

ANÁLISIS NO LINEAL DE LA SEÑAL DE ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG) PARA LA AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Daniel Abásolo Baz¹
Roberto Hornero Sánchez¹
Pedro Espino Hurtado²
Alonso Alonso Alonso¹

RESUMEN

En este artículo se describen los resultados obtenidos empleando distintas técnicas de análisis no lineal en el estudio de señales de electroencefalogramas (EEG) de pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer (EA) y sujetos de control. Concretamente, se ha analizado la entropía aproximada, la entropía muestral y la complejidad de Lempel-Ziv de la señal de EEG con el objetivo de determinar si la EA se traduce en una actividad eléctrica cerebral diferente que, finalmente, se reflejará en esta señal biomédica. Las entropías aproximada y muestral miden la regularidad de una serie temporal, mientras que la complejidad de Lempel-Ziv es una estimación de la complejidad de una señal. Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa de la irregularidad y complejidad en la actividad EEG base de la EA. Asimismo, los métodos utilizados permitieron distinguir los pacientes con la EA y sujetos de control con una precisión elevada. Por tanto, nuestros resultados sugieren que el análisis de la dinámica no lineal del EEG en pacientes con la EA puede proporcionar información útil para su difícil diagnóstico clínico, así como permitir una mejor comprensión de los mecanismos neurofisiológicos de la enfermedad. No obstante, resulta necesario confirmar estos resultados preliminares con una población más amplia.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, electroencefalograma, entropía aproximada, entropía muestral, complejidad de Lempel-Ziv.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria, de tipo cortical y desarrollo gradual, que implica un deterioro cognitivo continuo. Está considerada la principal causa de demencia en el mundo occidental [1] y se caracteriza por una reducción progresiva de la capacidad para pensar, recordar, aprender y razonar, lo que conduce a una disminución de la capacidad del enfermo para cuidarse y dirigirse a sí mismo [2]. El origen de la enfermedad está en unas placas y nódulos que aparecen en el cerebro. Estas placas, que suelen ser de mayor tamaño que las neuronas, se localizan principalmente en la corteza cerebral y están constituidas, aparentemente, por un agrupamiento de terminaciones nerviosas anormales y engrosadas. En las placas de mayor tamaño se distingue un área central que contiene fibras de una proteína denominada amiloide [3]. Los nódulos neurofibrilares, al contrario que las placas, se localizan en el interior de las neuronas. Están constituidos por una agrupación densa de neurofilamentos enrollados entre sí en forma de espiral.

El diagnóstico clínico diario se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid.

² Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

empleando criterios estandarizados. En estas pruebas diagnósticas se hacen varios tipos de evaluaciones: estudio del historial clínico, estado mental, memoria, coordinación motora-visual, destreza en el lenguaje, escáner cerebral, evaluación psiquiátrica, etc. Sin embargo, un diagnóstico definitivo de la EA sólo es posible mediante necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento).

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 patologías [4]. Para una red neuronal como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular en el comportamiento de las neuronas [5]. Además, la hipótesis de un cerebro completamente estocástico puede rechazarse debido a su capacidad para realizar tareas cognitivas muy complejas. Esto implicaría que las 10^{11} neuronas del cerebro no siguen una actividad completamente aleatoria, sino que presentan un comportamiento colectivo que, al contrario que en un sistema completamente determinista, es sensible a las condiciones iniciales [6]. Por todo ello, el análisis no lineal de las señales de EEG resulta muy adecuado.

Se ha demostrado que los métodos de análisis no lineal pueden ofrecer información relevante acerca de la dinámica cortical registrada en las señales de EEG [7]. Asimismo, existen múltiples evidencias que demuestran que el análisis de la dinámica no lineal de la actividad eléctrica en pacientes con la EA puede proporcionar información muy valiosa para su difícil diagnóstico y permitir una mejor comprensión de los mecanismos neurofisiológicos de la enfermedad [7]. Así, se ha podido comprobar que los registros de EEG correspondientes a pacientes con la EA tienen una menor complejidad y un menor grado de irregularidad que los de sujetos de control de edad avanzada [7-12]. Por todo ello, el uso de técnicas de análisis no lineal puede resultar de gran ayuda en el diagnóstico de esta patología.

