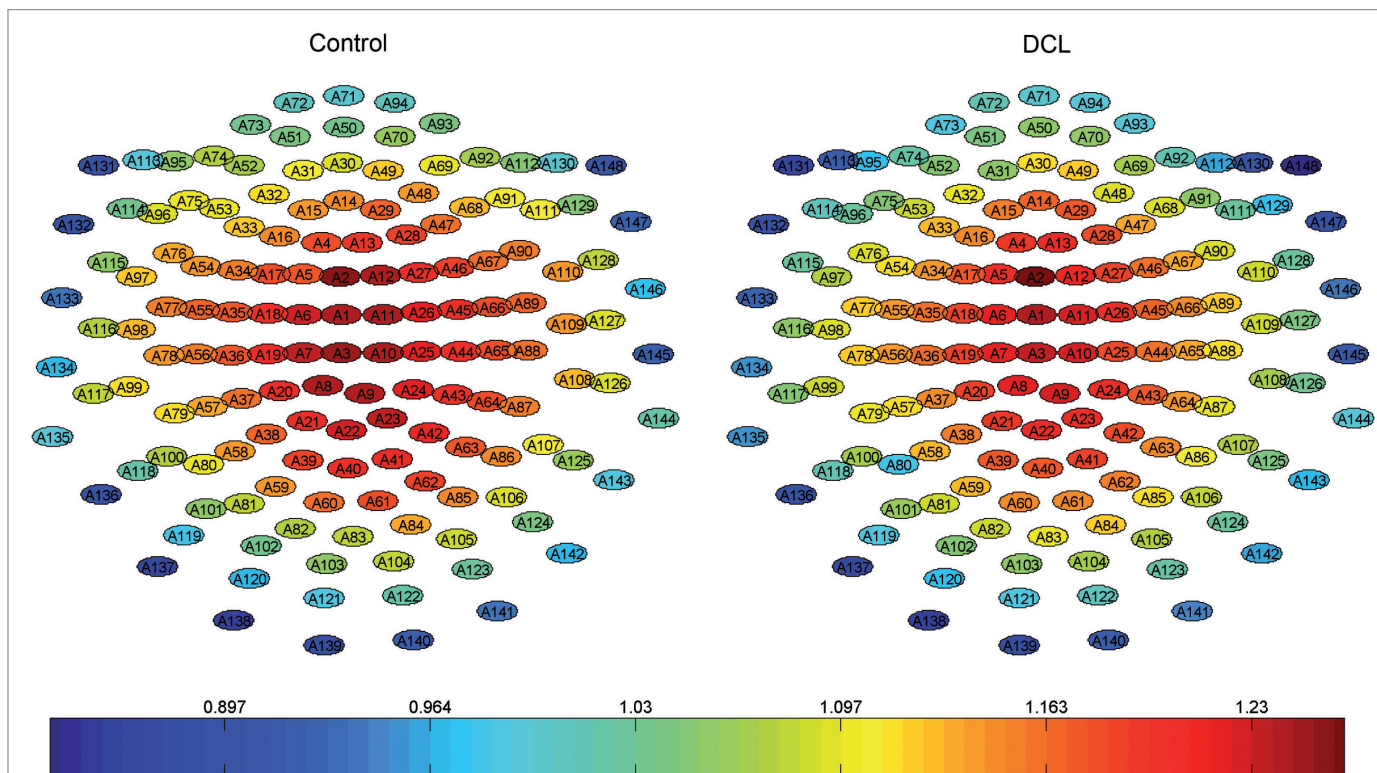


Fig. 4. Valores medios de SampEn obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos control.

