



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ingeniería

Campus Aeropuerto



**Diagnostico automático del deterioro cognitivo leve empleando
magneto-encefalogramas**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el título de
Ingeniero Biomédico línea terminal en Bioseñales y
Bioinstrumentación.

Presenta:

Linda Karen Bárcenas Uresti

Dirigida por:

Dr. Juan Pablo Amézquita Sánchez
Dr. Carlos Andrés Pérez Ramírez

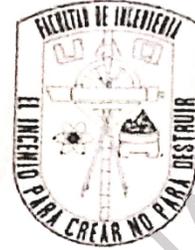
Querétaro, Querétaro, Noviembre 2019



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ingeniería

Ingeniería Biomédica



“Diagnostico automático del deterioro cognitivo leve empleando magneto-encefalogramas”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el título de Ingeniero Biomédico.

Presenta:

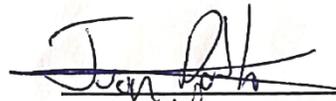
Linda Karen Bárcenas Uresti

Dirigido por:

Dr. Juan Pablo Amézquita Sánchez

Dr. Carlos Andrés Pérez Ramírez

Dr. Juan Pablo Amézquita Sánchez
Presidente


Firma

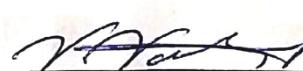
Dr. Carlos Andrés Pérez Ramírez
Secretario


Firma

Ing. Eduardo Martínez Segoviano
Vocal


Firma

Dra. Vanessa Vallejo Becerra
Suplente


Firma

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Noviembre 2019

RESUMEN

La mejora en tratamientos de diversas enfermedades ha permitido un aumento en la esperanza de vida de la población en general, por lo que se prevé que el porcentaje de personas mayores de 60 años aumentará con los años, tan sólo en México, entre 1990 y 2017 el porcentaje de la población de 60 años y más aumentó de 6.4 a 10.5 % y se espera que en 2050 su monto aumente a 32.4 millones. En este sentido, los trastornos cognitivos son una de las patologías más frecuentes en la población geriátrica. La tasa de conversión del DCL (Deterioro cognitivo leve) a demencia se ha estimado para los ancianos en un rango anual de 8% a 16%. Actualmente no existe tratamiento o cura para detener o invertir el deterioro mental. Sin embargo, mientras más pronto pueda ser diagnosticado en alguna de sus fases tempranas, puede aumentarse la esperanza de vida de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo generar una metodología que permita realizar la diferenciación automática entre personas sanas y personas con deterioro cognitivo leve, mediante la utilización de técnicas de procesamiento de señales como la descomposición empírica de modos, la teoría del caos y redes neuronales empleando señales provenientes de magneto-encefalogramas.

Palabras clave: Deterioro Cognitivo Leve, Descomposición empírica de modos Dimensión fractal, Redes neuronales.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera profesional y durante mi vida. A todos los que han estado presentes y me apoyaron en esta etapa de manera profesional y personal.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

AGRADECIMIENTOS

A mis padres porque sé que a lo largo de mi vida han hecho todo lo posible para que nada me haga falta, porque a su manera, han procurado apoyarme en mis estudios haciéndome posible lograr mi meta pese a cualquier adversidad.

A mi director de tesis, el Dr. Juan Pablo Amézquita por brindarme su experiencia, conocimiento, consejos y paciencia en la realización de este proyecto.

A mis profesores, en especial al Dr. Carlos A. Pérez y al ing. Eduardo Mtz. Segoviano y en general, por estar siempre dispuestos a apoyarme y aconsejarme.

A la ing. Brenda Pérez y al ing. Juvenal Luna por su apoyo y enseñanzas ya en un ámbito profesional.

A mis amigos y compañeros que he tenido tanto de la escuela como del trabajo, por apoyarme y alentarme.

Y por supuesto a la Universidad Autónoma de Querétaro y a todas sus autoridades, por permitirme concluir con una etapa de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	X
CAPÍTULO I.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 ANTECEDENTES	1
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	5
1.4 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	6
1.5 HIPÓTESIS	6
1.6 OBJETIVOS	6
1.6.1 Objetivo general.....	7
1.6.2 Objetivos Particulares	7
1.7 PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA.....	8
CAPÍTULO II.....	9
2.1. REVISIÓN DE LA LITERATURA	9
2.2. SEÑALES MEG	9
2.3. PROCESAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES.....	12
2.3.1 MATLAB.....	12
2.3.2 Descomposición Empírica de Modos.....	14
2.3.3 Dimensión Fractal	15
2.3.4 Algoritmo de Katz.....	16
2.3.5 Algoritmo de Higuchi.....	16
2.3.6 Dimensión de Caja.....	17
2.3.7 Análisis de Varianza.....	17

2.3.8 Redes Neuronales	18
CAPÍTULO III.....	21
3.1. METODOLOGÍA.....	21
3.2. MATERIAL.....	22
3.3. SISTEMA DE ADQUISICIÓN DE DATOS MEG.....	23
3.4. PROCESAMIENTO DE SEÑALES MEG.....	26
CAPÍTULO IV.....	30
4.1 PUESTA DE EXPERIMENTO.....	30
4.2 RESULTADOS.....	31
4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
CAPÍTULO V.....	39
5.1 CONCLUSIONES.....	39
5.2 PROSPECTIVAS	40
BIBLIOGRAFÍA	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Planteamiento general	8
Figura 2.1 Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG	10
Figura 2.2 Interfaz MATLAB	14
Figura 2.3 Estructura básica de un Perceptrón multicapa.....	18
Figura 2.4 Representación de una neurona artificial.....	19
Figura 3.1 Diagrama de bloques de la metodología propuesta	21
Figura 3.2 Mapa cerebral con la ubicación de los 148 sensores donde se registra MEG	24
Figura 3.3 Señal MEG monitoreada para una persona (a) sana y (b) con DCL de la parte frontal del cerebro	25
Figura 3.4 Señal sintética generada.....	26
Figura 3.5 IMFs obtenidas para la señal sintética a través de la EMD	27
Figura 3.6 Frecuencias obtenidas para cada IMF	28
Figura 4.1 Representación de la prueba de reconocimiento de las letras, donde los participantes en la primera fase memorizan las 5 letras “SMAQE”. Y en la segunda fase reconocen las letras.....	30
Figura 4.2 Bandas de Frecuencia o IMFs de un paciente (a) sano y (b) con DCL	32
Figura 4.3 Distribución de valores KFD para el sensor 9 IMF1 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2 Personas con DCL).....	34
Figura 4.4 Distribución de valores HFD para el sensor 9 IMF1 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL)	35

Figura 4.5 Distribución de valores BD para el sensor 141 IMF2 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL) 35

Figura 4.6 Distribución de valores KFD para el sensor 141 IMF2 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL) 36

Dirección General de Bibliotecas UAQ

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Tipos de bandas cerebrales.....	11
Tabla 3.1 Valores de los fractales obtenidos en cada IMF	29
Tabla 4.1 Valores de probabilidad obtenidos a través de ANOVA, así como media y desviación estándar de los diferentes conjuntos de datos	36
Tabla 4.2 Eficiencia de la metodología propuesta	38

Dirección General de Bibliotecas UAQ

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL o MCI, por sus siglas en inglés) es un término que se usa para definir un desorden sutil pero perceptible de la memoria. Una persona con DCL padece de problemas con la memoria que suelen ser peores que los que normalmente tienen otras personas de su edad, pero no muestra ningún otro síntoma de demencia, como pueden ser la disminución del juicio o del razonamiento (Alzheimer's Association, 2009). Algunas investigaciones relacionan el DCL con la enfermedad de Alzheimer ya que las alteraciones en la memoria normalmente tienen incidencia a problemas neurológicos más graves, y de manera más frecuente también a Alzheimer (Rami & Marcos, 2004). Por lo tanto, un entendimiento del sustrato anatómico y fisiológico del trabajo de memoria permitiría dilucidar mejor la patología de MCI.

En materia social y de salud es importante ir buscando maneras de diagnosticar este tipo de padecimientos ya que actualmente la cantidad de población en edad mayor está en aumento, tan sólo en México, entre 1990 y 2017 el porcentaje de la población de 60 años y más aumentó de 6.4 a 10.5 % y se espera que en 2050 su monto aumente a 32.4 millones (21.5% de la población total) (INEGI, 2017), por consecuencia, al aumentar la esperanza de vida, también incrementa la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, siendo aquellas enfermedades relacionadas con trastornos mentales las de mayor impacto en la salud pública. (Custodio et al., 2012).

