

Estudio espectral y de sincronía fase como biomarcadores para detección temprana de enfermedades neurodegenerativas

Lucas Sánchez^a, Ana Carolina Maldonado^{a,b,c}, Diego M. Mateos^{c,d,e}

a. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba.

b. Centro de Investigación y Estudios en Matemática. (CIEM-CONICET).
c. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).

d. Facultad de Ciencias y Tecnología. Universidad Autónoma de Entre Ríos (UADER).

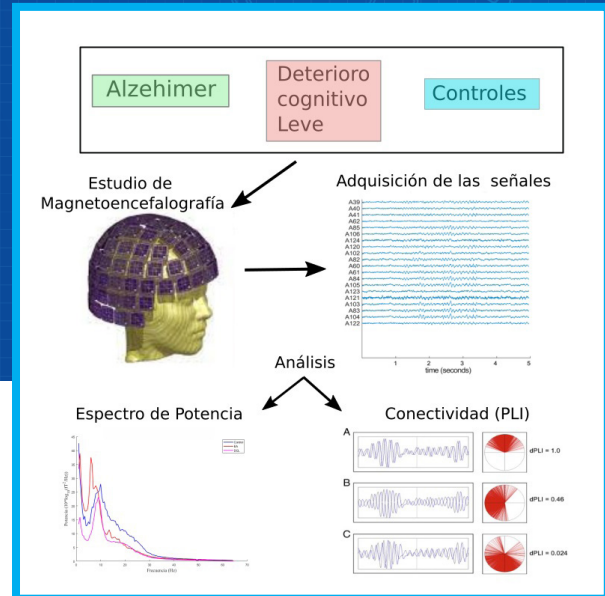
e. Instituto de Matemática Aplicada del Litoral (CONICET-IMAL-UNL)

Contacto: ana.carolina.maldonado@unc.edu.ar

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (EA), principal causa de demencia a nivel mundial, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y posible precursor de las demencias son enfermedades altamente prevalentes y de fuerte impacto en la calidad de vida del paciente. El encontrar herramientas que permitan realizar un diagnóstico temprano, brindará la posibilidad de realizar un tratamiento anticipado.

En este trabajo se analizó una base de datos de estudios de Magnetoencefalografía en estado de reposo de pacientes con patologías de EA, DCL, como así también de un grupo control. Se aplicaron métodos de análisis espectrales y de conectividad para estudiar el desarrollo de nuevos biomarcadores que puedan ser utilizados para una detección temprana. Los resultados mostraron la existencia de diferencias significativas entre los grupos Controles, EA y DCL sobre bandas de frecuencia electrofisiológicas particulares. Se espera que estos métodos de análisis puedan ser una ayuda complementaria para un diagnóstico clínico temprano.



ABSTRACT

Neurodegenerative diseases as Alzheimer's disease (AD) leading cause of dementia worldwide, Mild Cognitive Impairment (MCI) and possible precursor of dementia are highly prevalent diseases with a strong impact on the quality of life of the patient. Finding tools that allow an early diagnosis would provide the possibility of early treatment.