En este artículo se describen los análisis realizados de señales de EEG correspondientes a sujetos de control y pacientes diagnosticados con la EA empleando tres técnicas no lineales: entropía aproximada [13], entropía muestral [14] y complejidad de Lempel-Ziv [15]. Hemos partido de la hipótesis de que diferencias entre el EEG de pacientes con la EA y sujetos de control no apreciables por el especialista clínico, pudieran ser detectadas empleando métodos de análisis no lineal.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Señales de EEG

Hemos trabajado con una base de datos de señales de EEG correspondientes a 22 sujetos: 11 pacientes con la EA y 11 sujetos de control. Los 11 pacientes (5 hombres y 6 mujeres, edad = 72.5 ± 8.3 años, media \pm desviación típica) habían sido diagnosticados con la EA a partir de exámenes clínicos, escáner cerebral y MMSE (*Mini-Mental State Examination*), prueba de evaluación de la capacidad cognitiva [16]. El valor medio del MMSE era 13.1 ± 5.9 (media \pm desviación típica). Cinco de los pacientes estudiados presentaban una demencia severa (valor de MMSE inferior a 12 puntos).

El grupo de sujetos de control está formado por 11 personas de edad similar a la de los pacientes (7 hombres y 4 mujeres, edad = 72.8 ± 6.1 años, media \pm desviación típica), que no habían sufrido ningún problema de tipo neurológico. Tanto los sujetos de control como los cuidadores de los pacientes con EA dieron su consentimiento para participar en el estudio, que fue aprobado por el comité ético local.

Las señales de EEG se registraron en el Hospital Universitario de Valladolid empleando el

sistema internacional 10-20, con el electrodo de referencia situado en la barbilla. Se obtuvieron más de cinco minutos de EEG de cada sujeto con una frecuencia de muestreo de 256 Hz y los datos se digitalizaron con un conversor A/D empleando 12 bits. El neurofisiólogo Pedro Espino Hurtado descartó las partes que presentaban artefactos ruidosos debidos al movimiento de los sujetos durante la prueba o a la contaminación con otras señales biomédicas (electromiograma y electrocardiograma). Los datos fueron organizados en segmentos continuos de 5 s (número de muestras: $N = 1280$) y fueron procesados con un filtro FIR paso-banda de ventana Hamming, con frecuencias de corte 0.5 Hz y 40 Hz para eliminar la contaminación ruidosa debida a la frecuencia de red (50 Hz), así como artefactos electromiográficos que no hubieran sido descartados en la inspección visual del EEG.

2.2. Métodos de análisis no lineal

2.2.1. Entropía Aproximada

La entropía aproximada ($ApEn$) es una familia de medidas estadísticas que permite distinguir conjuntos de datos a partir de medidas de regularidad [13]. Asigna un número no negativo a una serie temporal y cuantifica cómo son de previsibles las fluctuaciones de los valores de ésta. 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 [17].

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 $ApEn(m, r, N)$ – donde N es el número de puntos de la serie – como una familia de medidas, por lo que las comparaciones han de realizarse con m , r y N fijos [17]. Si se tienen N muestras correspondientes a una serie $\{x(n)\}$, podemos calcular $ApEn(m, r, N)$ como sigue:

1. Se crean los vectores $X(1) \dots X(N-m+1)$, con: $X(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)]$, $1 \leq i \leq N-m+1$. Estos vectores representan m valores consecutivos de x .
2. Se define la distancia entre $X(i)$ y $X(j)$ como:

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

3. Para un $X(i)$ dado, sea $N^m(i)$ el número de j ($1 \leq j \leq N-m+1$, $j \neq i$) tales que $d[X(i), X(j)] \leq r$. Entonces, para $1 \leq i \leq N-m+1$,

$$C_r^m(i) = N^m(i) / (N - m + 1) \quad (2)$$

$C_r^m(i)$ mide la frecuencia de patrones similares de longitud m para una tolerancia r .

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

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i) \quad (3)$$

5. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se obtiene $C_r^{m+1}(i)$ y $\phi^{m+1}(r)$.
6. Teóricamente, la entropía aproximada se define como:

$$ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\phi^m(r) - \phi^{m+1}(r)] \quad (4)$$

Como el número de datos N es finito, la $ApEn$ se estima a partir de la siguiente fórmula:

$$ApEn(m, r, N) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r) \quad (5)$$

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, es necesario llegar a un compromiso en la elección: con valores de r pequeños se estima de manera adecuada la probabilidad condicional, mientras que para valores elevados se pierden detalles acerca de la señal que pretendemos caracterizar [13]. Además, r ha de elegirse mayor que el ruido que contamina la señal para evitar una influencia excesiva de éste [13]. Pincus [17] sugiere emplear los valores $m = 1$, $m = 2$ y r un valor fijo entre 0.1 y 0.25 veces la desviación típica de la serie de datos original $\{x(n)\}$.

