

Aplicación de la teoría de grafos para la caracterización de la actividad electroencefalográfica en la enfermedad de Alzheimer

J. Poza Crespo¹, M. García Gadañón¹, A. Bachiller Matarranz¹, A. Carreres Rodríguez², E. Rodríguez Manchón¹, R. Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {jespoz,margar}@tel.uva.es, bachillermatarranz@gmail.com, robhor@tel.uva.es

² Servicio de Neurología, Hospital Universitario Pío del Río Hortega, Valladolid, España, acarreresr@saludcastillayleon.es

Resumen

El objetivo fundamental del estudio consistió en analizar las alteraciones que provoca la enfermedad de Alzheimer (EA) en los patrones de conectividad de la actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea. Para ello, se analizó una base de datos formada por 25 sujetos sanos y 32 enfermos con EA. Para cada par de electrodos de los registros EEG, se calculó la distancia euclídea (ED) entre sus espectros de potencia correspondientes, como medida de similitud. En base a la matriz de conexiones obtenida, se generaron los grafos correspondientes y se extrajeron dos parámetros para caracterizar la estructura de la red: el coeficiente de agrupamiento, C_w , y la longitud de camino, L_w . Los resultados revelaron que la EA conlleva una disminución significativa de la conectividad global, en términos de la ED ($p < 0.05$). Asimismo, el análisis de los parámetros de red, indica que los enfermos de Alzheimer obtienen valores significativamente menores de C_w ($p < 0.05$) y mayores de L_w ($p < 0.05$) que los controles. Los resultados obtenidos sugieren que la EA provoca una alteración significativa en la conectividad funcional de la actividad EEG y, como consecuencia, en la estructura de red asociada.

1. Introducción

Una cuestión fundamental en neurociencia cognitiva consiste en entender cómo se llevan a cabo las interacciones funcionales entre las diversas regiones cerebrales y cómo éstas pueden ser medidas y evaluadas. Para responder a la misma, resulta útil asimilar el cerebro a una red compleja y emplear el concepto de conectividad funcional para reflejar las interdependencias lineales o no-lineales entre las señales fisiológicas que reflejan la actividad cerebral [1].

El concepto de conectividad funcional ha resultado muy importante para estudiar los mecanismos cerebrales subyacentes en la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia más común en los países occidentales [2]. La EA se caracteriza por un deterioro progresivo de la función neuronal, que empieza en el hipocampo, se extiende progresivamente a las cortezas temporal y parietal, y finalmente afecta a la mayoría de las regiones de la corteza cerebral [3]. La actividad electroencefalográfica (EEG) y magnetoencefalográfica (MEG) se ven modificadas conforme la EA va afectando a la corteza cerebral [4]. Por lo tanto, su análisis resulta útil para entender las alteraciones que provoca la

demencia en la función cerebral. En este sentido, diversos estudios EEG y MEG, que han aplicado medidas de sincronización lineales y no-lineales, sugieren que la EA es un síndrome de desconexión [5], [6]. En los últimos años, la teoría de grafos se ha introducido para estudiar la compleja organización del cerebro [7]. Su aplicación al estudio de la EA ha revelado que se producen cambios estructurales en la topología de red, que provocan un funcionamiento menos eficiente [1], [8]–[10].

En este trabajo se han investigado los patrones de conectividad funcional mediante medidas de desequilibrio estadístico, aplicadas sobre los espectros de potencia de la actividad EEG en los diferentes sensores de registro. Éstas medidas proporcionan una nueva descripción de las interacciones entre las regiones cerebrales. Asimismo, se ha analizado la estructura de la red de conexiones generada mediante un análisis de grafos. De esta manera, se han abordado las siguientes cuestiones: (i) ¿es capaz de reflejar una medida de desequilibrio estadístico la reducción en la conectividad funcional de la actividad EEG asociada a la EA?; (ii) ¿es posible describir mediante un análisis de grafos las alteraciones que la EA provoca en la topología a gran escala de la redes neuronales?; (iii) ¿los cambios en la estructura de red de los enfermos de Alzheimer reflejan el deterioro que la enfermedad provoca en el procesamiento de la información?

