

# Direccionalidad del Flujo de Información de la Actividad Electroencefalográfica en la Enfermedad de Alzheimer

J. Poza<sup>1</sup>, C. Gómez<sup>1</sup>, A. Bachiller<sup>1</sup>, P. Núñez<sup>1</sup>, J. Gómez-Pilar<sup>1</sup>, M. García<sup>1</sup>, M.A. Tola-Arribas<sup>2</sup>, M. Cano<sup>3</sup>, R. Hornero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {jespoz,cargom,margar,robhor}@tel.uva.es, alejandro.bachiller@uva.es, {pablo.nunez,javier.gomez}@gib.tel.uva.es

<sup>2</sup> Departamento de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, mtola.nrl@gmail.com

<sup>3</sup> Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España, mcanopo@saludcastillayleon.es

## Resumen

*El objetivo fundamental del estudio consistió en analizar cómo evoluciona la direccionalidad del acoplamiento funcional de la actividad neuronal conforme avanza la demencia debida a enfermedad de Alzheimer (EA). Se analizó una base de datos de registros electroencefalográficos (EEG) en estado basal de 19 controles sanos, 23 enfermos de Alzheimer con demencia leve y 17 enfermos de Alzheimer con demencia moderada. La dirección del flujo de información del acoplamiento funcional del EEG se estimó mediante la “directed transfer function” (DTF). Los resultados obtenidos sugieren que existe un patrón predominante de direccionalidad “parietal→frontal” en el flujo de información de la actividad EEG. Sin embargo, esta direccionalidad se ve progresivamente reducida conforme avanza la EA, fundamentalmente en las bandas alfa y beta.*

## 1. Introducción

Diversos estudios han mostrado que la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) modifica la actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea. Al comparar con sujetos sanos de edad avanzada, se ha observado de manera extensiva un aumento de los ritmos de baja frecuencia (delta y zeta) y un decremento de los de alta frecuencia (alfa y/o beta) [1]. Asimismo, diferentes medidas de conectividad lineal y no lineal han mostrado que los enfermos de Alzheimer se caracterizan por unos patrones de acoplamiento anormales [2]. Sin embargo, las medidas de conectividad utilizadas habitualmente no son capaces de reflejar la dirección del flujo de información que recoge el acoplamiento funcional de los diferentes ritmos EEG entre pares de electrodos. Este es un aspecto importante, ya que algunos estudios han sugerido que el envejecimiento patológico podría provocar una reducción de flujo de información de la actividad EEG en la dirección “parietal→frontal” [3, 4].

En este estudio, se ha estudiado cómo evolucionan los patrones de direccionalidad fronto-parietales de la conectividad funcional del EEG en diferentes fases de la EA. Para ello, se ha empleado una medida de conectividad efectiva: *directed transfer function* (DTF), que ha demostrado su utilidad para modelar la direccionalidad del flujo de información de los diferentes ritmos EEG [5].

## 2. Sujetos y adquisición de las señales

### 2.1. Participantes

La población bajo estudio estuvo formada por sujetos sanos y enfermos de Alzheimer. Sus características socio-demográficas y clínicas se resumen en la Tabla 1.

Los pacientes con demencia debida a EA fueron diagnosticados según los criterios clínicos de la NIA-AA (*National Institute on Aging and Alzheimer’s Association*) [6]. Los enfermos se dividieron en dos subpoblaciones según el grado de deterioro cognitivo, indicado por la puntuación en la prueba MMSE (*Mini-Mental State Examination*): (i) enfermos con demencia debida a EA leve, EA-l (MMSE entre 20 y 26 puntos), y (ii) enfermos con demencia debida a EA moderada, EA-m (MMSE entre 10 y 19 puntos). En el caso de los controles, C, estos se reclutaron entre personas de edad avanzada sin deterioro cognitivo y trastornos neurológicos o psiquiátricos previos.