2.2.2. Entropía Muestral

Una de las características del algoritmo empleado para estimar $ApEn$ 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 $ApEn$ [14]. Como consecuencia $ApEn$ 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 [14]. Para reducir este sesgo, se ha introducido la entropía muestral ($SampEn$) [14]. $SampEn$ cuantifica la regularidad de una serie temporal, con valores mayores asociados a una mayor irregularidad. Antes de calcular $SampEn$ 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 desviación típica de la serie original. $SampEn(m, r, N)$ – donde N es el número de puntos de la serie – 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 $\{x(n)\}$, uno debe realizar lo siguiente [14]:

1. Se construyen vectores $X_m(1) \dots X_m(N-m+1)$ similares a los empleados para calcular $ApEn$ y se define la distancia entre ellos, $d[X_m(i), X_m(j)]$, a partir de la ecuación (1).
2. 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 $1 \leq i \leq N-m$,

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} B_i \quad (6)$$

3. Se define $B^m(r)$ como:

$$B^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (7)$$

4. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos 1) a 4) para determinar $A_i^m(r)$ y $A^m(r)$:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} A_i \quad (8)$$

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

$$A^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r) \quad (9)$$

$B^m(r)$ 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.

5. *SampEn* se define como:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (10)$$

Como N es finito, *SampEn* puede estimarse con la siguiente expresión:

$$SampEn(m, r) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (11)$$

Al igual que con *ApEn*, los valores empleados en el cálculo de *SampEn* han sido $m = 1$, $m = 2$ y r un valor fijo entre 0.1 y 0.25 veces la desviación típica de la serie de datos original.

2.2.3. Complejidad de Lempel-Ziv

El análisis de la complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*) [15] está basado en la transformación de la señal a analizar en una secuencia cuyos elementos son sólo unos pocos símbolos. Esta secuencia P se examina de izquierda a derecha, y un contador de complejidad $c(n)$ se incrementa en una unidad cada vez que se encuentra una nueva subsecuencia de caracteres consecutivos. Dicho contador refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia P . Por lo tanto, antes de calcular $c(n)$, la señal ha de convertirse en esa secuencia con un número finito de símbolos. En este estudio hemos empleado dos métodos de conversión diferentes:

- a) *Conversión de dos símbolos (0-1)*. En este método se selecciona la mediana como umbral T_d , ya que esta medida es robusta frente a espurios. La secuencia $P = s(1), s(2), \dots, s(n)$ se obtiene comparando cada muestra de la señal con el umbral y $s(i)$ se define como [18]:

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) < T_d \\ 1 & \text{si } x(i) \geq T_d \end{cases} \quad (12)$$

- b) *Conversión de tres símbolos (0-1-2)*. Para cada época de EEG a analizar se calcula la mediana x_m , el valor máximo x_{max} y el mínimo x_{min} . A partir de estas cantidades, se definen los dos umbrales $T_{d1} = x_m - |x_{min}|/16$ y $T_{d2} = x_m + |x_{max}|/16$. Tras ello, la señal se transforma en una secuencia $P = s(1), s(2), \dots, s(n)$ con tres símbolos diferentes, donde $s(i)$ viene dado por la siguiente expresión [18]:

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) \leq T_{d1} \\ 1 & \text{si } T_{d1} < x(i) < T_{d2} \\ 2 & \text{si } x(i) \geq T_{d2} \end{cases} \quad (13)$$

Una vez transformada la señal en una secuencia con un número finito de símbolos, la complejidad puede estimarse empleando el siguiente algoritmo [18]:

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). Sea $\nu(SQ\pi)$ el vocabulario de todas las diferentes subsecuencias de $SQ\pi$. Inicialmente, $c(n) = 1$, $S = s(1)$, $Q = s(2)$, por lo que, $SQ\pi = s(1)$.
2. Generalizando, vamos a suponer que $S = s(1), s(2), \dots, s(r)$, $Q = s(r+1)$, lo que implica que $SQ\pi = s(1), s(2), \dots, s(r)$. Si $Q \in \nu(SQ\pi)$, entonces Q ya es una subsecuencia de $SQ\pi$, y no una nueva.