Using the database of resting state Magnetoencephalography studies, spectral and connectivity methods were applied to study the development of new biomarkers that can be used for the early detection of AD and MCI. The results showed the existence of significant differences between the Control, AD and MCI groups on particular electrophysiological frequency bands. It is hoped that this analysis can be a complementary aid for the early diagnosis of these diseases in the clinical area.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son una condición altamente prevalente, que constituyen la primera causa de demencia e impactan fuertemente en la familia, el entorno y la sociedad en general [1]. Particularmente, la Enfermedad de Alzheimer (EA) ocupa un lugar importante dentro de las prioridades de Salud Pública en la mayoría de los países y en especial en Argentina donde representa el 60 % del total de las personas que padecen dichas enfermedades neuronales. A su vez está ubicada como la tercera enfermedad en costos sociales después de la cardiopatía isquémica y el cáncer. De la misma manera el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es considerado un posible precursor de las demencias, colocándolo como una etapa intermedia entre éstas y el envejecimiento normal [2]. En el tratamiento de estas enfermedades, la detección temprana es crítica para poder brindar un abordaje eficiente, en donde la combinación de métodos clínicos y de neurociencias se posiciona como una herramienta con un enorme potencial de aplicación. Debido a múltiples razones, el diagnóstico de la EA y del DCL, plantea un gran desafío, ya que la sintomatología es similar entre ellas y pueden deberse a causas múltiples y simultáneas, lo que hace que el diagnóstico correcto sea aún más difícil [3],[4]. Por último, la falta de límites claramente definidos entre los síntomas debidos al envejecimiento normal y el inicio de estas enfermedades puede también conducir a errores y retrasos de diagnóstico [5]. Por esta razón es de vital importancia el estudio de métodos avanzados de caracterización de la dinámica cerebral, con el objetivo de desarrollar biomarcadores precisos que puedan ser utilizados en la clínica diaria para así mejorar el diagnóstico y lograr un pronóstico temprano de estas enfermedades.

Este trabajo se basa en el estudio de registros de Magnetoencefalografía (MEG) provenientes de pacientes con EA, DCL y un grupo Control sin ninguna otra patología cognitiva previa. Se utilizaron dos métodos de análisis, la densidad espectral de potencia y la conectividad funcional basada en la sincronía de fase.

MATERIALES Y MÉTODOS

Datos

Los datos fueron adquiridos con un equipo de Magnetoencefalografía (MEG) marca MAGNES 2500 WH, el cual cuenta con 148 canales de adquisición y una frecuencia de muestreo de 169,54 Hz. Todos los datos fueron tomados en estado de reposo (la persona sentada con los ojos cerrados sin ninguna tarea ni indicación en particular). Se registraron un

total de 80 pacientes, de los cuales 26 pertenecen al grupo Control, 18 al grupo de DCL y 36 al de EA.

Los datos tenían una duración de 5 min y se los dividió en épocas o trials de 5 seg. A cada trial se le aplicó un filtro de bandas FIR1 entre

[1 65] Hz. Se eliminaron los trials defectuosos mediante el uso de técnica visual y se aplicó un análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar componentes de ruido procedente de factores fisiológicos. Finalmente se aplicó un algoritmo de reducción de ruido SOUND.

Análisis

Se realizaron dos análisis complementarios uno basado en el estudio de la potencia de las señales del MEG y el otro en la conectividad de fase entre señales.

El estudio de la potencia de la señal de MEG se realizó de dos maneras diferentes. La primera, analizando la potencia de la señal sobre todo el rango de frecuencias entre [1 65] Hz. Esto se aplicó a todos los canales de todos los pacientes de cada grupo y se compararon los resultados.

El segundo método fue calcular la potencia por bandas de frecuencia fisiológicas: Delta [1 4], Hz, Teta [4 8] Hz Alfa [8 13] Hz, Beta [12 32] Hz y Gamma [32 65] Hz, para luego comparar la distribución de la potencia topográfica de cada grupo.

Para el estudio de la conectividad se utilizó el algoritmo "R synchrony", introducido por Moroman[6]. El mismo se basa en filtrar las señales originales en bandas de frecuencia centrales $cf \pm 2Hz$, luego extraer la fase de la señal para cada tiempo mediante el uso de la transformada de Hilbert $\theta(t)$ y calcular la diferencia de fase entre dos señales $\Delta\theta_{ij}(t) = \theta_i(t) - \theta_j(t)$. Finalmente se define el índice de conectividad R entre dos señales como $R_{ij} = \langle |e^{i\Delta\theta_{ij}}| \rangle_t$ siendo $\langle \rangle_t$ el valor medio sobre una ventana de tiempo $t = 1seg$. Este análisis se hace para todo los pares de canales posibles, siendo el total de pares igual a $N = N_c! / [(N_c - 2)! 2!] = \frac{N_c(N_c-1)}{2}$.