Los participantes y los cuidadores de los enfermos fueron informados sobre los objetivos del estudio y el protocolo del mismo. Todos ellos dieron consentimiento por escrito para participar en el estudio. El Comité Ético del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid (España) aprobó el protocolo del estudio, que fue diseñado según las consideraciones éticas de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

### 2.2. Registros EEG

Las señales EEG fueron registradas mediante un sistema EEG de 19 canales (XLTEK®, Natus Medical), situado en el Departamento de Neurofisiología Clínica del HURH. Concretamente, se registraron los canales: F<sub>p1</sub>, F<sub>p2</sub>, F<sub>z</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, C<sub>z</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, O<sub>1</sub> y O<sub>2</sub>, según las especificaciones del sistema internacional 10-20. Se empleó una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Los registros EEG se realizaron con los ojos cerrados y en reposo. Para prevenir episodios de somnolencia, se monitorizó la actividad EEG durante el registro.

Siguiendo el protocolo anterior, se adquirieron 5 minutos de actividad EEG espontánea de cada sujeto. Para cada

	C	EA-l	EA-m
Sujetos	19	23	17
Edad (años)	77.0 ± 3.9	79.5 ± 5.9	80.2 ± 5.9
Género (H:M)	9:10	11:12	6:11
Educación (A:B:C)	1:7:11	6:9:8	8:6:3
CRC	9.9 ± 4.6	8.6 ± 5.5	5.5 ± 4.8
MMSE	28.6 ± 1.3	22.6 ± 1.8	15.8 ± 2.5
IAF	9.9 ± 0.7	8.9 ± 1.1	8.6 ± 1.2

**Tabla 1.** Valores medios ( $\pm$ desviación estándar, DE) de los datos sociodemográficos y clínicos de las poblaciones incluidas en el estudio (C: controles; EA-l: EA leve; EA-m: EA moderada). H: hombres. M: mujeres. A: sin estudios. B: estudios primarios. C: estudios secundarios o superiores. CRC: cuestionario de reserva cognitiva. MMSE: Mini-Mental State Examination. IAF: individual alpha frequency.

registro se aplicó un protocolo de eliminación de artefactos basado en tres pasos: (i) eliminación de la componente de 50 Hz mediante un filtro de ranura y filtrado paso-banda entre 1 y 40 Hz mediante un filtro de ventana de Hamming; (ii) segmentación en épocas EEG de 5 s; y (iii) eliminación de épocas EEG contaminadas por artefactos mediante inspección visual. Para evitar la posible influencia en los resultados del diferente número de épocas libres de artefactos, se seleccionaron las 12 primeras de cada sujeto.

### 3. Métodos

#### 3.1. Análisis espectral

En un primer paso, se realizó un análisis espectral de los registros EEG para analizar si se observaba una lentificación de la actividad neuronal. Para ello, se calculó la densidad espectral de potencia de las épocas EEG libres de artefactos, re-referenciadas a una referencia común [3]. La densidad espectral de potencia se estimó a partir de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación y se normalizó dividiendo por la potencia total en la banda de frecuencia considerada. A partir de la DEP normalizada se calculó la potencia relativa en 7 bandas de interés: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa 1 (8-10 Hz), alfa 2 (10-12 Hz), beta 1 (13-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) y gamma (30-40 Hz) [3].

Asimismo, se estimó la frecuencia alfa individual (IAF, *individual alpha frequency*), definida como la frecuencia asociada con el máximo de la densidad espectral de potencia en el rango alfa extendido [7]. Los valores de la IAF para cada grupo aparecen en la Tabla 1. Como se puede ver suelen estar en el rango de la banda alfa 1 y permiten ilustrar el progresivo desplazamiento hacia frecuencias bajas que sufre el pico de la densidad espectral en la banda alfa conforme avanza la EA.