1.2 Antecedentes

Los estudios de prevalencia de los trastornos de memoria asociados con la edad no se habían intentado hasta fechas relativamente recientes, probablemente debido a la incertidumbre de no contar con criterios diagnósticos inequívocos e instrumentos validados. Anteriormente no se contaba con métodos de diagnóstico certeros para el DCL, ya que muchas veces éstos eran imprecisos o en muchos

casos los síntomas del DCL eran ignorados y los tomaban como “algo normal de la edad”, por lo general las pruebas consistían sólo en pequeños test para medir el nivel de memoria de los pacientes, test físicos para ver que su rendimiento motor y estudios para ver el ambiente en el que se desenvolvían las personas, conforme la tecnología avanza, se van desarrollando nuevos métodos más precisos y que brindan una información más precisa para el diagnóstico (Alberca, 2010). Se debe de tomar en cuenta que otras condiciones o padecimientos también tienen una forma reversible de deterioro cognitivo leve, como la depresión, o el efecto secundario de una medicación; por eso mismo es importante conocer la historia del paciente, para que así estas posibilidades sean evaluadas (Petersen, 2011).

Los métodos que usualmente se utilizan para el diagnóstico de personas con DCL varían. Por ejemplo, se encuentran las pruebas neuropsicológicas, las cuales buscan valorar y medir las características de los pacientes para resolver problemas, checar su nivel de razonamiento, inteligencia y medir su conducta (Perea Bartolomé, s.f). Las pruebas de rastreo general, éstos tienen la finalidad de hacer un cribado del estado cognitivo general del sujeto (realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están, explorando las diversas funciones cognitivas superiores) (Nieves Ascunce, 2015).

En los últimos años, las técnicas de imagen cerebral tales como resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de protones, electroencefalografía, magnetoencefalografía, entre otras, han cobrado más relevancia en los últimos años, ya que estas técnicas permiten detectar lesiones y alteraciones, dependiendo de las diferentes localizaciones en las anomalías morfológicas y funcionales, con el fin de poder traducir mecanismos de compensación de las neuronas perdidas dependiendo del área donde haya ocurrido (Besga Basterra, 2008; Sara Mora et al., 2012). Por lo tanto, la

resonancia magnética ha permitido descartar otras condiciones que puedan explicar la pérdida de memoria de los pacientes tales como una enfermedad vascular, tumores o hidrocefalia, entre otras (Petersen, 2011).

En particular, los científicos de la Universidad de Texas en Dallas, EEUU descubrieron que mediante un Electroencefalograma (EEG), las células cerebrales de personas con DCL reaccionaban de forma más lenta durante tareas relacionadas con la búsqueda de palabras, ellos consideran que ese descubrimiento puede ayudar al diagnóstico de esta enfermedad (Fernández et al., 2012; TiTi, 2015). Por otro lado, actualmente la Magneto encefalografía (MEG), una técnica de neuroimagen funcional, ha permitido describir patrones en la actividad cerebral relacionada con diferentes procesos cognitivos básicos (Maestu et al., 2005), ya que puede ayudar a discriminar si las pequeñas pérdidas de memoria o quejas subjetivas de memoria que muchos sufren a partir de una edad determinada corresponden con una persona mayor sana o si por el contrario, pueden ser el inicio del deterioro cognitivo (Knopman & Petersen, 2014). Recientemente, Timothy et al. (2017) propusieron una metodología basada en el análisis de recurrencia cruzada para el diagnóstico de personas con DCL empleando señales EEG. Los autores reportan una eficiencia del 70% para diagnosticar pacientes con DCL, cuando los pacientes están en reposo y con los ojos cerrados. A pesar de los buenos resultados con ambas señales EEG o MEG, estas presentan características no estacionarias, así como una gran cantidad de ruido; por lo tanto, estas tienen que ser interpretadas por un experto, lo que le puede llevar semanas o meses en llegar a un diagnóstico final (Amezquita Sánchez et al., 2016). En este sentido, existe la necesidad de una metodología capaz de analizar este tipo de señales para poder dar un diagnóstico capaz de diagnosticar DCL de una forma más rápida y en un cierto caso sin la necesidad de un experto.

Con respecto al ámbito nacional, en 2001 se realizó una encuesta nacional sobre salud y envejecimiento en México (Wong Luna, 2001), donde sus resultados indicaron que la probabilidad de deterioro cognitivo es mayor en las mujeres de edad avanzada y fue menor en los sujetos casados (Mejía Arango et al., 2007). Por otro lado, en instituciones como la UNAM y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, se ha estado trabajando en la creación de perfiles neuropsicológicos para proporcionar características cognitivas objetivas que pueda guiar a los especialistas hacia un diagnóstico oportuno y diferenciación de DCL y de la demencia (Montes Rojas et al., 2012).

En cuanto al diagnóstico de enfermedades en la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), se han desarrollado un amplio número de trabajos orientados al monitoreo del cuerpo humano y procesamiento de señales. Por ejemplo, Vázquez (2013) presentó un sistema de visión artificial basado en la toma de imágenes termografías para la detección temprana de pie diabético. Las imágenes tomadas fueron procesadas para su conversión a escalas de grises, con el fin de segmentarlas y encontrar características en ellas para el diagnóstico del pie. Continuado con el trabajo de Vázquez (2013), Jiménez (2015) desarrolló un sistema de visión artificial basado en la toma de imágenes termografías capaz de procesar y segmentar automáticamente la imagen para la detección temprana de ulceraciones en la planta de los pies de personas con pie diabético. Por otro lado, Vega (2016) desarrolló un sistema de visión artificial basado en la toma de imágenes termografías del pecho de mujeres para la detección temprana de cáncer de mama. Para ello, las imágenes son procesadas en escala de grises con el fin de detectar zonas de cambios en temperatura del pecho para dar un diagnóstico.

Otra línea que se ha estado trabajando en la UAQ, es la creación de un sistema de radiografía digital para el área de odontología y densitometría con el fin

de obtener imágenes digitales de rayos X a través de un sensor, de manera que se pueda ver la radiografía aplicada y se proceda a realizar el tratamiento adecuado de la imagen para un mejor diagnóstico, para así poder realizar un procesamiento de la imagen de manera eficaz (Jiménez, 2009)

De acuerdo con lo investigado en a nivel local, aunque sí se ha trabajado en encontrar nuevos métodos de diagnóstico, en lo referido al DCL, no hay todavía trabajos que se enfoquen al análisis de señales MEG para el diagnóstico de DCL. Por lo tanto, esta tesis sentará las bases para el diagnóstico de personas con DCL.

1.3 Justificación

Actualmente no existe tratamiento o cura para detener o invertir el deterioro mental. Sin embargo, mientras más pronto pueda ser diagnosticado en alguna de sus fases tempranas, puede aumentarse la esperanza de vida de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

Generalmente, el diagnóstico de esta enfermedad es a través del análisis de las señales MEG o EEG; ya que este tipo de señales han permitido el desarrollo de nuevas líneas de investigación, ya que la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve están ligadas a procesos fisiológicos esenciales como la desconexión neuronal o el déficit de ciertos neurotransmisores (Fernández et al., 2011); sin embargo, estas señales son no estacionarias y están embebidas en un nivel de ruido muy alto, además de presentar una amplitud muy baja, lo que representa un reto para la identificación de características adecuadas que permitan un diagnóstico acertado de DCL.

Por lo tanto, es necesaria la generación de una metodología basada en procesamiento avanzado capaz de trabajar con señales ruidosas no estacionarias y de baja amplitud, con el fin de poder estimar características dentro de estas

señales y poder hacer un diagnóstico certero de cuando una persona tiene o no DCL y evitar el requerir de un experto que tiene un costo muy elevado y el tiempo de respuesta o diagnóstico es muy alto.

1.4 Descripción del problema

Las enfermedades relacionadas con el deterioro de la mente son de las más incapacitantes y caras que se asocian con el envejecimiento, con un alto impacto social y económico. Por un lado, se cuenta con los problemas propios de la enfermedad que principalmente sufre el adulto mayor, pero por lo general tiene un impacto mayor, ya que afecta a todos los componentes de la familia y por último a la sociedad, que en un momento dado es la que absorbe los costos económicos del manejo de estos padecimientos; sin embargo, en México no tenemos un costo estimado de costos directos e indirectos que trae consigo esta enfermedad, pero es muy cara el tratarla en un estado ya avanzado (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012).

Por lo antes mencionado, un diagnóstico oportuno de la enfermedad es crucial, ya que impactaría de manera importante en retrasar el periodo de dependencia económica y de salud del paciente. Por lo tanto, se requiere de un sistema capaz de estimar de manera eficaz las características de la enfermedad con el fin de diagnosticar DCL de manera eficiente y, sobre todo, en etapa temprana, dándole así una mayor comodidad y calidad de vida a las personas.