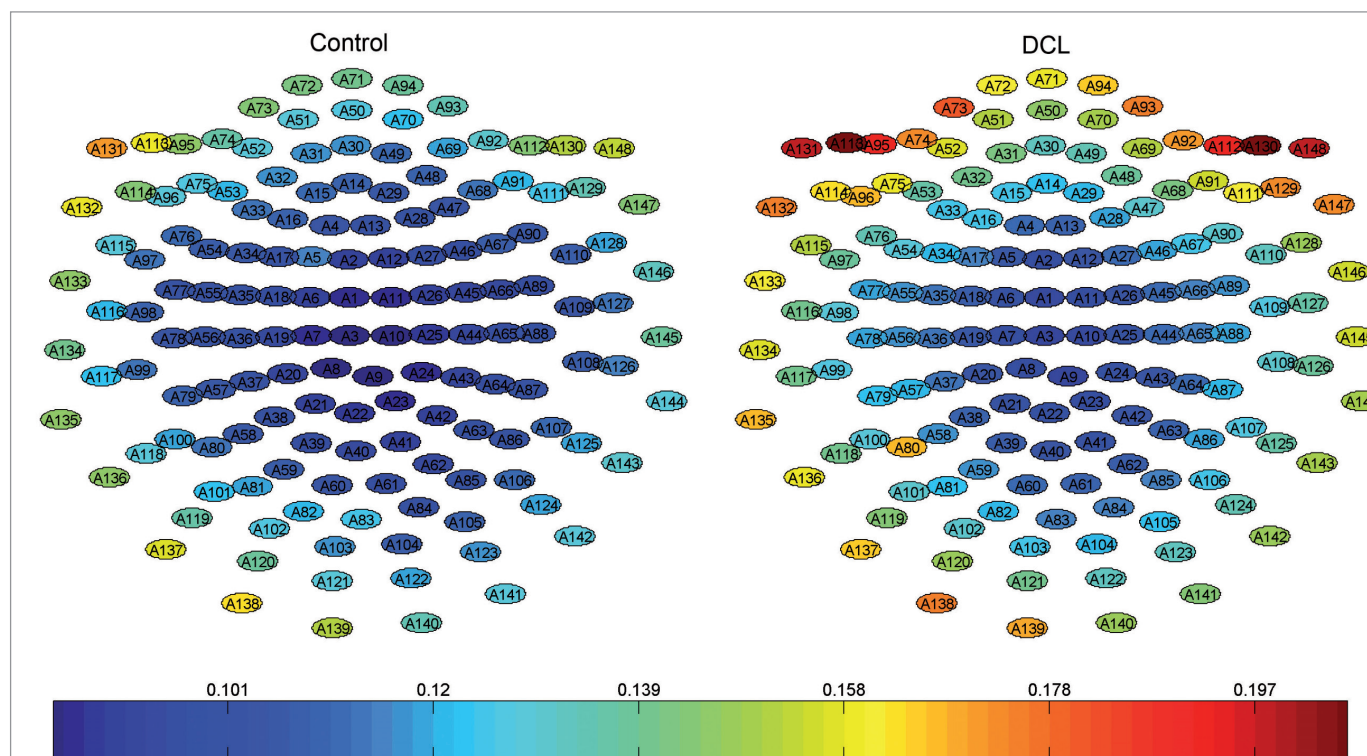


Fig. 5. Valores medios de DFA (exponente en la segunda región de escalado) obtenidos en los pacientes con DCL y en los sujetos control.

Tabla 1. Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC obtenidos con cada uno de los métodos de análisis no lineal

	Umbral óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC
LZC	0,70	66,67%	65,50%	64,29%	0,62
SSE	5,10	83,33%	58,33%	69,05%	0,69
ApEn	1,37	77,78%	54,17%	64,29%	0,57
SampEn	1,27	83,33%	50,00%	64,29%	0,56
DFA	0,15	61,11%	70,83%	66,67%	0,64

perior fue elegido para tener siempre, al menos, 10 fragmentos para realizar el DFA. Los valores de la pendiente en la primera región de escalado ($3 < k < 7$) fueron muy similares en los controles y en los pacientes, mientras que el exponente en la segunda región ($14 < k < 73$) tomó valores mucho más bajos en el grupo de control (Figura 5). No hallamos diferencias significativas entre ambas poblaciones tras analizar el primer exponente. Por el contrario, el segundo fue significativamente menor en el grupo control que en el de pacientes con DCL en 17 canales.

Finalmente, se utilizaron curvas características operativas del receptor (Receiver Operating Characteristic, ROC) para evaluar la capacidad de los diferentes métodos no lineales para discriminar entre pacientes con DCL y sujetos de con-

trol. Para este análisis se utilizaron valores medios, obtenidos promediando los resultados sobre toda la superficie del cuero cabelludo. Los valores más elevados de precisión y área bajo la curva ROC (AROC) se alcanzaron con la SSE: 69,05% y 0,69, respectivamente. Los resultados obtenidos con cada uno de los métodos, incluyendo el valor de umbral óptimo, la sensibilidad, la especificidad, la precisión y el AROC, se detallan en la Tabla 1.

Discusión

Hemos 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, reflejando diferencias significativas entre la activi-



dad MEG de los pacientes con DCL y de los sujetos de control en algún canal.

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 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. Por tanto, nuestros resultados indican que los registros MEG de los pacientes con DCL son menos complejos que los pertenecientes a sujetos de control. La LZC presenta numerosas ventajas sobre los métodos clásicos de complejidad, como la dimensión de correlación (D2) y 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. De hecho, este método solo 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 como señalan otros artículos previos [1][6-9][14][23]. Fernández et al. [14] compararon la actividad MEG espontánea entre controles y pacientes con EA y DCL, demostrando que los pacientes con DCL reflejan valores de LZC intermedios entre sujetos de control y enfermos de Alzheimer.