#### 3.2. Directed Transfer Function

Antes de calcular la DTF, los registros EEG se normalizaron restando la media y dividiendo por la varianza, según las reglas estandarizadas de Kaminski y

Blinowska [5]. Un paso fundamental a la hora de calcular la DTF consiste en calcular el modelo multivariante autoregresivo (Mvar) [5]. En este estudio, como datos de entrada del modelo Mvar se utilizaron los registros EEG de 9 canales ( $F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4, P_3, P_z$  y  $P_4$ ), siguiendo la metodología establecida por Vecchio y Babiloni [4]. El modelo generado se empleó para estimar la dirección del flujo de información en los diferentes ritmos del EEG entre las regiones frontal y parietal ( $F_3-P_3, F_z-P_z, F_4-P_4$ ), así como entre los dos hemisferios ( $F_3-F_4, C_3-C_4, P_3-P_4$ ). De manera general, los coeficientes del modelo Mvar se pueden interpretar como la influencia causal de la señal registrada del electrodo  $i$  en la señal registrada del electrodo  $j$ , o del flujo de información entre los electrodos  $i$  y  $j$  [3, 4, 8]. En este estudio, el orden del modelo Mvar se estableció en 7, según la estimación proporcionada por el criterio de Akaike y las recomendaciones de estudios previos [3, 4]. Este valor ha demostrado ser válido para caracterizar los ritmos EEG tanto a baja como a alta frecuencia [3, 4].

La DTF se estimó a partir del modelo Mvar estimado [5],

$$DTF_{j \rightarrow i}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^L |H_{im}(f)|^2}, \quad (1)$$

donde  $H_{ij}(f)$  representa la función de transferencia del modelo Mvar entre los canales  $i$  y  $j$ , y  $L$  es el número de electrodos. La DTF describe la influencia causal del canal  $j$  en el canal  $i$  a la frecuencia  $f$ . La ecuación (1) define una versión normalizada de la DTF, que toma valores entre 0 y 1, dando lugar a un ratio entre el flujo de entrada desde el canal  $j$  al canal  $i$  y todos los flujos de entrada al canal  $i$ . Una diferencia sustancial entre  $DTF_{j \rightarrow i}^2(f)$  y  $DTF_{i \rightarrow j}^2(f)$  sugeriría un flujo de información asimétrico del electrodo  $i$  al electrodo  $j$ , permitiendo establecer la direccionalidad del flujo de información entre los dos canales [3, 4].

Para simplificar la visualización y el análisis estadístico de los resultados, la dirección de flujo de información anterior-posterior ( $\Delta DTF$  anterior-posterior) se calculó como la diferencia entre los valores de DTF “parietal  $\rightarrow$  frontal” menos los valores de DTF “frontal  $\rightarrow$  parietal” [3, 4]. Valores positivos de  $\Delta DTF$  anterior-posterior indican una prevalencia de la dirección “parietal  $\rightarrow$  frontal” de flujo de información respecto a la dirección “frontal  $\rightarrow$  parietal”. De manera similar, se calculó la dirección de flujo de información inter-hemisférica ( $\Delta DTF$  inter-hemisférica).

#### 3.3. Análisis estadísticos

En un primer paso, se exploraron los valores de potencia relativa (promediada para los electrodos considerados en el análisis de direccionalidad:  $F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4, P_3, P_z, P_4$ ),  $\Delta DTF$  anterior-posterior (promediada para los acoplamientos:  $F_3-P_3, F_z-P_z, F_4-P_4$ ) y  $\Delta DTF$  inter-hemisférica (promediada para los acoplamientos:  $F_3-F_4, C_3-C_4, P_3-P_4$ ), para verificar que se ajustaban a una distribución gaussiana. En el caso de los valores de potencia relativa se aplicó una transformación logarítmica para obtener una distribución normal de los datos. A continuación, para cada uno de ellos se realizó un análisis ANOVA de medidas repetidas con el factor inter-grupo