Una vez obtenido todos los valores de R , para cada paciente se procedió a comparar los resultados por grupo, tanto para un estudio global (promediando sobre todos los canales de MEG) como por áreas cerebrales específicas (frontal, temporal, central, parietal y occipital).

RESULTADOS

Análisis de potencia

Se analizó la potencia del espectro en el continuo en el rango de [1 65] Hz para cada canal, obteniendo un vector de potencias en función de la frecuencia. Se promedió estos valores sobre todas las señales ($N_c=148$) analizadas de cada paciente

obteniendo un solo vector por paciente. Finalmente se realizó un estudio estadístico (valor medio y error) sobre los tres grupos a estudiar y se los comparó como muestra La Figura 1.

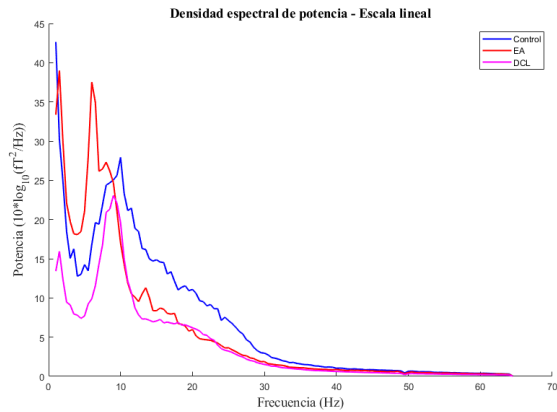


Figura 1: Comparación de la densidad de potencia vs frecuencia para Controles,EA y DCL.

Se puede observar que para EA existe un desplazamiento general del espectro hacia las frecuencias bajas y lo mismo ocurre en menor medida para el grupo de DCL. Existe un evidente incremento en las bandas Teta y Delta por parte del grupo EA en comparación con los controles, ocurriendo lo contrario para el caso de DCL. Además hay una notoria disminución de la densidad espectral del grupo de DCL respecto a los otros grupos en todo el rango de frecuencia. Ambos grupos patológicos EA y DCL poseen una menor densidad de potencia en las bandas de media y alta frecuencias (Alfa, Beta, Gamma). A su vez se exhibe un corrimiento del pico característico de la banda Alfa en el grupo de EA en relación a los controles y DCL.

Para el segundo análisis de potencia se tomaron bandas fisiológicas específicas. Para cada banda se calculó la potencia de cada canal y se realizó un promedio sobre todos los pacientes pertenecientes al grupo a estudiar. Luego se compararon los resultados por medio de diagramas topográficos (Figura

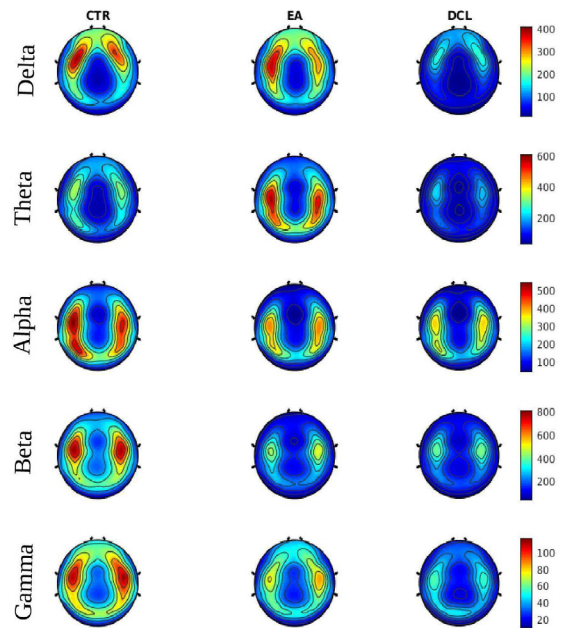


Figura 2: Análisis topográfico de la potencia para las diferentes bandas electrofisiológicas.