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y registros EEG

En el estudio participaron 57 sujetos. De ellos, 32 eran pacientes diagnosticados de EA probable (10 hombres y 22 mujeres, edad = 79.5 ± 6.5 años, media \pm desviación estándar DE) y 25 sujetos sanos de edad avanzada (9 hombres y 16 mujeres, edad = 76.0 ± 7.4 años). El déficit cognitivo de los sujetos analizados se evaluó con el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Los enfermos con EA alcanzaron una puntuación media de 18.2 ± 6.7 y los controles 28.8 ± 1.5 . No se hallaron diferencias significativas en la edad media o en el género de los grupos ($p > 0.05$, test U Mann-Whitney). Todos los controles y los cuidadores de los enfermos dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético del centro.

Se registraron 5 minutos de actividad EEG espontánea de los 57 sujetos, con un electroencefalógrafo digital XLTEK® (Natus Medical), situado en el Hospital Universitario “Pío del Río Horta”. Los registros se adquirieron de 19 electrodos (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6), con una frecuencia de muestreo de 200 Hz, mientras los sujetos estaban relajados, despiertos y con los ojos cerrados. Cada registro se procesó con un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica y se seleccionaron mediante análisis visual una media de 26.4 ± 8.5 segmentos de 5 s libres de artefactos por canal y sujeto. Antes de realizar los análisis espectrales, cada señal MEG se procesó con un filtro *software* entre 1 y 40 Hz.

2.2. Medida de desequilibrio

Con el objetivo de cuantificar las diferencias en el contenido espectral entre los electrodos, en el presente trabajo se utilizó una medida de desequilibrio estadístico, la distancia euclídea (*ED*, *Euclidean Distance*). Ha sido utilizada típicamente en el análisis de señales electromagnéticas cerebrales para cuantificar la irregularidad de los registros [11], [12]. No obstante, la *ED* se define como la distancia en el espacio de probabilidad entre dos distribuciones dadas [13]. Por lo tanto, la *ED* también es útil para cuantificar los cambios que se producen en el contenido espectral. En este sentido, puede ser empleada para cuantificar la distancia entre dos espectros de potencia. Para ello, se calculó la densidad espectral de potencia normalizada (*PSDn*, *Normalized Power Spectral Density*) de cada señal EEG de 5 s (1000 muestras). A partir de la misma se define la *ED* entre los sensores *i* y *j* como [13],

$$ED_{ij} = \sqrt{\sum_{f=f_1}^{f_2} [PSD_n^i(f) - PSD_n^j(f)]^2}, \quad (1)$$

donde $PSD_n^i(f)$ y $PSD_n^j(f)$ denotan las densidades espectrales de potencia para los sensores *i* y *j*, respectivamente; mientras que f_1 y f_2 son las frecuencias de corte del filtro, 1 y 40 Hz.

2.3. Teoría de grafos

Las redes se pueden representar mediante grafos, formados por un conjunto de nodos, o vértices, y las correspondientes conexiones entre ellos [14]. A cada conexión se le puede asignar un peso, en función de la importancia o la magnitud de la relación entre los nodos. Para definir los pesos entre las conexiones, se puede estimar la relación entre las señales registradas en los diferentes electrodos. En este trabajo, dado que la *ED_{ij}* representa la distancia estadística entre el contenido espectral de los electrodos *i* y *j*, para calcular la magnitud de la conexión se utilizan los pesos w_{ij} ,

$$w_{ij} = 1 - ED_{ij}. \quad (2)$$

De esta manera, se puede definir una red de $N = 19$ nodos (que coinciden con los 19 canales EEG) y con pesos entre nodos fijados por los coeficientes w_{ij} . La red se puede caracterizar mediante diversos parámetros, si bien dos

fundamentales son el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino [7].