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. 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 [10]. 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 asocia-

dos con mayor irregularidad de las señales, nuestros resultados sugieren que los registros MEG de los pacientes exhiben un mayor grado de regularidad que los controles. Poza et al. [24] utilizaron la SSE normalizada y encontraron diferencias significativas en todas las regiones, utilizando la edad de los sujetos como covariable. Por el contrario, Abá-solo et al. [25] 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 [19]. 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 [19]. 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 [26]. Pincus [19] 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 ha mostrado diferencias entre las señales EEG de pacientes con EA y de sujetos de control que no pudieron ser detectadas con métodos de análisis espectral [26]. Asimismo, la ApEn puede complementar a las técnicas espectrales en el análisis de registros MEG en la EA [8]. 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: 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 [20], 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 [20]: mayor consistencia, mayor precisión en las estimaciones y un menor coste computacional. A pesar de las ventajas teóricas 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 [26][27].

El DFA permite detectar la existencia de correlaciones de largo alcance, que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura del sistema. Nuestros resultados han permitido confirmar los indicios previos, que apuntaban que existen dos regiones de escalado con diferentes pendientes en los registros cerebrales [22]. 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 [22], en el que solo 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 [28].

Todos los métodos utilizados en nuestro estudio, 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 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. Estos cambios en la actividad MEG pueden interpretarse como una pérdida de la capacidad cognitiva debida al daño cerebral sufrido por los pacientes con DCL. El daño cerebral podría estar asociado a muerte neuronal, a deficiencias generales en los neurotransmisores o a la pérdida de conexiones en redes neuronales por la muerte de células nerviosas [29]. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1490–505.
2. Mattson, MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430:631–9.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303–8.
4. Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol* 2005; 116:2266–301.
5. Hämmäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lousnasmaa OV. Magnetoencephalography. Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993; 65:413–97.
6. Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero, J. Analysis of MEG background activity in Alzheimer's disease using non-linear methods and ANFIS. *Ann Biomed Eng* 2009; 37:586–94.
7. Gómez C, Mediavilla A, Hornero R, Abásolo D, Fernández A. Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients. *Med Eng Phys* 2009; 31:306–13.
8. Hornero R, Escudero J, Fernández A, Poza J, Gómez C. Spectral and nonlinear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55:1658–65.
9. van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, van Dijk BW, Knol DL, Scheltens Ph, et al. A neural complexity measure applied to MEG data in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:1034–40.
10. Gómez C, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, Escudero J. Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto mutual information. *Comput Methods Programs Biomed* 2007; 87:239–47.
11. Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006; 32:1335–44.
12. Gómez C, Stam CJ, Hornero R, Fernández A, Maestú F. Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a MEG study. *Trans Biomed Eng* 2009; 56:1683–90.
13. Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:306–14.
14. Fernández A, Hornero R, Gómez C, Turrero A, Gregorio PG, Matías-Santos J, et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a MEG Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 4:182–9.
15. Osipova D, Rantanen K, Ahveninen J, Ylikoski R, Paola O, Strandberg T, et al. Source estimation of spontaneous MEG



- oscillations in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 2006; 405:57–61.
16. Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, et al. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005; 26:165–71.
 17. Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEE Trans Inf Theory* 1976; 22:75–81.
 18. Powell GE, Percival IC. A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of Hamiltonian systems. *J Phys A* 1979; 12:2053–71.
 19. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991; 88:2297–301.
 20. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:2039–49.
 21. Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E* 1994; 49:1685–9.
 22. Abásolo D, Hornero R, Escudero J, Espino P. A study of the possible usefulness of detrended fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in Alzheimer's disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55:2171–9.
 23. Escudero J, Abásolo D, Hornero R, Espino P, López M. Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy. *Physiol Meas* 2006; 27:1091–106.
 24. Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. *Ann Biomed Eng* 2008; 36:141–52.
 25. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Álvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Meas* 2006; 27:241–53.
 26. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Poza J, Sánchez CI, de la Rosa, R. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:1826–34.
 27. Abásolo D, Escudero J, Hornero R, Gómez C, Espino P. Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer's disease patients. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46:1019–28.
 28. Stam CJ, Montez T, Jones BF, Sombouts SARB, van der Made Y, Pijnenburg YAL. Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:708–15.
 29. Jelles B, Jonkman EJ, van Birgelen JH, Slaets JPJ, Hekster REM, Jonkman EJ, et al. Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to controls. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1159–67.

Conflicto de intereses

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