3. Se actualiza Q a $s(r+1)$, $s(r+2)$ y se evalúa si Q pertenece a $v(SQ\pi)$ o no.
4. Los pasos anteriores se repiten hasta que Q no pertenezca a $v(SQ\pi)$. Entonces $Q = s(r+1), s(r+2), \dots, s(r+i)$ 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 $c(n)$.
5. Tras ello se renueva S , que pasa a ser $S = s(1), s(2), \dots, s(r+i)$, y $Q = s(r+i+1)$.

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, lo que permite calcular la complejidad de forma sencilla y con un coste computacional reducido.

Con el objetivo de obtener una medida de la complejidad que sea independiente de la longitud de la secuencia P , $c(n)$ ha de normalizarse. Si la longitud de la secuencia es n y el número de diferentes caracteres empleados es α ($\alpha = 2$ para una secuencia binaria y $\alpha = 3$ para una ternaria), se ha demostrado que $c(n)$ está acotada superiormente [15]:

$$c(n) < \frac{n}{(1 - \varepsilon_n) \log(n)}, \quad (14)$$

donde ε_n tiende a 0 cuando $n \rightarrow \infty$. En general, el límite superior de $c(n)$ es:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = b(n) \equiv \frac{n}{\log_\alpha(n)} \quad (15)$$

Por lo tanto, el contador de complejidad $c(n)$ puede normalizarse dividiendo entre $b(n)$:

$$C(n) = \frac{c(n)}{b(n)} \quad (16)$$

$C(n)$ refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia.

3. RESULTADOS

A continuación, se detallan los resultados obtenidos con cada uno de los métodos de análisis no lineal descritos en el apartado anterior.

3.1. Entropía Aproximada

Hemos estimado $ApEn$ de las señales de EEG con valores $m = 1$, $m = 2$ y r un valor fijo entre 0.1 y 0.25 veces la desviación típica de la serie de datos original $\{x(n)\}$. Nuestros resultados muestran que los valores de $ApEn$ de los pacientes con la EA son menores que en los sujetos de control [10]. $ApEn$ refleja la probabilidad de que patrones dentro de la serie analizada no sean seguidos por otros similares y asigna valores mayores a secuencias más irregulares [17]. La obtención de valores menores de $ApEn$ en los pacientes con la EA sugiere que esta patología se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral más regular.

Los mejores resultados han sido obtenidos con $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la desviación típica de la señal analizada. Con estos parámetros los valores de $ApEn$ han sido mayores en los sujetos de control, con diferencias significativas en los electrodos P3, P4, O1 y O2 ($p < 0.01$, prueba de la t de Student). En la figura 1 se representan los valores medios de $ApEn$ en cada electrodo para ambos grupos con la combinación óptima de m y r .

Empleando curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), que representan la sensibilidad en el eje de ordenadas frente a los valores equivalentes de [1-especificidad] para todos los umbrales (valores de $ApEn$) posibles, en el eje de abscisas, hemos determinado el umbral óptimo que permite maximizar la precisión en la clasificación de los sujetos para cada electrodo. La **sensibilidad** representa la proporción de pacientes 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** es un parámetro relacionado que cuantifica el número total de sujetos (pacientes a los que se ha diagnosticado la EA y sujetos de control) correctamente clasificados. La precisión máxima alcanzada en P4 es del 72.73%, mientras que en P3, O1 y O2 se ha obtenido una precisión del 77.27%. Los valores de los umbrales óptimos, así como los de sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva ROC se detallan en la Tabla 1.