El coeficiente de agrupamiento C_i de un nodo *i* representa la probabilidad de que otros nodos *j*, que están conectados a él, estarán conectados a su vez entre sí. Conviene destacar que es necesario que exista simetría ($w_{ij} = w_{ji}$) y que $0 \leq w_{ij} \leq 1$ [1], lo cual no es un problema en el caso de la *ED*. De esta manera, el coeficiente de agrupamiento para el nodo *i* se define como,

$$C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i} w_{ik} \cdot w_{il} \cdot w_{kl}}{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i} w_{ik} \cdot w_{il}}. \quad (3)$$

Como se aprecia en la ecuación (3), los términos con $k=i$, $l=i$ o $k=l$ no se consideran. Para nodos aislados (i.e., vértices que no tienen ninguna conexión), todos los pesos w_{ij} desaparecerían y el coeficiente de agrupamiento se definiría como $C_i = 0$ [1]. Finalmente, el coeficiente de agrupamiento promedio para toda la red se define como,

$$C_W = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N C_i. \quad (4)$$

El otro parámetro fundamental para caracterizar un grafo es la longitud de camino promedio, que indica el número promedio de conexiones del camino más corto entre pares de nodos. La longitud de una conexión se define como el inverso del peso de la conexión: $L_{ij} = 1/w_{ij}$ si $w_{ij} \neq 0$, y $L_{ij} = +\infty$ si $w_{ij} = 0$. La longitud de camino entre dos nodos se define entonces como la suma de las longitudes de las conexiones del mismo. El camino más corto l_{ij} entre dos nodos *i* y *j* es el camino entre *i* y *j* con la mínima longitud [1]. La longitud de camino promedio para toda la red se calcula como,

$$L_W = \frac{1}{\frac{1}{N \cdot (N-1)} \cdot \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{L_{ij}}}. \quad (5)$$

A diferencia de C_W , que se ha calculado mediante la media aritmética, L_W se ha estimado mediante la media armónica, de manera que se puedan considerar longitudes de camino infinitas entre nodos desconectados (i.e., $1/\infty \rightarrow 0$) [1].

Conviene destacar que los valores de C_W y L_W dependen de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también del tamaño de la misma. Para obtener parámetros que son independientes del tamaño de la red, se calcularon el coeficiente de agrupamiento medio $\hat{C}_W = C_W / \langle C_W^{(subrogado)} \rangle$ y la longitud de camino media $\hat{L}_W = L_W / \langle L_W^{(subrogado)} \rangle$, donde $\langle C_W^{(subrogado)} \rangle$ y $\langle L_W^{(subrogado)} \rangle$ denotan el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino promediados para un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas, que fueron derivadas de las redes originales reordenando de manera aleatoria las conexiones entre los nodos [1]. Los pasos llevados a cabo en el análisis de grafos realizado sobre las señales EEG se ilustran esquemáticamente en la Figura 1.

Todos los cálculos fueron realizados con el *software* Matlab® (versión 7.8.0; Mathworks, Natick, MA).

2.4. Análisis estadístico

Inicialmente, se estudió la distribución de los datos. Tras el análisis descriptivo, se observó que los datos eran normales y homocedásticos. A continuación, se analizó la significación estadística mediante un análisis ANOVA univariante ($\alpha = 0.05$).

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el *software* PASW (versión 18.0.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

3. Resultados y Discusión

A partir de la definición de *ED* indicada en el Apartado 2.2 se calcularon los grafos de cada época libre de artefactos para cada sujeto. La Figura 2 muestra los grafos promedio para los controles y los enfermos de Alzheimer. Los valores promedio de *ED* son significativamente menores ($F=5.371, p=0.0242$) para los controles (0.095 ± 0.010 , media \pm DE) que para los enfermos de Alzheimer (0.103 ± 0.013 , media \pm DE). Estos resultados indican que existe una menor distancia entre la PSDn de los electrodos en el grupo de control y, por lo tanto, sugieren que existe una mayor conectividad. Este hallazgo coincide con lo obtenido en trabajos previos que han indicado una reducción de la conectividad en los registros EEG y MEG de enfermos de Alzheimer [1], [10]. Conviene destacar que los cambios que provoca la EA en la conectividad funcional dependen de la región cerebral analizada, lo cual indica que se producirá una alteración heterogénea de la estructura de la red global [1]. Ciertamente, en el estudio desarrollado se ha analizado la conectividad de manera global, si bien un análisis visual de la Figura 2 indica diferencias entre los dos grupos, fundamentalmente en la zona anterior de la cabeza.