Los resultados obtenidos muestran que EA presenta mayores valores en la porción fronto-temporo-parietal izquierda, en la banda Delta, donde en los controles es más homogénea en ambos hemisferios. En la banda Teta, EA muestra una mayor densidad espectral predominantemente sobre las regiones temporo-parietal y en menor medida occipital. Los controles presentan una distribución topográfica uniforme de los valores de potencia en todas las bandas. Además, los controles poseen mayor densidad espectral en las bandas de media y alta frecuencia (Alfa, Beta, Gamma). El grupo de DCL no presenta resultados significativos.

Análisis de Conectividad

Posteriormente se realizó un análisis de conectividad basada en el índice de conectividad de fase R (ver Metodología). Para cada paciente el índice se calculó para todos los posibles pares de canales del MEG. Luego se analizaron los resultados a nivel global (haciendo un valor medio sobre todos los pares de canales) o por áreas específicas (solamente promediando sobre los pares de canales que pertenecían al área a analizar). Para cada paciente, en una frecuencia específica, se obtuvo un valor global y además seis valores pertenecientes a cada área cerebral analizada (frontal, temporal izquierda, temporal derecha, central, parietal y occipital). Se agruparon los valores pertenecientes a cada grupo de estudio y se realizó un análisis estadístico mediante

gráficos de violines y un estudio de significancia utilizando el test Mann–Whitney–Wilcoxon.[7]

La Figura 3 muestra los valores de conectividad media para 3 frecuencias centrales (3, 5, 15) Hz. Los valores de p son las diferencias significativas entre grupos. Se observa un aumento de la conectividad global para el grupo EA la cual es significativa tanto para la comparación con el grupo Control como con DCL.

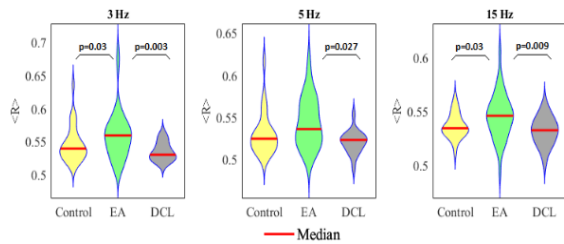


Figura 3: Valores de conectividad media de R para análisis global MEG sobre tres frecuencias centrales de estudio.

Para el estudio de la conectividad por áreas cerebrales es importante tener en cuenta que se pueden hacer un gran número de comparaciones debido a que tenemos 5 frecuencias centrales y 6 áreas cerebrales a comparar. Por lo que se exponen los resultados más significativos obtenidos.

La Figura 4 muestra los resultados de conectividad media para las áreas frontales y centrales respectivamente. En las mismas se puede observar que los valores de conectividad del grupo EA son superiores al de los otros dos grupos mostrándose significativos en comparación con el grupo de DCL, pero no con los controles. Para el caso de las áreas temporales izquierda y derecha (Figura 5) se ve que la diferencia entre los grupos EA con los controles y DCL son más marcadas, siguiendo con la tendencia que el grupo EA posee una mayor conectividad frente a los demás.

Finalmente no se registran diferencias entre el grupo control y DCL tanto a nivel global como nivel por área cerebral.

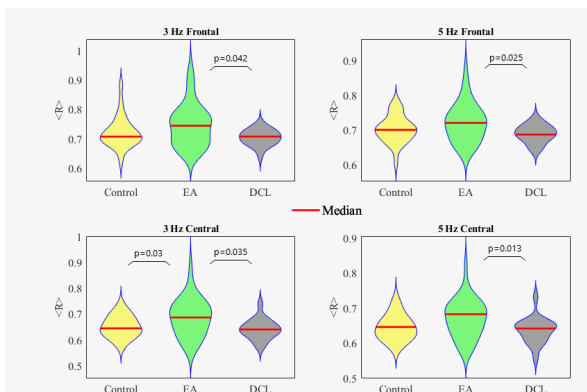


Figura 4: Valores de conectividad media de R para las áreas frontales y centrales.