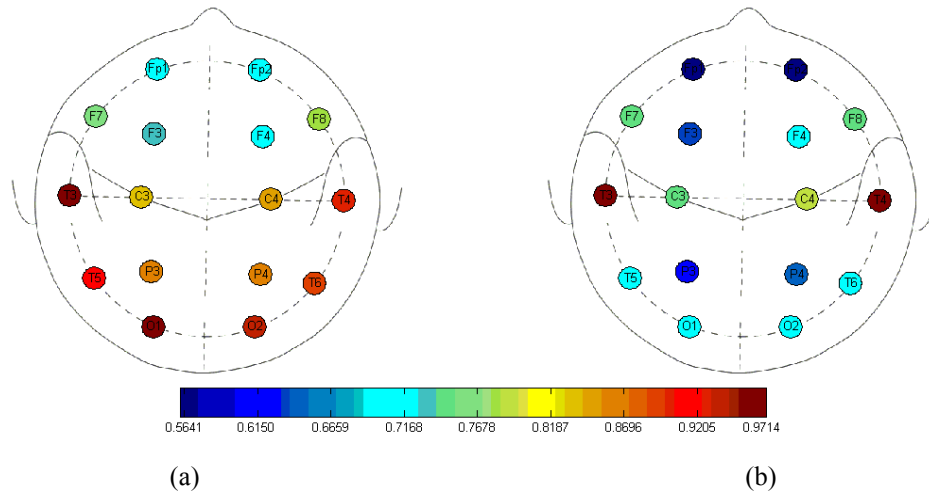


Figura 1. Valores medios de $ApEn(m=1, r=0.25)$. (a) Sujetos de control. (b) Pacientes con la EA.

3.2. Entropía Muestral

En nuestra investigación hemos estimado $SampEn$ con los mismos valores de m y r utilizados en la estimación de la $ApEn$. Los resultados obtenidos con $SampEn$ han sido muy similares a los de $ApEn$ y sugieren que la actividad base del EEG es más regular en los pacientes a los que se había diagnosticado la EA que en los sujetos de control. La combinación de parámetros que proporcionó mejores resultados fue $m=1$ y $r=0.25$ veces la desviación típica de los datos analizados [11]. Con esta selección de m y r existen diferencias significativas entre ambos grupos en P3, P4, O1 y O2 ($p < 0.01$, prueba de la t de Student). Los diagramas de la figura 2 muestran las diferencias existentes entre los valores medios de $SampEn$ para ambos grupos con $m=1$ y $r=0.25$.

El uso de curvas ROC nos ha permitido determinar los umbrales óptimos que maximizan la precisión en la clasificación automática de los sujetos de ambos grupos. En todos los electrodos se alcanza una precisión del 77.27%, pero con distintos umbrales y valores de sensibilidad y especificidad, tal como se recoge en la Tabla 1.

3.3. Complejidad de Lempel-Ziv

El análisis de la complejidad LZ de la actividad base del EEG también ha reflejado diferencias significativas entre los sujetos de control y los pacientes con la EA. Este método mide la tasa de aparición de nuevos patrones en una secuencia finita de símbolos obtenida a partir de una transformación de la señal original. Valores más elevados se corresponden con una mayor complejidad en los datos analizados.

Los resultados de emplear la conversión con dos símbolos han mostrado que los valores de la complejidad LZ en los pacientes con la EA eran menores que en los sujetos de control para casi todos los electrodos. Estos resultados sugieren que la actividad eléctrica cerebral

registrada en el EEG es menos compleja en los enfermos [12]. Empleando la prueba de la t de Student hemos comprobado que las diferencias de complejidad entre ambos grupos eran estadísticamente significativas en los canales P3 y O1 ($p < 0.01$). La máxima precisión obtenida ha sido similar en los dos: 81.82%.

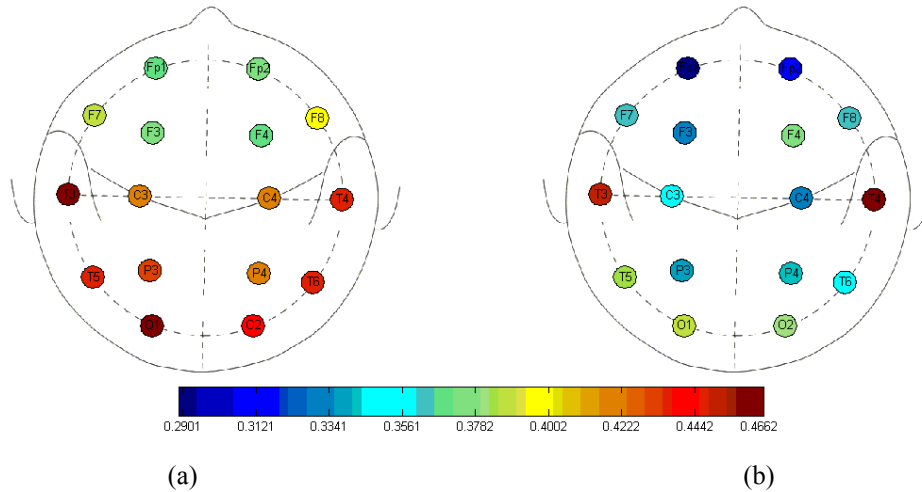


Figura 2. Valores medios de $SampEn(m = 1, r = 0.25)$. (a) Sujetos de control. (b) Pacientes con la EA.