‘grupo’ (C, EA-I y EA-m) y el factor intra-grupo ‘banda’ (delta, zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2, gamma). Se empleó la prueba de Mauchly para evaluar la hipótesis de esfericidad. Los grados de libertad se ajustaron mediante la corrección épsilon de Huynh-Feldt. La edad, el género, el nivel de educación, la reserva cognitiva y la IAF se incluyeron como covariables del modelo.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Lentificación de la actividad EEG

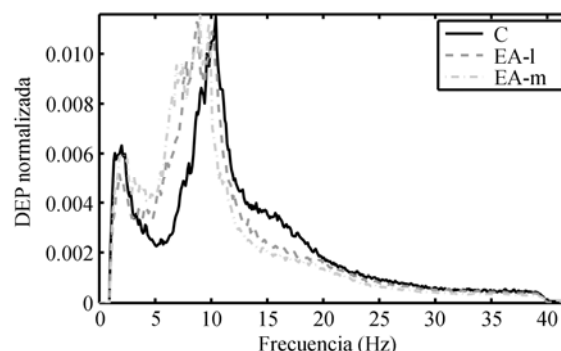
La Figura 1 muestra la densidad espectral de potencia promediada en los canales considerados ( $F_3$ ,  $F_z$ ,  $F_4$ ,  $C_3$ ,  $C_z$ ,  $C_4$ ,  $P_3$ ,  $P_z$ ,  $P_4$ ) para los tres grupos analizados. En ella se puede observar un desplazamiento progresivo de la potencia de la actividad EEG hacia frecuencias bajas conforme avanza la EA. El análisis ANOVA apoya la idea anterior, ya que reveló una interacción significativa entre los factores ‘grupo’ y ‘banda’ ( $F(7.223,306)=2.110$ ,  $p=0.043$ ). Los análisis post hoc indicaron que los valores de potencia relativa se ajustaban al patrón AD-m>AD-I (delta,  $p=0.032$ ), C>AD-m (zeta,  $p=0.002$ ; beta 1,  $p=0.004$ ), y C>AD-I (zeta,  $p=0.002$ ; beta 1,  $p=0.011$ ). Estos resultados corroboran la progresiva lentificación de la actividad oscilatoria espontánea que se asocia con la evolución de la EA [1, 7].

### 4.2. Direccionalidad de la conectividad funcional de la actividad EEG

La Figura 2 ilustra los valores medios de  $\Delta DTF$  anterior-posterior para cada banda de frecuencia, obtenidos tras promediar los valores de  $\Delta DTF$  para los acoplamientos  $F_3$ - $P_3$ ,  $F_z$ - $P_z$ ,  $F_4$ - $P_4$ . De manera general, los sujetos de control mostraron los mayores valores de  $\Delta DTF$  anterior-posterior (i.e., los valores de DTF en la dirección “parietal→frontal” son mayores que los de la dirección “frontal→parietal”), con un pico en la banda alfa 2. El análisis ANOVA reveló una ligera interacción en la  $\Delta DTF$  anterior-posterior entre los factores ‘grupo’ y ‘banda’ ( $F(6.322,306)=2.052$ ,  $p=0.058$ ). Los análisis post hoc mostraron que los valores  $\Delta DTF$  anterior-posterior se ajustaban al patrón C>EA-m (alfa 1,  $p=0.034$ ; alfa 2,  $p=0.028$ ; beta 1,  $p=0.073$ ) y C>EA-I (alfa 2,  $p=0.081$ ; beta 1,  $p=0.027$ ).

Para la  $\Delta DTF$  inter-hemisférica, el análisis ANOVA no reveló ninguna interacción con la variable ‘grupo’. Asimismo, los valores de  $\Delta DTF$  inter-hemisférica no mostraron cambios importantes entre grupos.