A partir de cada grafo se calcularon C_W y L_W . Estos parámetros se promediaron para cada sujeto y se evaluó la significación estadística mediante un análisis ANOVA univariante. La Tabla 1 resume los valores medios del coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino,

junto con los resultados del análisis estadístico. Los controles obtuvieron valores significativamente mayores de C_W ($F=5.866, p=0.0188$) y \hat{C}_W ($F=11.78, p=0.0011$) que los enfermos de Alzheimer. Por otro lado, los enfermos mostraron valores mayores de L_W ($F=5.515, p=0.0225$) y de \hat{L}_W ($F=6.875, p=0.0113$). Los cambios observados en C_W y L_W pueden verse influidos por los cambios en la *ED*. Un valor elevado de la *ED* hará que disminuya C_W y que aumente L_W , independientemente de los cambios en la estructura de la red. Por lo tanto, los parámetros extraídos probablemente se vean afectados por el menor nivel de conectividad de los enfermos de Alzheimer [1], [5], [6], [10]. Por el contrario, los parámetros normalizados, \hat{C}_W y \hat{L}_W , tienen en cuenta las diferencias de conectividad entre los grupos. Por lo tanto, reflejan de manera más precisa los cambios que la EA provoca en la estructura de la red.

Conviene destacar que las redes con una alta regularidad están fuertemente agrupadas y tienen longitudes de camino largas. Por el contrario, redes con un alto grado de desorden están escasamente agrupadas y las longitudes de camino son cortas. Ambos tipos de redes no son buenos candidatos para describir lo que ocurre en sistemas reales, tales como el cerebro humano. De esta manera, Watts y Strogatz [15] sugirieron un nuevo tipo de redes, denominadas “*small-world networks*”, que tienen simultáneamente coeficientes de agrupamiento grandes y longitudes de camino pequeñas. Es de notar que este tipo de redes son óptimas, en el sentido de que permiten un procesamiento eficiente de la información con un número mínimo de conexiones [7]. Los resultados obtenidos sugieren que la EA provoca una alteración en la conectividad funcional de la actividad EEG, de manera que la red neuronal deja progresivamente de comportarse como una “*small-world network*”. Diferentes estudios EEG y MEG, que utilizan diversos parámetros para cuantificar la conectividad funcional del cerebro, apoyan esta hipótesis [1], [8]–[10].

Respecto a las limitaciones del estudio, sería interesante

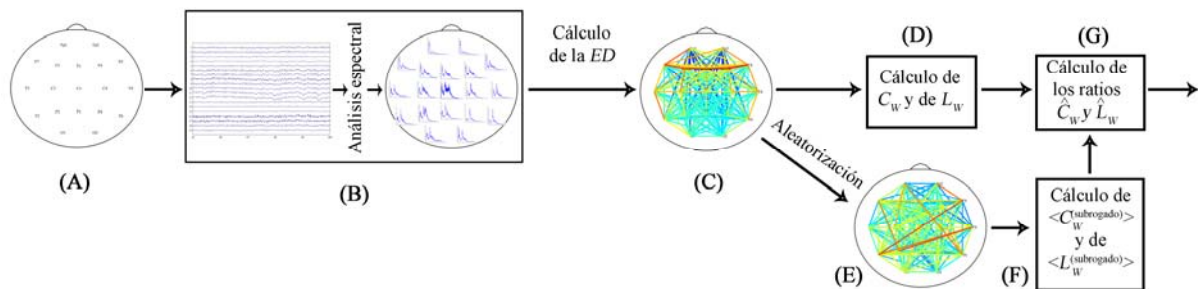


Figura 1. Esquema con los pasos fundamentales del análisis de grafos realizado sobre los registros EEG. Para cada uno de los sensores indicados en (A) se realizó el registro de la actividad EEG. Las señales EEG se filtraron, se organizaron en épocas de 5 s y se realizó el cálculo de la densidad espectral de potencia normalizada para cada canal, como aparece en (B). A partir de ellas, se calculó la *ED* entre cada par de sensores y se derivaron los pesos de conexión del grafo, como se muestra en (C). De cada grafo se calculó el coeficiente de clustering C_W y la longitud mínima de camino L_W en (D). Asimismo, de cada grafo se derivó un conjunto de grafos, reordenando aleatoriamente los pesos de conexión, como se indica en (E). Se calcularon C_W y L_W para cada grafo aleatorio y se promediaron para el conjunto, dando lugar a $\langle C_W^{(\text{subrogado})} \rangle$ y $\langle L_W^{(\text{subrogado})} \rangle$ en (F). Finalmente, se calculan los ratios \hat{C}_W y \hat{L}_W en (G).