La conversión de la señal original empleando tres símbolos ha proporcionado mejores resultados, reflejando diferencias significativas en los electrodos T5, P3, P4 y O1 ($p < 0.01$). En esta ocasión la complejidad LZ del EEG de los pacientes con la EA es menor que la de los sujetos de control en todos los electrodos [12]. En la figura 3 pueden observarse gráficamente las diferencias existentes entre los valores de la complejidad LZ de ambos grupos para la conversión de tres símbolos.

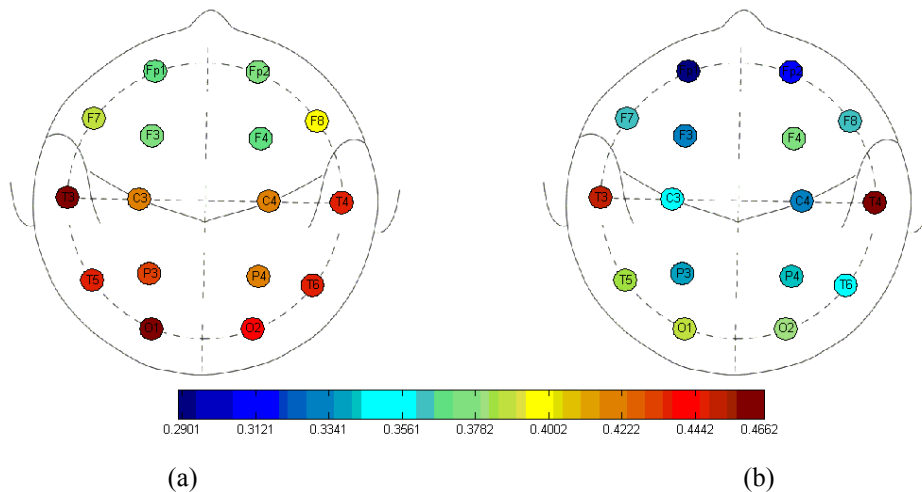


Figura 3. Valores medios de la complejidad LZ (conversión de tres símbolos). (a) Sujetos de control. (b) Pacientes con la EA.

Empleando curvas ROC hemos podido comprobar que en T5 la precisión ha alcanzado el 72.73%, mientras que en P3, P4 y O1 ha llegado al 81.82%. Los resultados de sensibilidad, especificidad, precisión, área bajo la curva ROC y umbral óptimo que proporciona estos parámetros para la conversión de tres símbolos se resumen en la Tabla 1.

Método	Electrodo	Umbral	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión (%)	Área bajo la curva ROC
<i>ApEn</i> ($m=1$, $r=0.25$)	P3	0.7326	72.73	81.82	77.27	0.8595
	P4	0.7381	63.64	81.82	72.73	0.8264
	O1	0.8181	81.82	72.73	77.27	0.8595
	O2	0.8190	90.91	63.64	77.27	0.7769
<i>SampEn</i> ($m=1$, $r=0.25$)	P3	0.6658	72.73	81.82	77.27	0.8512
	P4	0.6740	63.64	90.91	77.27	0.8347
	O1	0.7492	81.82	72.73	77.27	0.8595
	O2	0.7367	90.91	63.64	77.27	0.7769
Complejidad LZ (conversión 0-1-2)	P3	0.3962	81.82	81.82	81.82	0.8926
	P4	0.3485	72.73	90.91	81.82	0.8430
	O1	0.4412	90.91	72.73	81.82	0.8512
	T5	0.4161	72.73	72.73	72.73	0.8017

Tabla 1. Resumen de los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva ROC para los distintos métodos de análisis no lineal en el estudio de señales de EEG.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este artículo se han presentado los resultados obtenidos al estudiar la actividad eléctrica cerebral en sujetos de control y pacientes diagnosticados con la EA con diversos métodos de análisis no lineal. Se ha estimado la entropía aproximada, la entropía muestral y la complejidad LZ de las señales de EEG de 11 pacientes con la EA y 11 sujetos de control. En líneas generales, los resultados obtenidos sugieren que la enfermedad de Alzheimer se traduce en una actividad base del EEG más regular y menos compleja, especialmente en los electrodos situados en la parte posterior de la cabeza (T5, P3, P4, O1 y O2).