Nuestros resultados corroboran los hallazgos de estudios previos que han observado que el acoplamiento funcional global de los ritmos alfa es menor en enfermos de Alzheimer que en sujetos sanos [9]. Asimismo, apoyan la hipótesis planteada en estudios anteriores según la cual la EA provoca un deterioro del acoplamiento funcional fronto-parietal, mientras que el acoplamiento inter-hemisférico está relativamente preservado [10]. Algunas investigaciones relacionan la preponderancia de la direccionalidad “parietal→frontal” en el flujo de información del acoplamiento funcional del EEG con un



**Figura 1.** Densidad espectral de potencia (DEP) media para los tres grupos analizados, obtenida a partir del promedio de los electrodos considerados en el análisis ( $F_3$ ,  $F_z$ ,  $F_4$ ,  $C_3$ ,  $C_z$ ,  $C_4$ ,  $P_3$ ,  $P_z$  y  $P_4$ ).

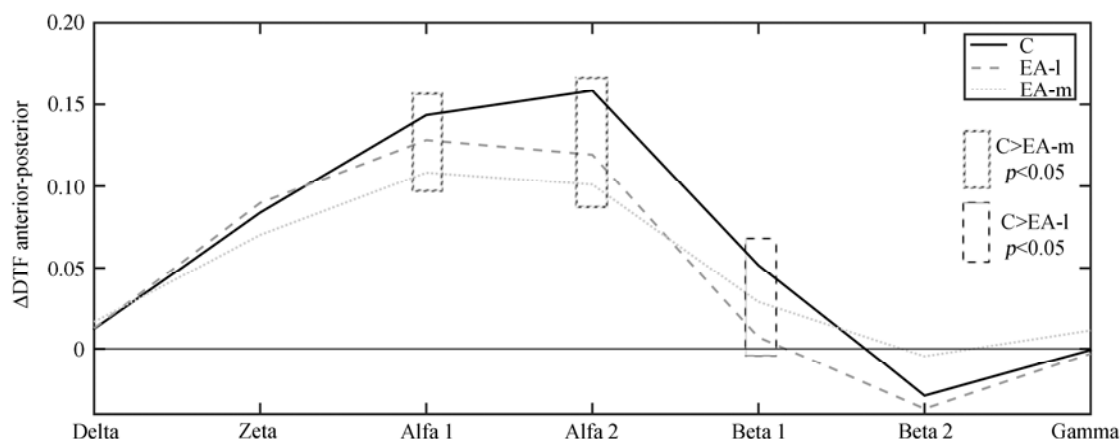
flujo de señales sensoriales desde las áreas parietales a las frontales [3, 4]. Este flujo “parietal→frontal” podría estar activamente regulado por un flujo de reentrada “frontal→parietal” (posiblemente inhibitorio). La magnitud de ese flujo de reentrada podría aumentar en el caso de un incremento de la demanda cognitiva [11] o en presencia de alteraciones de la conectividad funcional como consecuencia de la EA [3]. Además, los resultados de nuestro estudio indican que la direccionalidad del flujo inter-hemisférico del acoplamiento funcional del EEG no se ve alterada en la EA. Esto podría estar relacionado con la reducción en magnitud del acoplamiento funcional inter-hemisférico para los ritmos de baja frecuencia del EEG, observada durante el envejecimiento normal y el patológico [12, 13].

### 4.3. Limitaciones y líneas futuras de investigación

Hay que tener en cuenta que la dirección del flujo de información se ha establecido en base a la diferencia entre dos direcciones recíprocas de la DTF. Esto requiere de una interpretación cuidadosa. Un valor nulo de  $\Delta DTF$  indica que la magnitud de la direccionalidad de flujo de información entre dos canales es equivalente dentro del periodo de adquisición de la señal EEG. Es decir, que las magnitudes de  $DTF_{j \rightarrow i}^2(f)$  y  $DTF_{i \rightarrow j}^2(f)$  son igualmente grandes, igualmente pequeñas o ambas son cero, en el segmento EEG considerado. Sin embargo, esto no tiene por qué ser cierto en segmentos más cortos. Sería interesante que futuros estudios abordaran la evolución temporal de los valores  $\Delta DTF$ , ya que permitiría profundizar en los mecanismos dinámicos de transferencia de información entre las diferentes regiones cerebrales.