1.5 Hipótesis

Mediante la utilización de la descomposición empírica de modos, la teoría del caos y redes neuronales es posible generar una metodología que permita realizar el diagnóstico de personas sanas y personas con deterioro cognitivo leve.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

Proponer y desarrollar una metodología basada en la combinación de la técnica tiempo-frecuencia avanzada descomposición empírica de modos, la teoría del caos (fractales de Katz, Higuchi y Box Counting) y redes neuronales para el diagnóstico de personas sanas y personas con deterioro cognitivo leve.

1.6.2 Objetivos Particulares

1. Leer las señales magneto-encefalogramas mediante el uso del software MATLAB para su entendimiento y análisis de las señales.
2. Programar la técnica descomposición empírica de modos haciendo uso del software MATLAB para procesar y descomponer una señal en tiempo en sus diferentes bandas de frecuencia.
3. Programar los algoritmos de Katz (KFD), Higuchi (HFD) y dimensión de caja (BD) haciendo uso del software MATLAB para estimar la fractalidad de una señal en el dominio del tiempo.
4. Realizar un análisis estadístico, análisis de varianza, con el fin de determinar cuál o cuáles fractales, KFD, HFD o BD son los más discriminante para diferenciar entre una persona sana y una con DCL.
5. Diseñar un clasificador basado en redes neuronales empleando los valores más discriminantes obtenidos en el objetivo 4 para diferenciar una persona sana y una DCL automáticamente.
6. Desarrollar una metodología mediante la conjunción de la descomposición empírica de modos, la teoría del caos y redes neuronales que sea capaz de distinguir entre una persona sana y una con deterioro cognitivo leve.

7. Realizar un análisis estadístico de las diferentes pruebas con el fin de validar la metodología propuesta buscando realizar el diagnóstico de manera eficiente y confiable.

1.7 Planteamiento general del problema

La Figura 1.1 muestra el planteamiento general para el diagnóstico de DCL, el cual está basado en 4 etapas, adquisición de las señales, procesamiento de las señales, análisis estadístico y clasificación con el fin de diagnosticar personas sanas y con DCL o MCI.



Figura 1.1 Planteamiento general

- a) **Etapa 1:** Adquisición de las señales. En esta etapa se procede a la medición y adquisición de señales MEG.
- b) **Etapa 2:** Procesamiento. Esta etapa está encargada de procesar las señales medida con el objeto de encontrar características que permitan diferenciar entre una persona sana y una con DCL.
- c) **Etapa 3:** Análisis estadístico. Esta etapa se encarga de evaluar las características obtenidas en la etapa 2 para identificar las características más discriminativas que permitan diferenciar entre una persona sana y una con DCL.
- d) **Etapa 4:** Clasificación. Esta etapa se encarga de clasificar las características encontradas por el procesamiento con el fin de relacionarlas con una persona sana o con la enfermedad de manera automática.

CAPÍTULO II

2.1. Revisión de la literatura

En esta sección se muestran los fundamentos matemáticos y conceptos empelados en la metodología propuesta en este trabajo de tesis, la técnica de descomposición empírica de modos, fractales, estudio estadístico llamado ANOVA y redes neuronales para la detección de DCL empleando señales MEG.

2.2. Señales MEG

La magneto-encefalografía (MEG) es una técnica que permite sensar la actividad funcional neuronal de una persona de manera no invasiva. Esta técnica surge de la necesidad de comprender procesos neurológicos de una persona con el fin de ayudar al diagnóstico de diversas enfermedades. MEG se basa en la detección de los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica y magnética cerebral (Neurología pediátrica, 2017). Una de sus principales ventajas de las señales MEG es que no se degrada por el paso a través de los diferentes tejidos, como ocurre con las corrientes de volumen que capta el electroencefalograma (EEG), y por tanto puede medir en tiempo real y de forma directa las señales neuronales (Maestu et al., 2005).

El primer registro de campos magnéticos fuera de la cabeza, generados a partir de corrientes neuronales, fue realizado por David Cohen, utilizando un detector de bobina de cobre en la universidad de Illinois, (Cohen, 1968) desde entonces, la manera de registrar señales de MEG ha ido cambiando y mejorando. Actualmente, el sistema de adquisición de señales de MEG consta de 3 procesos principales como se muestra en la Figura 2.1 (Zimmerman et al., 1970):

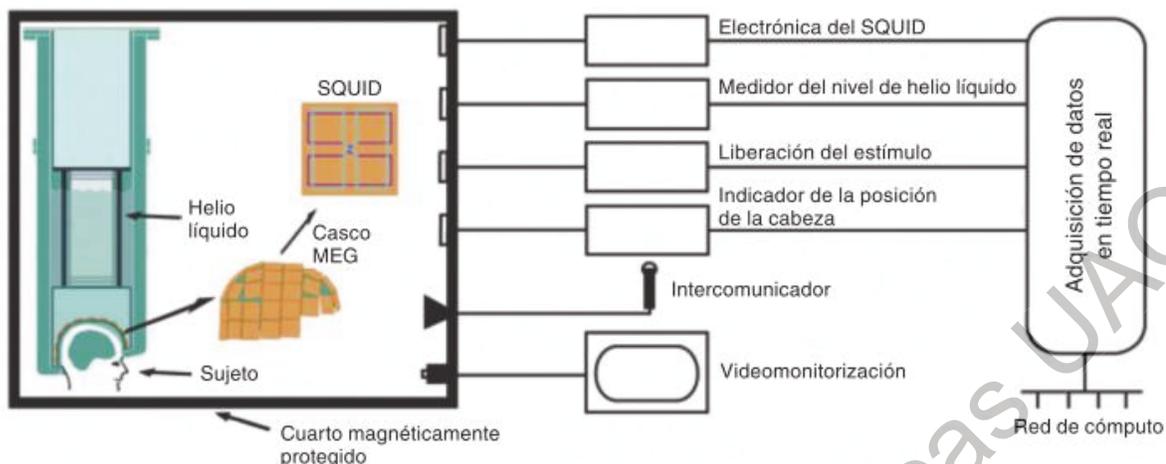


Figura 2.1 Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG

- a) Arreglo de dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUID, por sus siglas en inglés) los cuales permiten medir campos magnéticos de muy pequeñas magnitudes.
- b) Un bloque de enfriamiento generalmente de helio líquido a -269°C , necesario para mantener los dispositivos semiconductores en estado de conducción óptimo, ya que, a esta temperatura los cambios en el campo magnético generados por las neuronas a pocos centímetros de los sensores permiten inducir un flujo de corriente en la bobina colectora.
- c) Un cuarto blindado, debido a la amplitud tan pequeña de la señal, esto es utilizado para reducir los efectos de campos magnéticos externos que puedan causar interferencias significativas en las mediciones.

2.2.1 Bandas de frecuencia cerebrales

Las señales MEG permiten estudiar con precisión dónde se han generado las actividades principales implicadas en procesos cognitivos. En base a esto, diferentes bandas de frecuencia son generadas en las ondas cerebrales: delta,

theta, alfa, beta y gamma (ver Tabla 2.1) (Fernández, 2017; Sciotto & Niripil, 2018).

Tabla 2.1 Tipos de bandas cerebrales

Banda	Frecuencia (Hz)
Delta (δ)	0.5-4
Theta (Θ)	4-8
Alfa (α)	8-13
Beta (β)	13-33
Gamma (γ)	33-90

- **Delta:** Se asocia principalmente con el sueño profundo y tiene una amplitud de 20 μ V a 200 μ V. Son indicadores de tumores cerebrales y en el caso de niños con condiciones de déficit de atención y desordenes de hiperactividad.
- **Theta:** Estas ondas se asocian al sueño ligero y meditación profunda. También aparece en estados de relajación y fantasía. Tiene una amplitud de 20 μ V a 100 μ V. Las personas que producen con más frecuencia estas ondas tienden a tener más problemas de concentración y atención.
- **Alfa:** Sus amplitudes varían desde los 20 μ V hasta los 60 μ V aceptando como normales hasta 150 μ V, lo cual puede variar según: la edad, a mayor edad, menor voltaje. Son ondas que aparecen cuando el sujeto se encuentra en estados de relajación y tranquilidad. Aparecen con mayor frecuencia en la región occipital, aunque se produce a lo largo de toda la corteza cerebral. Hay estudios que sugieren que las personas que generan

con mayor frecuencia este tipo de ondas tienen mayor memoria, capacidad de concentración e imaginación.

- **Beta:** Tienen amplitudes entre $2\mu\text{V}$ y $20\mu\text{V}$ y son las ondas que más producimos durante el día, ya que aparecen con cualquier actividad racional. Se producen cuando la persona está en estado consciente y realizando alguna tarea. Así, si el sujeto está en estado de alerta o resolviendo algún problema concreto, producirá este tipo de ondas.
- **Gamma:** Este tipo de ondas es el de mayor frecuencia y se asocia a estados de alta concentración y atención. Se producen en ráfagas cortas y con una amplitud menor que los otros tipos de ondas (de $5\mu\text{V}$ a $10\mu\text{V}$). Hay estudios que relacionan la capacidad de memoria con la capacidad de generar ondas gamma. También aparecen en estados de máxima alerta o pánico.