Hemos podido comprobar que *ApEn* es menor en el EEG de los pacientes con la EA que en el de sujetos de control de edad similar. Los mejores resultados se han obtenido tomando $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la desviación típica de la señal analizada. Con estos parámetros los valores de *ApEn* han sido mayores en los sujetos de control, con diferencias significativas en los electrodos P3, P4, O1 y O2 ($p < 0.01$). *ApEn* refleja la probabilidad de que patrones dentro de la serie analizada no sean seguidos por otros similares y asigna valores mayores a secuencias menos predecibles, es decir, más irregulares [17]. Por lo tanto, la obtención de valores menores de *ApEn* en los pacientes con la EA sugiere que esta patología se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral más regular. De hecho, como los patrones presentes en el EEG reflejan el procesado de información en el cerebro [7], el aumento de la regularidad observado con *ApEn* en los pacientes con la EA sugiere la presencia de deficiencias debidas a la desactivación de redes neuronales [10]. Dado que no es necesario disponer de un número elevado de datos para estimar la *ApEn* con fiabilidad y que este método permite diferenciar señales deterministas, periódicas, caóticas, estocásticas y combinaciones de ellas contaminadas con ruido, entre sí [17], *ApEn* es una medida mucho más adecuada para el análisis de la actividad base del EEG que otros métodos de análisis no lineal derivados de la teoría del caos.

Los resultados obtenidos con *SampEn* han sido muy similares a los de *ApEn*. La combinación de parámetros que proporcionó mejores resultados fue $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la desviación típica de los datos analizados, donde los valores de *SampEn* han sido mayores en los EEG de sujetos de control, con diferencias significativas en los electrodos P3, P4, O1 y O2 ($p < 0.01$) [11]. Tanto *ApEn* como *SampEn* constituyen una aproximación a la entropía KS, y se introdujeron para poder cuantificar la regularidad en series temporales cortas y ruidosas [14], [17], como los fragmentos de EEG que hemos analizado. Por esta razón es lógico que los

resultados obtenidos con ambos métodos hayan sido muy similares. Sin embargo, una de las características del algoritmo empleado para estimar $ApEn$ es la comparación de cada vector consigo mismo al contar el número de pares separados una distancia menor que r , para evitar así la aparición de $ln(0)$. Esto introduce un sesgo en $ApEn$, que motiva que esta familia de medidas sugiera una mayor similitud en una serie temporal de la que en realidad existe [14]. Además, el algoritmo que permite calcular la $SampEn$ tiene un coste computacional menor que el empleado para estimar $ApEn$ [14]. Por lo tanto, $SampEn$ es una medida de la regularidad en series temporales más adecuada que $ApEn$.

El análisis de la complejidad LZ de la actividad base del EEG y MEG también ha reflejado diferencias significativas entre los sujetos de control y los pacientes con la EA. Hemos podido comprobar que los valores de la complejidad LZ en los pacientes con la EA eran menores que en los sujetos de control para casi todos los canales de EEG. Estos resultados sugieren que la actividad eléctrica cerebral registrada en esta señal es menos compleja en los enfermos [12]. Empleando una conversión de tres símbolos hemos encontrado una disminución significativa de la complejidad en el EEG de los pacientes en los electrodos T5, P3, P4 y O1 ($p < 0.01$). La complejidad LZ presenta múltiples ventajas con respecto a otros métodos de análisis no lineal derivados de la teoría del caos, como la dimensión de correlación o el primer exponente de Lyapunov ($L1$). En primer lugar, no es necesario disponer de un gran número de datos para estimar su valor y su cálculo tiene un bajo coste computacional [19]. Además, es una medida más precisa que $L1$ para caracterizar el orden o desorden y la aparición de patrones espacio-temporales de actividad en una secuencia [20]. Sin embargo, la ventaja más importante de la complejidad LZ con respecto a los métodos clásicos derivados de la teoría del caos posiblemente sea que no depende del modelo dinámico del sistema estudiado [18]. 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. Por lo tanto, con la complejidad LZ no se pretende determinar la existencia de caos, sino que se busca diferenciar registros en función de su complejidad, entendida ésta como la tasa de aparición de nuevos patrones. Finalmente, para calcular la complejidad LZ no es necesario fijar el valor de ningún parámetro, pues basta con definir un método de conversión de la señal original en una secuencia formada por un número finito de símbolos. Esto supone una ventaja con respecto a otros métodos como $ApEn$ o $SampEn$.