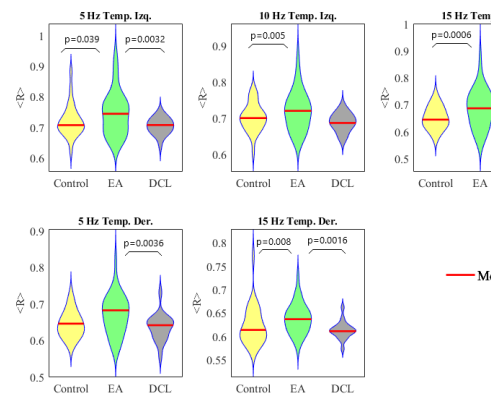


Figura 5: Valores de conectividad media de R para las áreas temporales izquierda y derecha.

Discusión

En el análisis de conectividad a nivel global se observó que existen diferencias significativas entre los tres grupos, donde EA es la de mayor conectividad en relación a las demás. Para las bajas frecuencias (3 Hz y 5 Hz) la diferencia entre los valores de R medio entre grupos se debe a que las personas que padecen de EA presentan por lo general, una sincronía más generalizada y relativamente constante, que

resulta de un intento de compensación intrínseco del cerebro, lo que implica una menor capacidad adaptativa frente a estímulos. Un resultado imprevisto es el aumento de la conectividad en la banda Beta (15 Hz) por parte de EA, ya que se esperaría que hubiese un incremento en los valores de la correlación temporal del grupo Control por sobre los demás debido a su mayor capacidad adaptativa y velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo esto puede darse por dos razones: i) que los depósitos de placas neuríticas de la proteína Beta-amiloide en determinadas áreas cerebrales causan una hipersincronización duradera [8],[9] y ii) que los estudios realizados se tomaron en estado de reposo, es decir que el sujeto no realiza ninguna tarea, por lo tanto al no verse exigido el cerebro por estímulos externos, es razonable pensar que una persona sana cognitivamente no posea valores elevados de conectividad global y más aún en bandas de alta frecuencia (generalmente asociadas a procesos cognitivos).

En el análisis de conectividad por área cerebral los valores presentados en las gráficas, son muy similares al estudio global del cerebro. Sin embargo, de acuerdo a las funciones cognitivas implicadas en las regiones frontal, central, temporal izquierda y temporal derecha, el aumento de los valores de R para el grupo de EA se hace más marcada. Estas alteraciones en dichas áreas podrían utilizarse

como biomarcadores temprano de la enfermedad de Alzheimer .

Es ampliamente conocido que la enfermedad de Alzheimer afecta las propiedades del espectro de potencia en el estado de reposo humano, al aumentar la contribución de los ritmos de frecuencia lenta y disminuir las oscilaciones de alta frecuencia [10],[11]. El estudio realizado por [12] sobre la conectividad y la actividad cerebral del estado de reposo, reveló que los pacientes con EA tenían una actividad cerebral más lenta en comparación con los controles, lo que se ve reflejado en mayores valores de potencia en las bandas de frecuencia baja y una potencia más baja en las bandas de frecuencia alta. Además, este deterioro funcional se ha relacionado con anomalías estructurales características de la EA,