2.3. Procesamiento Digital de Señales

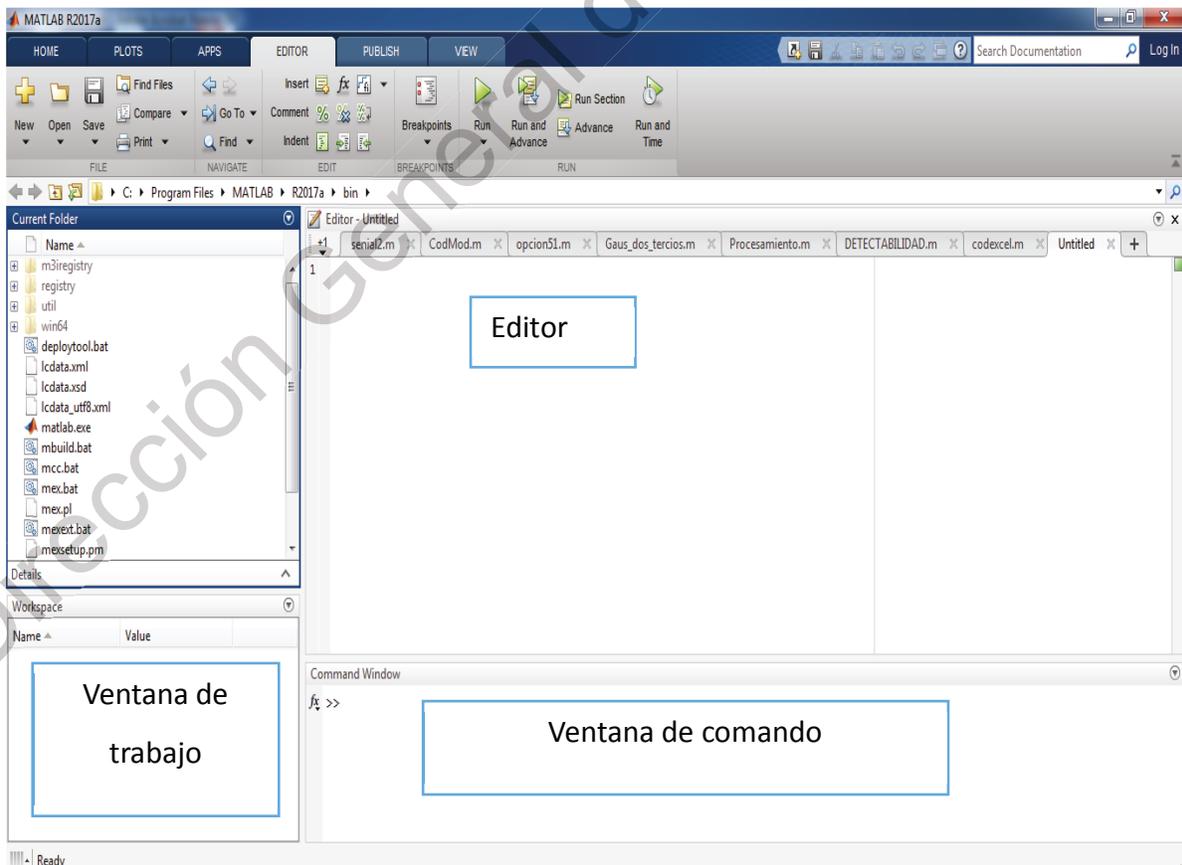
En general, las señales digitales contienen información relevante en función de la aplicación tratada. Por lo tanto, el procesamiento digital de las señales es necesario con el fin de estimar los patrones o características dentro de las señales con el fin de asociarlas a un fenómeno estudiado (Alvarado, 2011). En este sentido el procesamiento empleado para el desarrollo de esta tesis se basa en la técnica de descomposición empírica de modos, fractales y redes neuronales programadas en MATLAB para distinguir entre una persona sana y una con DCL. Las siguientes subsecciones describen las técnicas empleadas en este trabajo de tesis.

2.3.1 MATLAB

MATLAB o laboratorio de matrices es un software matemático especializado para el tratamiento o manipulación de vectores o matrices. Este software emplea un entorno de programación gráfico para el análisis y la visualización de los datos.

Además, este contiene toolboxes para el desarrollo de filtros, clasificadores, entre otros. MATLAB es muy empleado en diferentes sectores tales como educativo, automotriz, aeroespacial, comunicaciones, electrónica y las industrias de automatización industrial, servicios financieros, incluso para análisis de señales y modelos de sistemas biológicos, y como herramienta fundamental para la investigación (The MathWorks, Inc., s.f.).

La pantalla principal del MATLAB cuenta con 3 secciones principales: el Editor, Command Window y Workspace (ver Figura 2.2). En el centro de la pantalla se encuentra el Editor, el cual permite la escritura del código o programa que se quiere trabajar. La ventana llamada Command Window, la cual está localizada en la parte inferior derecha, y permite el desarrollo básico de la manipulación de los datos. Finalmente, la ventana de Workspace, localizada en la parte inferior izquierda, permite la visualización de las variables que se han estado utilizando en la manipulación de la información, así como los valores almacenados



en ellas.

Figura 2.2 Interfaz MATLAB

2.3.2 Descomposición Empírica de Modos

La descomposición empírica de modos o EMD por sus siglas en inglés, es un método adaptativo capaz de analizar señales con propiedades no estacionarias (Colominas et al., 2013). El método EMD consiste en descomponer una señal original en una suma de componentes oscilatorios llamados funciones de modo intrínseco o bandas de frecuencia llamadas en inglés IMFs, la cual cada una es mono componente. (Maldonado Portillo, 2012). Cada una de estas componentes, representa procesos físicos subyacentes en la señal, separándola y extrayendo la energía asociada a esta en diferentes escalas de tiempo intrínsecas, dando como resultado una suma finita de modos oscilatorios (Pozada & Acevedo, 2008).

Para ser considerada una IMF, se utiliza un método conocido como cribado o tamizado (Moreno-Gómez et al., 2018), el cual se describe a continuación:

1. Identificar los puntos máximos y mínimos de la señal.
2. Conectar los puntos estimados en (1) empleando splines cúbicos para para obtener una envoltura superior e inferior, el promedio de ambas envolturas se asigna como m_1 y se resta de la señal de tiempo original $x(t)$ para obtener una señal de tiempo $h_1(t)$ de la siguiente manera:

$$h_1(t) = x(t) - m_1(t) \quad (2.1)$$

Si $h_1(t)$ no satisface las condiciones previas, los pasos 1 y 2 se repiten hasta que $h_k(t)$ satisfaga ambas condiciones, por lo tanto $h_k(t)$ es considerada la primera IMF, definida como:

$$c_1(t) = h_k(t) = IMF_1 \quad (2.2)$$

3. Una vez obtenida la primera banda de frecuencia o IMF_1 , la señal $c_1(t)$ es sustraída de la señal de tiempo original $x(t)$ para calcular la señal residual $r_1(t)$:

$$r_1(t) = x(t) - c_1(t) \quad (2.3)$$

4. Comprobar si $r_1(t)$ es una función monótona lo que indicaría que no hay más IMFs que se puedan extraer. Si $r_1(t)$ no es monótona, entonces deben repetirse los pasos 1 a 3 con el fin de obtener las demás IMFs. Este proceso finaliza cuando $r_1(t)$ se vuelve una función monótona.
5. Una vez que se ha detenido el proceso, la señal de tiempo original $x(t)$ se descompone en N modos intrínsecos IMF y el último residuo $r_N(t)$ tal como de la siguiente manera:

$$x(t) = \sum_{n=1}^N c_n(t) + r_N(t) \quad (2.4)$$

2.3.3 Dimensión Fractal

La palabra fractal proviene del latín *fractus*, que significa fragmentado, fracturado, o simplemente roto, quebrado o irregular, muy apropiado para objetos cuya dimensión es fraccionaria, la expresión y el concepto se atribuyen al matemático Benoit B. Mandelbrot (Mandelbrot, 1982).

La geometría fractal es una teoría matemática capaz de medir la irregularidad de objetos naturales. En este sentido, la dimensión fractal (FD por sus siglas en inglés) describe la medida numérica adimensional del grado de irregularidad de una señal. (Al-Majdalawi Álvarez, 2005). Por lo tanto, en base a lo antes mencionado la dimensión fractal puede ser una herramienta útil para estimar patrones dentro de las señales con el fin de asociarlos a un fenómeno estudiado.