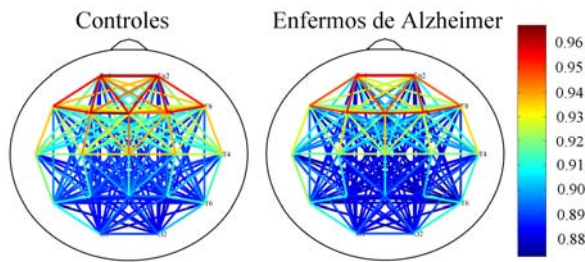


Figura 2. Grafo promedio para cada uno de los grupos: sujetos de control y enfermos de Alzheimer

utilizar otras medidas de desequilibrio que ofrecieran una descripción alternativa de la conectividad a la que se utiliza en este trabajo. Asimismo, convendría realizar un análisis detallado por regiones y por bandas de frecuencia, con el fin de estudiar detalladamente los patrones de conectividad. Por último, sería interesante llevar a cabo un análisis sobre las fuentes generadoras de la actividad EEG estudiada, para relacionar de manera precisa las regiones del cerebro con los patrones de conectividad observados.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe la aplicación del análisis de grafos para caracterizar la actividad EEG espontánea en la EA. Los resultados sugieren que esta demencia está asociada con una disminución global de la conectividad, en términos de la *ED*. Asimismo, el análisis de grafos sugiere que la EA conlleva un deterioro del funcionamiento de la red neuronal.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos de investigación: TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER; “Proyecto Cero 2011 on Ageing” de la Fundación General CSIC, Obra Social La Caixa y CSIC; y VA111A11-2 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

Referencias

- [1] Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JPA, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, vol 132, 2009, pp 213-24.
- [2] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, vol 368, 2006, pp 387-403.
- [3] Cummings JL. Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, vol 351, 2004, pp 56-67.
- [4] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews. Neurology*, vol 7, 2011, 137-52.
- [5] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 115, 2004, pp 1490-505.
- [6] Stam CJ. Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders.

Parámetro	Controles	Enfermos de Alzheimer	p-valor
	Media ± DE	Media ± DE	
C_W	0.9045 ± 0.0098	0.8953 ± 0.0132	0.0188
\hat{C}_W	0.9952 ± 0.0006	0.9946 ± 0.0009	0.0011
L_W	1.1063 ± 0.0124	1.1176 ± 0.0165	0.0225
\hat{L}_W	1.0055 ± 0.0007	1.0061 ± 0.0009	0.0113

Tabla 1. Valores promedio del coeficiente de agrupamiento y de la longitud de camino, junto con los resultados del análisis estadístico, para los enfermos de Alzheimer y los sujetos de control

Journal of Neurological Sciences, vol 289, 2010, pp 128-34.

- [7] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews. Neuroscience*, vol 10, 2009, pp 186-98.
- [8] de Haan W, Pijnenburg YAL, Strijers RLM, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, Stam CJ. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neuroscience*, vol 10, 2009, p 101.
- [9] de Haan W, van der Flier WM, Koene T, Smits LL, Scheltens P, Stam CJ. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, vol 59, 2012, pp 3085-93.
- [10] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens Ph. Small-World networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, vol 17, 2007, 92-9.
- [11] Bachiller A, Poza J, Carreres A, Jimeno N, Hornero R. Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales. *Actas del XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2011)*, Cáceres, 2011, pp 115-8.
- [12] Bruña R, Poza J, Gómez C, Fernández A, García M, Hornero R. Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures. *Journal of Neural Engineering*, vol 9, 2012, p 036007.
- [13] López-Ruiz R, Mancini HL, Calbet X. A statistical measure of complexity. *Physics Letters A*, vol 209, 1995, pp 321-6.
- [14] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang D-U. Complex networks: structure and dynamics. *Physics Reports*, vol 424, 2006, pp 175-308.
- [15] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, vol 393, 1998, pp 440-2.