Los resultados obtenidos con los diferentes métodos de análisis no lineal ($ApEn$, $SampEn$ y complejidad LZ) sugieren que la enfermedad de Alzheimer conlleva un aumento de la regularidad y una disminución de la complejidad en la señal del EEG. Sin embargo, las implicaciones fisiológicas de estos cambios en la dinámica de las señales electromagnéticas no están claras. Se ha sugerido que pueden estar asociados a muerte neuronal, a deficiencias generales en los neurotransmisores o a la pérdida de conectividad de redes neuronales previamente activas por la muerte de células nerviosas [7].

Pese a que los resultados obtenidos son prometedores y sugieren que los métodos de análisis no lineal podrían ser útiles en la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, resulta necesario ampliar la población de estudio para verificar estos resultados preliminares.

5. REFERENCIAS

- [1] T.D. Bird, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, The McGraw-Hill Companies Inc, New York, EE.UU., 2001.
- [2] R.T. Woods, *La Enfermedad de Alzheimer: Enfrentarse a la Muerte en Vida*, 1ª ed., Instituto Nacional de Servicios Sociales, Madrid, España, 1991.
- [3] A. Harrison, *Principios de Medicina Interna*, 13ª ed., McGraw-Hill, Madrid, España, 1995.

- [4] M.P. Paulus and D.L. Braff, "Chaos and schizophrenia: Does the method fit the madness?," *Biological Psychiatry*, vol. 53, no. 1, pp. 3-11, 2003.
- [5] R.G. Andrzejak, K. Lehnertz, F. Moormann, C. Rieke, P. David, and C.E. Elger, "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, no. 6 Pt 1, pp. 061907(1)-061907(8), 2001.
- [6] H. Kantz and T. Schreiber, *Nonlinear Time Series Analysis*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1997.
- [7] J. Jeong, "EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease," *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 7, pp. 1490-1505, 2004.
- [8] B. Jelles, J.H. van Birgelen, J.P.J. Slaets, R.E.M. Hekster, E.J. Jonkman, and C.J. Stam, "Decrease of Non-linear Structure in the EEG of Alzheimer Patients compared to Healthy Controls," *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 7, pp. 1159-1167, 1999.
- [9] J. Jeong, J.H. Chae, S.Y. Kim, and S.H. Han, "Nonlinear Dynamic Analysis of the EEG in Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, no. 1, pp. 58-67, 2001.
- [10] D. Abásolo, R. Hornero, P. Espino, J. Poza, C.I. Sánchez, and R. de la Rosa, "Analysis of Regularity in the EEG Background Activity of Alzheimer's Disease Patients with Approximate Entropy," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 8, pp. 1826-1834, 2005.
- [11] D. Abásolo, R. Hornero, P. Espino, D. Álvarez, and J. Poza, "Entropy Analysis of the EEG Background Activity in Alzheimer's Disease Patients," *Physiological Measurement*, vol. 27, no. 3, pp. 241-253, 2006.
- [12] D. Abásolo, R. Hornero, C. Gómez, M. García, and M. López, "Analysis of EEG Background Activity in Alzheimer's Disease Patients with Lempel-Ziv Complexity and Central Tendency Measure," *Medical Engineering and Physics*, vol. 28, no. 4, pp. 315-322, 2006.
- [13] S.M. Pincus, "Approximate Entropy as a Measure of System Complexity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 88, no. 6, pp. 2297-2301, 1991.
- [14] J.S. Richman and J.R. Moorman, "Physiological Time-series Analysis using Approximate Entropy and Sample Entropy," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, no. 6, pp. H2039-H2049, 2000.
- [15] A. Lempel and J. Ziv, "On the Complexity of Finite Sequences," *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 22, no. 1, pp. 75-81, 1976.
- [16] M.F. Folstein, S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no. 3, pp. 189-198, 1975.
- [17] S.M. Pincus, "Assessing Serial Irregularity and its Implications for Health," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 954, pp. 245-267, 2001.
- [18] X.S. Zhang, R.J. Roy, and E.W. Jensen, "EEG Complexity as a Measure of Depth of Anesthesia for Patients," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 12, pp. 1424-1433, 2001.
- [19] X.S. Zhang, Y.S. Zhu, N.V. Thakor, and Z.Z. Wang, "Detecting Ventricular Tachycardia and Fibrillation by Complexity Measure", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46(5), pp. 548-55, 1999.
- [20] F. Kaspar and H.G. Schuster, "Easily Calculable Measure for the Complexity of Spatiotemporal Patterns," *Physical Review A*, vol. 36(2), pp. 842-848, 1987.