En los últimos años han sido propuestos diversos algoritmos para calcular la dimensión fractal de una señal tales como el algoritmo de Katz (KFD), el

algoritmo de Higuchi (HFD) y el de dimensión de cajas (BD), los cuales interpretan de forma distinta las regularidades o irregularidades en una señal, por ello en este trabajo de tesis se evalúa su eficacia de estos tres algoritmos para la estimación de patrones en señales MEG para poderlas asociar al fenómeno de DCL.

2.3.4 Algoritmo de Katz

El algoritmo de Katz o KFD por sus siglas en inglés, describe la regularidad de una señal a través de la distancia Euclidiana de los puntos que conforman la señal (M. Katz, 1988). En este sentido, KFD es estimado de acuerdo con:

$$KFD = \frac{\log_{10} \frac{L}{a}}{\log_{10} \frac{d}{a}} = \frac{\log_{10} N}{\log_{10} \frac{d}{L} + \log_{10} N} \quad (2.5)$$

donde L es la suma de las distancias Euclidianas entre puntos sucesivos, d es la distancia Euclidiana entre el primer punto de los datos y el punto de la secuencia que proporciona la distancia más lejana y N representa el número de muestras de la señal analizada (Fernández & Rangel, 2017)

2.3.5 Algoritmo de Higuchi

El algoritmo de Higuchi calcula el valor de FD, HFD, de una señal en el tiempo mediante los siguientes pasos (Amézquita Sánchez et al., 2017):

1. A partir de la señal x , construir k nuevas señales submuestreadas:

$$x_m^k = \left[x_m, x_{m+k}, x_{m+2k}, \dots, x_{m+\lfloor \frac{N-m}{k} \rfloor k} \right], m = 1, 2 \dots k \quad (2.6)$$

donde m y k son números enteros que determinan el retraso de tiempo inicial entre muestras sucesivas, respectivamente, y $\lfloor \cdot \rfloor$ representa la parte entera de un valor específico.

2. Calcular el largo de cada secuencia x_m^k :

$$L_m(k) = \frac{N-1}{k \binom{N-m}{k}} \sum_{i=1}^{\binom{N-m}{k}} |x_{m+ik} - x_{m+(i-1)k}|$$

(2.7)

donde $\frac{N-1}{k \binom{N-m}{k}}$ representa el factor de normalización para cada secuencia.

3. Calcular el largo total promedio:

$$L_m(k) = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L_m(k)$$

(2.8)

4. Considerar que $k \in [1, k_{max}]$, donde k_{max} es un número elegido cuando la pendiente de la mejor línea ajustada para $L(k)$ versus $\frac{1}{k}$ trazada en un plano log-log permanece constante. La pendiente indica el valor de la HFD.

2.3.6 Dimensión de Caja

Dimensión de caja (BD), Box Dimension, o método de conteo de cajas, es una medida matemática adimensional con la cual es posible cuantificar el grado de irregularidad de un objeto.

El algoritmo para este método queda de la siguiente manera para señales en tiempo (Wang, 2005):

$$BD \cong - \frac{\ln \sum_{i=1}^{N-1} |x_{i+1} - x_i| / \Delta t}{\ln \Delta t} \quad (2.9)$$

donde N es el número de muestras x_i para $i = 1 \dots N - 1$ son las muestras de la señal y Δt es el intervalo de muestreo. (Amézquita-Sánchez et al. 2017).

2.3.7 Análisis de Varianza

El análisis estadístico unidireccional ANOVA (Análisis de varianza) es un procedimiento para determinar si la variación en la variable de respuesta surge dentro o entre diferentes grupos poblacionales. ANOVA produce un número llamado valor P como una medida de la capacidad de la característica de

discriminar los grupos. El valor P varía entre 0 y 1, donde 0 y 1 indican alta y baja capacidad de la característica para discriminar a los grupos, respectivamente. Con esta herramienta estadística, se evalúan las características estimadas de cada subbanda o banda de frecuencia más capaces de discriminar pacientes sanos de pacientes con DCL. (Amézquita-Sánchez et al. 2016).

2.3.8 Redes Neuronales

Las redes neuronales artificiales (ANN por sus siglas en inglés) son un intento de emular la forma de trabajar del cerebro humano, están inspirados en modelos de neuronas vivas y comunicación de red (García, 2016). Las ANNs funcionan de manera semejante a las redes biológicas; comenzando con el procesamiento de datos, es decir las conexiones de entradas (neuronas), se da una propagación por medio de señales transferidas entre neuronas, mediante enlaces sinápticos. Cada conexión tiene un peso asociado y el núcleo central del proceso es donde se realiza la función de activación, para luego determinar su salida.

Estos pesos internos (w) se ajustan durante un proceso de "entrenamiento", mediante el cual los datos de entrada junto con los valores de salida deseados o conocidos correspondientes se envían a la red de forma repetitiva y, en cada repetición, los pesos se ajustan de forma incremental para acercar la salida de la red a Los valores deseados. Las neuronas específicas están dedicadas a las funciones de entrada o salida, y otras ("capa oculta") son internas a la red en una

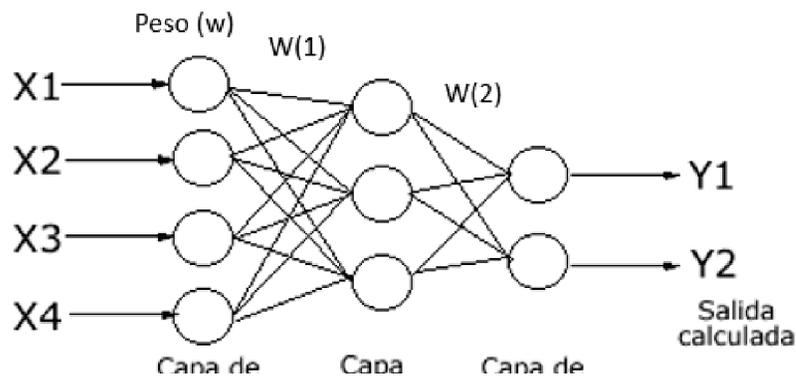


Figura 2.3 Estructura básica de un Perceptrón multicapa

configuración de perceptrón multicapa (MLP por sus siglas en inglés) para el procesamiento de información adicional (López Ramírez et al., 2016). Un ejemplo de esto se puede observar en la Figura 2.3.

En el MLP, las neuronas de la capa de entrada no actúan como neuronas propiamente dichas, sino que se encargan únicamente de recibir las señales o patrones del exterior y propagar dichas señales a todas las neuronas de la siguiente capa. La última capa actúa como salida de la red, proporcionando al exterior la respuesta de la red para cada uno de los patrones de entrada. Las neuronas de las capas ocultas realizan un procesamiento no lineal de los patrones recibidos (Pérez Valls, 2012).

En la Figura 2.4 se muestra una unidad de procesamiento ANN (neurona). Cada unidad es un nodo sumador no lineal S_j definido por la Ecuación (2.10).

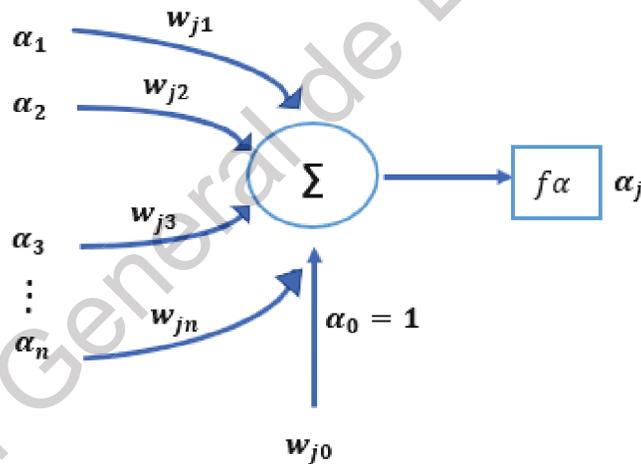


Figura 2.4 Representación de una neurona artificial

Cada unidad es un nodo de suma no lineal S_j definido por la siguiente ecuación:

$$S_j = \sum_{i=0}^n w_{ij} \alpha_i \quad (2.10)$$

donde w_j es el factor de ponderación de la unidad i a la neurona j ($j = 1, 2, \dots, n$) y α_j es el valor definido por:

$$\alpha_j = \frac{1}{1+e^{-s_j}} \quad (2.11)$$

Dirección General de Bibliotecas UAQ

CAPÍTULO III

3.1. Metodología

La metodología propuesta para este trabajo se muestra en la Figura 3.1, la

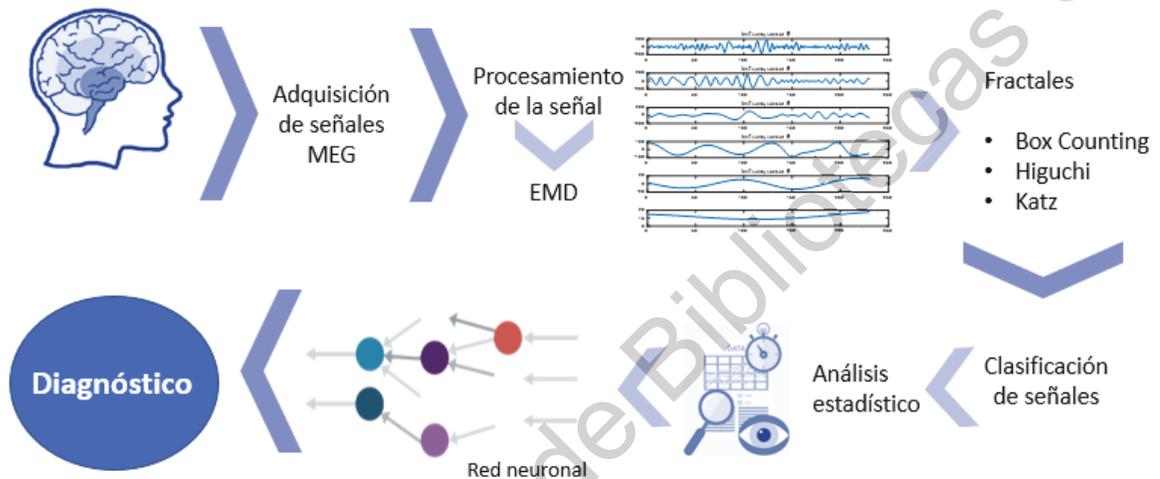


Figura 3.1 Diagrama de bloques de la metodología propuesta

cual es descrita a continuación.

Inicialmente, las señales MEG adquiridas a través de una diadema con 148 sensores son analizadas por la EMD con el fin de descomponer las señales de acuerdo en su información frecuencial en diferentes bandas de frecuencia o IMFs. Es muy importante que las señales analizadas fueron proporcionadas por el Dr. Mehran Ahmadlou (Ahmadlou et. al. 2014).

Entonces, una vez descompuesta las señales MEG en diferentes bandas de frecuencia o IMFs, a cada banda de frecuencia se le aplican los tres algoritmos de dimensión fractal, HFD, KFD y BD, los cuales permiten cuantificar las variaciones

geométricas de la señal. Por esta razón, los valores estimados por la dimensión fractal son una muy buena opción para distinguir entre una persona sana y una con DCL. Posteriormente, los patrones calculados por los métodos de dimensión fractal para las diferentes bandas de frecuencia tanto para señales MEG de personas sanas y con DCL son analizados estadísticamente a través de ANOVA para determinar cuál o cuáles índices y banda de frecuencia son los más capaces de distinguir entre una persona sana y una con DCL.

Finalmente, los patrones más discriminantes identificados a través del método de ANOVA son empleados para diseñar un clasificador basado en redes neuronales para distinguir entre una persona sana y una con DCL de forma automática.

3.2. Material

Para este proyecto de tesis se analizó la base de datos proporcionada por el Dr. Ahmadlu, la cual comprende 18 señales MEG de personas sanas con un rango de edades entre 70 y 80 años y 19 señales MEG de personas con DCL con un rango de edades entre 71 y 78 años monitoreadas en la unidad de geriatría del Hospital universitario San Carlos, en Madrid, España Ahmadlou et al. (2014).

En el caso de pacientes sanos, ninguno de los participantes tenía antecedentes de afecciones neurológicas o psiquiátricas.

Por otra parte, los pacientes con DCL se establecieron de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Enfermedad cognitiva corroborada por un informante (una persona que permanezca con el paciente al menos medio día 4 días a la semana).
2. Deterioro cognitivo objetivo documentado por recuerdo retrasado en la subprueba de Memoria Lógica II de Wechsler Memory Scale-III-Revised

(Mendoza, 2010), las cuales contribuyen a los índices de retraso de memoria auditiva y reconocimiento auditivo.

3. La función cognitiva general normal según lo evaluado por un médico durante una entrevista estructurada con el paciente y un informante y, además, un puntaje de Mini Mental State Examination (MMSE) mayor de 24.
4. Actividades de vida diaria relativamente preservadas, medidas por la escala de Lawton. La cual evalúa la autonomía física y las actividades instrumentales de la vida diaria; tales como: la capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía y les asigna un valor numérico 1 (independiente) o 0 (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas.
5. No estar suficientemente deteriorado, cognitiva o funcionalmente, para cumplir con los criterios de demencia.

Adicionalmente, los pacientes con DCL y sanos se sometieron a una evaluación neuropsicológica para establecer su estado cognitivo con respecto a múltiples funciones cognitivas. Específicamente, el deterioro de la memoria se evaluó utilizando las subpruebas de memoria lógica inmediata (LM1) y retardada (LM2) de Wechsler Memory Scale-III-Revised (Ahmadlou et al., 2014)

3.3. Sistema de adquisición de datos MEG

Las señales MEG de los diferentes participantes fueron medidas a través de un casco magnetómetro, modelo MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging, de cabeza completa de 148 canales como se muestra en la Figura 3.2. Con el fin de medir correctamente las señales magnéticas del cerebro y evitar ruido del ambiente, los participantes fueron ubicados en un cuarto protegido

magnéticamente durante las pruebas, además los participantes fueron evaluados durante las mañanas de 9 AM a 12 PM para que los participantes estuvieran lo más concentrados durante las pruebas.

La actividad cerebral de cada participante se midió empleando una frecuencia de muestreo de 254 Hz y un filtro pasa de banda de 0.5-50 Hz, para obtener 230 datos durante un intervalo de tiempo de 0.9 segundos, además de 29 pruebas fueron hechas para cada participante.

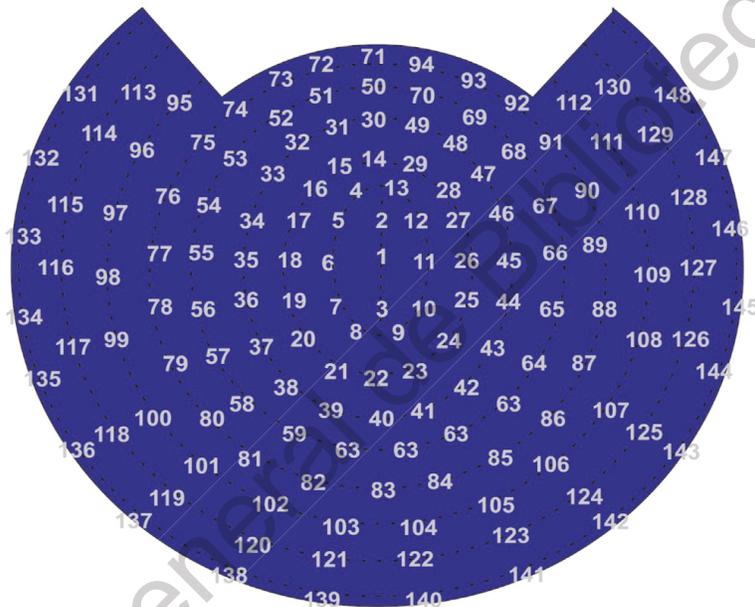


Figura 3.2 Mapa cerebral con la ubicación de los 148 sensores donde se registra MEG

Para examinar la actividad cerebral de manera completa de los diferentes pacientes, los 148 sensores son analizados por la metodología propuesta en este trabajo de tesis. La Figura 3.3 muestra un ejemplo de las señales MEG

monitoreadas para una persona sana y una persona con DCL, respectivamente por el sensor 50, la cual corresponde a la zona frontal del cerebro.