como la atrofia de ciertas áreas cerebrales, la deposición de placas neuríticas y la formación de ovillos neurofibrilares [13]. De manera general y de acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo (Figuras 1, 2) como en [14],[15] la potencia relativa en la EA aumenta en la banda Delta y Teta, pero disminuye en Alfa y Beta a nivel global, lo que también según [16], esto se ha observado particularmente sobre los sensores posteriores. A su vez, esta reducción de la potencia en Alfa se ha asociado recientemente con la pérdida de materia gris en las regiones occipitales [17]. Por otro lado, los aumentos de potencia en Teta fueron más evidentes en aquellos participantes con menor volumen del hipocampo y peor estado cognitivo [18]. Por último, en [19] se postuló que los primeros cambios en las oscilaciones de baja frecuencia se han relacionado con déficit en la transmisión colinérgica, que afectan particularmente en las primeras etapas de la enfermedad. Respecto al desplazamiento hacia la izquierda del espectro de potencia, al observar las curvas de la densidad espectral presentadas por ambos grupos respecto de los controles (Figuras 1), ya han sido observada en pacientes con DCL [20] y parece progresar hacia estadios posteriores de la enfermedad [21]. Este desplazamiento del espectro hacia la región de más bajas frecuencias y el incremento del mismo asociado a la EA, es el efecto de una compensación intrínseca que realiza el cerebro y se relaciona con la capacidad y velocidad de procesamiento del flujo de información proveniente de distintas regiones cerebrales, lo cual de acuerdo a los evidentes resultados, se ve enlentecida.

Siguiendo esta línea de estudio, la banda Alfa, que es el ritmo en estado de reposo más fuerte y característico, se ve intensamente disminuida y ralentizada en los pacientes con EA, incluso en etapas tempranas de la enfermedad [22]. Esto último no es un dato menor, ya que las ondas Alfa ayudan

a la coordinación mental general, la calma, el estado de alerta, la inteligencia y las habilidades cognitivas [16], características que son deterioradas en el caso del Alzheimer. A su vez, esta disminución y ralentización se ven reflejados en la banda Beta en los pacientes con EA y DCL, siendo este dato de gran importancia

ya que como se mencionó anteriormente, las ondas Beta son dominantes durante la tarea cognitiva de atención en el estado consciente normal y se observan más marcadamente en momentos de concentración, toma de decisiones, ansiedad y excitación [17]. Por otra parte, los aumentos de potencia de la banda Teta del lóbulo occipital (Figura 2), junto con medidas estructurales y neuropsicológicas pueden llegar a pronosticar correctamente a los pacientes con DCL que se convertirían en EA en un seguimiento de 2 años [23].

CONCLUSIONES

En este trabajo se abordó el estudio de señales de Magnetoencefalografía proveniente de pacientes con desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer y el Deterioro Cognitivo Leve. Los datos fueron analizados a través de estudio de espectro de potencia y de conectividad funcional.

Los resultados mostraron que ambas técnicas permiten una buena distinción entre los grupos patológicos y el grupo control, resultando ambos métodos de análisis como posibles biomarcadores para la ayuda en la detección de dichas enfermedades en estadios tempranos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Jesús Posa Crespo, Dr. Carlos Gomez y Víctor Rodriguez del Biomedical del Engineering Group (GIB-UVA) por cedernos los datos de MEG en este trabajo.

También a las instituciones financiadoras: Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación, CONICET y Universidad Nacional de Córdoba.

REFERENCIAS

- [1] Bergen, D. C., & Silberberg, D. (2002). Nervous system disorders: a global epidemic. *Archives of neurology*, 59(7), 1194-1196.
- [2] Cancino, M., & Rehbein, L. (2016). Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia psicológica*, 34(3), 183-189.
- [3] Higdon, R., Foster, N. L., Koeppe, R. A., DeCarli, C. S., Jagust, W. J., Clark, C. M., ... & Minoshima, S. (2004).