## 5. Conclusiones

El presente trabajo se ha analizado la direccionalidad del flujo de información del acoplamiento funcional del EEG. Los resultados obtenidos sugieren que la EA provoca una progresiva reducción de los valores de DTF en la dirección “parietal→frontal”, especialmente en las bandas alfa y beta. En definitiva, el análisis de la dirección del flujo de información del EEG puede contribuir a avanzar en el conocimiento de los substratos neuronales de la EA, así como para delimitar potenciales biomarcadores.



**Figura 2.** Medias globales de los valores  $\Delta$ DTF anterior-posterior para los tres grupos analizados en las bandas de interés (delta, zeta, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2 y gamma). Las medias se obtuvieron promediando los valores  $\Delta$ DTF anterior-posterior de los tres pares de electrodos considerados ( $F_3$ - $P_3$ ,  $F_z$ - $P_z$ ,  $F_4$ - $P_4$ ).

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos: TEC2014-53196-R del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y FEDER, y VA037U16 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León.

A. Bachiller y J. Gómez-Pilar cuenta con una ayuda FPI-UVA de la Universidad de Valladolid. P. Núñez disfruta de una ayuda “Promoción de empleo joven e implantación de la Garantía Juvenil en I+D+i” del MINECO y de la Universidad de Valladolid.

Esta investigación no habría sido posible sin la ayuda y la cooperación desinteresada de los pacientes y sus cuidadores, así como de los voluntarios sanos.

## Referencias

- [1] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, vol 115, 2004, pp 1490-1505 (ISSN: 1388-2457).
- [2] Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, vol 103, 2016, pp 88-102 (ISSN: 0167-8760).
- [3] Babiloni C, et al. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiology of Aging*, vol 30, 2009, pp 93-102 (ISSN: 0197-4580).
- [4] Vecchio F, Babiloni C. Direction of information flow in Alzheimer's disease and MCI patients. *International Journal of Alzheimers Disease*, vol 2011, 2011, p 214580 (ISSN: 2090-0252).
- [5] Kamiński M, Blinowska KJ. A new method of the description of the information flow in brain structures. *Biological Cybernetics*, vol 65, 1991, pp 203-210 (ISSN: 1432-0770).
- [6] McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, vol 7, 2011, pp 263-269 (ISSN: 1552-5260).
- [7] Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics*, vol 29, 2007, pp 1073-1083 (ISSN: 1350-4533).
- [8] Blinowska KJ. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol 49, 2011, pp 521-529 (ISSN: 1741-0444).
- [9] Stam CJ, van der Made Y, Pijnenburg YA, Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, vol 108, 2003, pp 90-96 (ISSN: 1600-0404).
- [10] Babiloni C, et al. Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study. *European Journal of Neuroscience*, vol 19, 2004, pp 2583-2590 (ISSN: 1460-9568).
- [11] Babiloni C, Vecchio F, Cappa S, Pasqualetti P, Rossi S, Miniussi C, Rossini PM. Functional frontoparietal connectivity during encoding and retrieval processes follows HERA model: A high-resolution study. *Brain Research Bulletin*, vol 68, 2006, pp 203-212 (ISSN: 0361-9230).
- [12] Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, Nanbu Y, Hashimoto T. Effect of normal aging upon interhemispheric EEG coherence: analysis during rest and photic stimulation. *Clinical EEG and Neuroscience*, vol 31, 2000, pp 170-174 (ISSN: 2169-5202).
- [13] Adler G, Brassen S, Jajcevic A. EEG coherence in Alzheimer's dementia. *Journal of Neural Transmission*, vol 110, 2003, pp 1051-1058 (ISSN: 1435-1463).