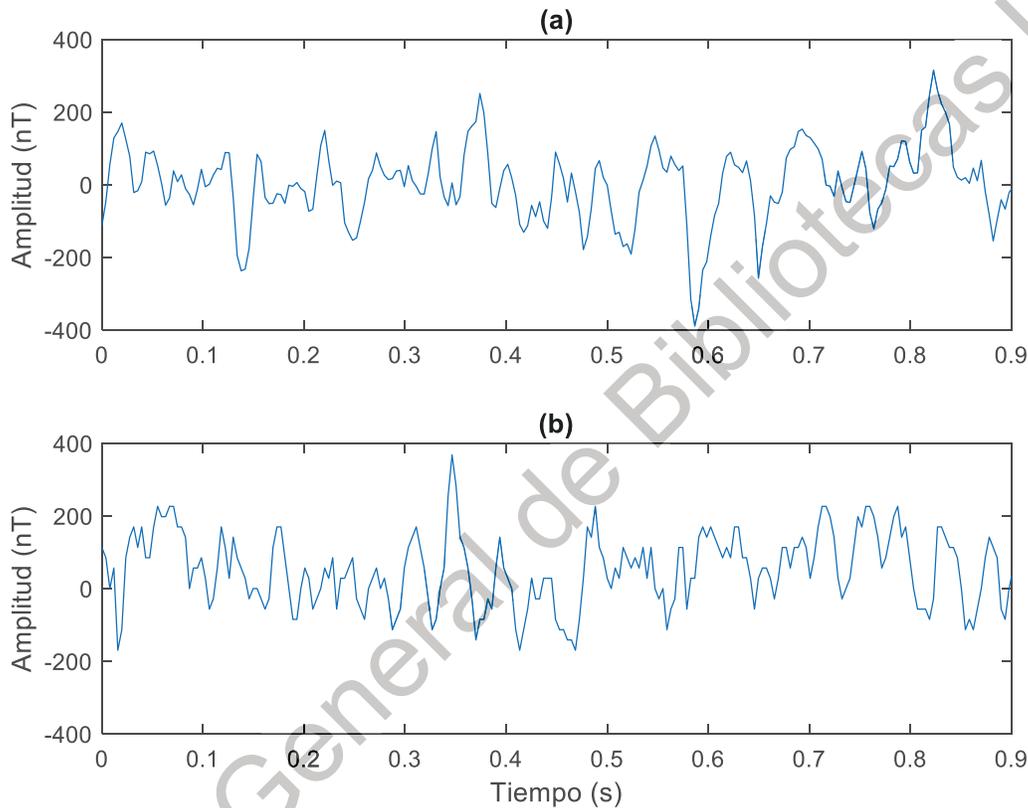


Figura 3.3 Señal MEG monitoreada para una persona (a) sana y (b) con DCL de la parte frontal del cerebro

Observando la Figura 3.3, ambas señales presentan un comportamiento no estacionario, limitando la obtención de patrones o características visualmente, las cuales puedan ser asociadas al fenómeno estudiado. Por esta razón, la

importancia de este trabajo de tesis, donde una metodóloga capaz de evaluar señales con características no estacionarias es propuesta para distinguir entre personas sanas y con DCL.

3.4. Procesamiento de señales MEG

Con el fin de ilustrar el procesamiento de las señales MEG a través de la técnica EMD y los diferentes algoritmos de dimensión fractal propuestos en este trabajo de tesis, se elaboró una señal sintética con frecuencias de 10, 50 y 100 Hz con una duración de 5 segundos y una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, resultando en 5000 muestras a analizar (ver Figura 3.4).

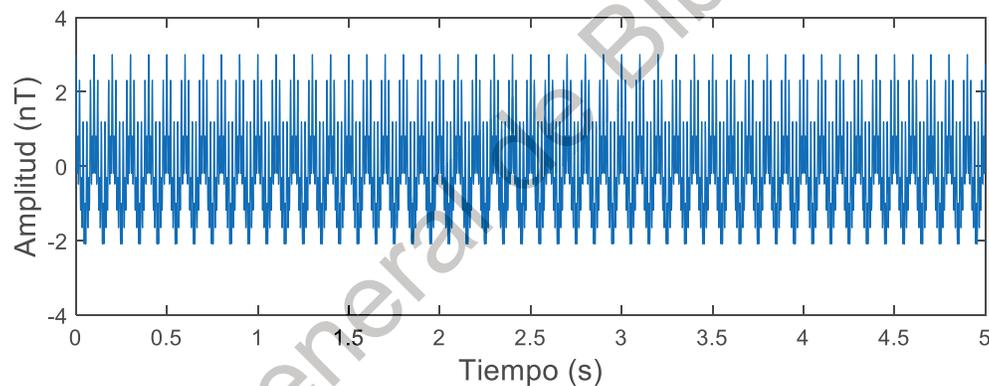


Figura 3.4 Señal sintética generada

De acuerdo con la metodología propuesta, primeramente, se analiza la señal sintética empleando el método de EMD. De acuerdo con el análisis hecho por la EMD se obtienen cinco IMFs o bandas de frecuencia (ver Figura 3.5), donde las primeras 3 IMFs corresponden con las frecuencias analizadas y los 2 restantes son los errores que produce la técnica EMD y son bandas de frecuencia que no

tiene ningún aporte al análisis ya que son señales monotónicas. Por lo tanto, estas últimas dos no son analizadas por las diferentes técnicas de dimensión fractal.

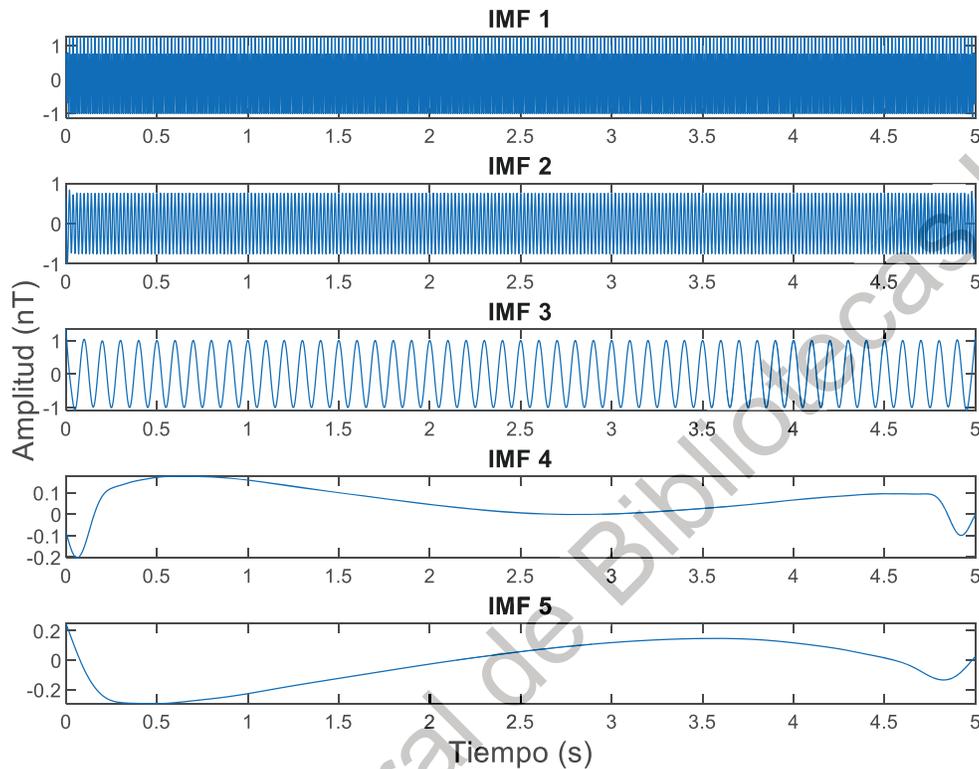


Figura 3.5 IMFs obtenidas para la señal sintética a través de la EMD

Con el fin de ilustrar que las primeras IMFs contienen la información frecuencial correspondiente a la señal analizada se aplica la FFT (Trasformada de Fourier) a cada banda de frecuencia como se muestra en la Figura 3.6. Observando esta figura podemos notar que las IMFs obtenidas corresponden con las frecuencias presentes en la señal sintética, las cuales son 100, 50 y 10 Hz respectivamente.