- A comparison of classification methods for differentiating fronto-temporal dementia from Alzheimer's disease using FDG-PET imaging. *Statistics in medicine*, 23(2), 315-326.
- [4] Price, D. L. (2001). Aging of the brain and dementia of the Alzheimer type. *Principles of neural science*.
- [5] Mora-Simón, S., García-García, R., Perea-Bartolomé, M. V., Ladera-Fernández, V., Unzueta-Arce, J., Patiño-Alonso, M. C., & Rodríguez-Sánchez, E. (2012). Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 54(5), 303-310.
- [6] Mormann, F., Lehnertz, K., David, P., & Elger, C. E. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3-4), 358-369.
- [7] Test de Wilcoxon Mann Whitney como alternativa al t-test by Joaquín Amat Rodrigo, available under a Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) at https://www.cienciadedatos.net/documentos/17_mann-whitney_u_test
- [8] Nakamura, A., Cuesta, P., Fernández, A., Arahata, Y., Iwata, K., Kuratsubo, I., ... & Kato, T. (2018). Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(5), 1470-1485.
- [9] López-Sanz, D., Serrano, N., & Maestú, F. (2018). The role of magnetoencephalography in the early stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 572.
- [10] Berendse, H. W., Verbunt, J. P. A., Scheltens, P., Van Dijk, B. W., & Jonkman, E. J. (2000). Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 111(4), 604-612.
- [11] Huang, C., Wahlund, L. O., Dierks, T., Julin, P., Winblad, B., & Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 111(11), 1961-1967.
- [12] Engels, M. M. A., Van der Flier, W. M., Stam, C. J., Hillebrand, A., Scheltens, P., & van Straaten, E. C. W. (2017). Alzheimer's disease: the state of the art in resting-state magnetoencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 128(8), 1426-1437.
- [13] Fernández, A., Arrazola, J., Maestú, F., Amo, C., Gil-Gregorio, P., Wienbruch, C., & Ortiz, T. (2003). Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study. *American Journal of Neuroradiology*, 24(3), 481-487.
- [14] Stam, C. J., van Walsum, A. M. V. C., Pijnenburg, Y. A., Berendse, H. W., de Munck, J. C., Scheltens, P., & van Dijk, B. W. (2002). Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6), 562-574.
- [15] Stam, C. J., Jones, B. F., Manshanden, I., Van Walsum, A. V. C., Montez, T., Verbunt, J. P., ... & Scheltens, P. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 32(3), 1335-1344.
- [16] López, M. E., Cuesta, P., Garcés, P., Castellanos, P. N., Aurtenetxe, S., Bajo, R., ... & Fernandez, A. (2014). MEG spectral analysis in subtypes of mild cognitive impairment. *Age*, 36(3), 1095-1112.
- [17] Babiloni, C., Del Percio, C., Boccardi, M., Lizio, R., Lopez, S., Carducci, F., ... & Frisoni, G. B. (2015). Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(2), 556-570.
- [18] Akinori Nakamura, Pablo Cuesta, Alberto Fernández, Yutaka Arahata, Kaori Iwata, Izumi Kuratsubo, Ma-sahiko Bundo, Hideyuki Hattori, Takashi Sakurai, Koji Fukuda, et al. Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(5):1470-1485, 2018.
- [19] Poirier, J., Delisle, M. C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D., ... & Gilfix, B. M. (1995). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(26), 12260-12264.
- [20] Garcés, P., Vicente, R., Wibrál, M., Pineda Pardo, J. A., López, M. E., Aurtenetxe, S., ... & Fernández, A. (2013). Brain-wide slowing of spontaneous alpha rhythms in mild cognitive impairment. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 100.
- [21] Fernández, A., Hornero, R., Mayo, A., Poza, J., Gil-Gregorio, P., & Ortiz, T. (2006). MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 306-314.
- [22] Engels, M., Hillebrand, A., van der Flier, W. M., Stam, C. J., Scheltens, P., & van Straaten, E. C. (2016). Slowing of hippocampal activity correlates with cognitive decline in early onset Alzheimer's disease. An MEG study with virtual electrodes. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 238.
- [23] López, M. E., Turrero, A., Cuesta, P., López-Sanz, D., Bruña, R., Marcos, A., ... & Fernández, A. (2016). Searching for primary predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a multivariate follow-up study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 133-143.