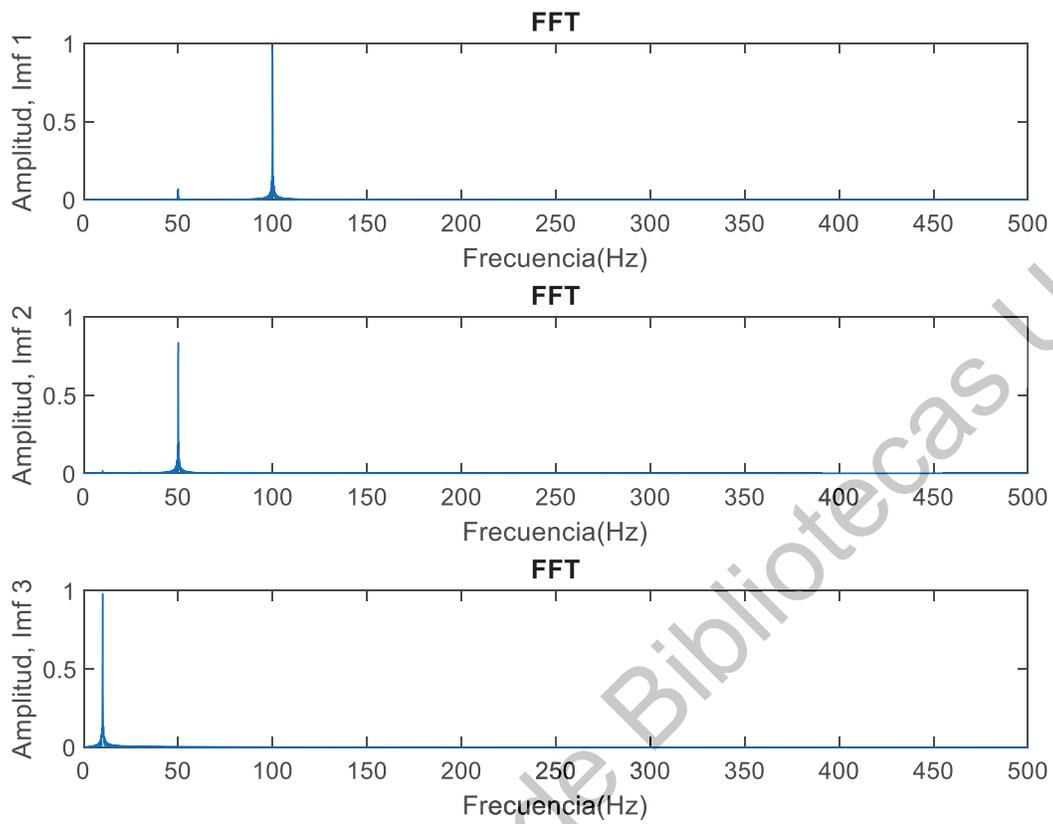


Figura 3.6 Frecuencias obtenidas para cada IMF

Una vez constatado que la EMD descompone la señal de acuerdo con su información frecuencial, las primeras 3 IMFs son evaluadas por los distintos algoritmos de dimensión fractal, BD, HFD y KFD, con el fin de estimar un valor de similitud geométrica de la señal, la cual pueda ser asociada a un fenómeno estudiado. Los resultados obtenidos para las diferentes bandas de frecuencia, IMFs, y los diferentes métodos de dimensión fractal son resumidos en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Valores de los fractales obtenidos en cada IMF

Valores de fractales obtenidos			
# IMF	Técnica utilizada		
	BD	HFD	KFD
1	1.56	1.99	1.45
2	1.58	1.88	1.41
3	1.85	1.05	1.34

Como se puede observar en la Tabla 3.1, diferentes valores para cada banda de frecuencia y cada algoritmo de dimensión fractal (BD, HFD y KFD) son obtenidos. Por lo tanto, es de vital importancia analizar las bandas de frecuencias que aportan información y los tres diferentes algoritmos de fractales con el fin de identificar patrones que permitan clasificar señales de personas sanas y con DCL.

CAPÍTULO IV

4.1 Puesta de experimento

De acuerdo con Ahmadlou et al. (2014), para la adquisición de las señales MEG de cada paciente se realizó la prueba de Sternberg (Sternberg, 1966), la cual se basa en la presentación de cinco letras y la memorización de estas. Después de la presentación del conjunto de cinco letras (ver Figura 4.1), se introdujo una serie de letras individuales, 1000 ms de duración con un intervalo aleatorio entre 2 y 3 s, una a la vez, y se les pidió a los participantes que presionaran un botón con su mano derecha cuando ellos detectaran que la letra mostrada coincidiera con el conjunto memorizado.

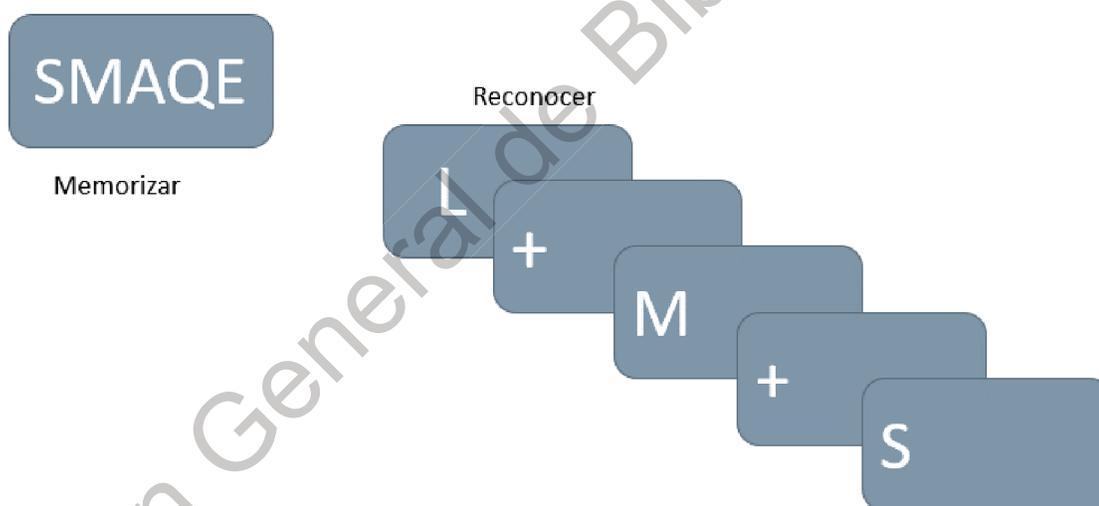


Figura 4.1 Representación de la prueba de reconocimiento de las letras, donde los participantes en la primera fase memorizan las 5 letras “SMAQE”. Y en la segunda fase reconocen las letras

La lista constaba de 250 letras en las que la mitad eran objetivos (letras presentadas previamente) y la mitad eran “distractores” (letras no presentadas previamente). Las respuestas del sujeto se clasificaron en cuatro categorías diferentes de acuerdo con el desempeño del sujeto en el experimento: golpes, falsas alarmas, rechazos correctos y omisiones, con el propósito de evaluar los patrones de conectividad funcional que apoyan el éxito del reconocimiento. Es muy importante mencionar que las pruebas variaron entre cada paciente; sin embargo, en promedio se realizaron 29 pruebas con una frecuencia de muestreo de 254 Hz para obtener 230 datos por cada prueba, el principal motivo de que varíen la cantidad de pruebas de cada paciente se debe a que diversos datos que presentaban inconsistencias tales como respuestas negativas, etc., tuvieron que ser removidos.

4.2 Resultados

Los magneto-encefalogramas tanto de personas sanas como de personas con DCL a simple vista son muy similares, esto debido a sus propiedades no estacionarias que limitan una correcta identificación de patrones a simple vista, por lo que se requiere de un método capaz de estimar patrones en este tipo de señales que puedan ser asociados al fenómeno estudiado. En este sentido, siguiendo los pasos de la metodología propuesta, las señales MEG tanto de los pacientes sanos como de los pacientes con DCL son descompuestas en diferentes bandas de frecuencias o IMFs de acuerdo con su información frecuencial por el método EMD. Con fines ilustrativos, la Figura 4.2 muestra las bandas de frecuencia o IMFs obtenidas para una persona sana y una con DCL del sensor 50, respectivamente.

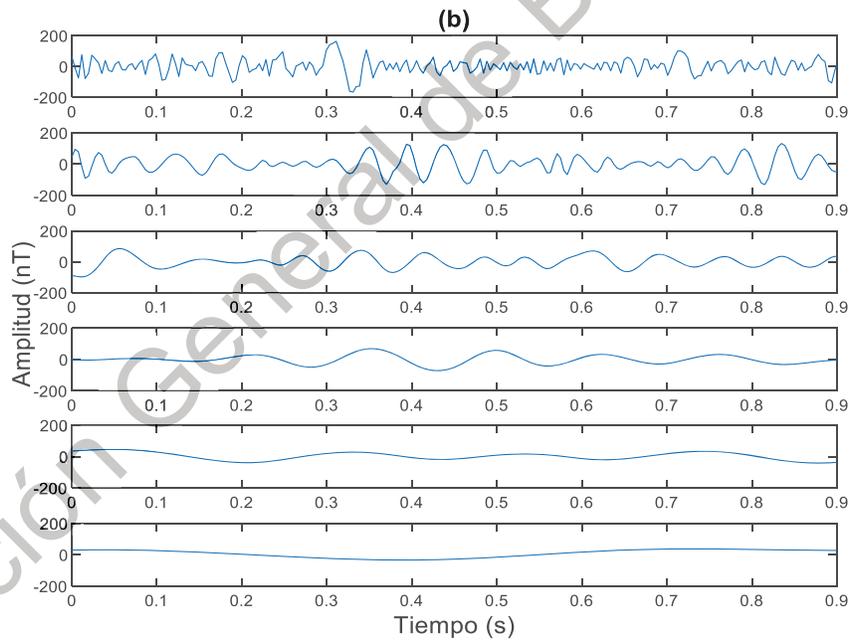
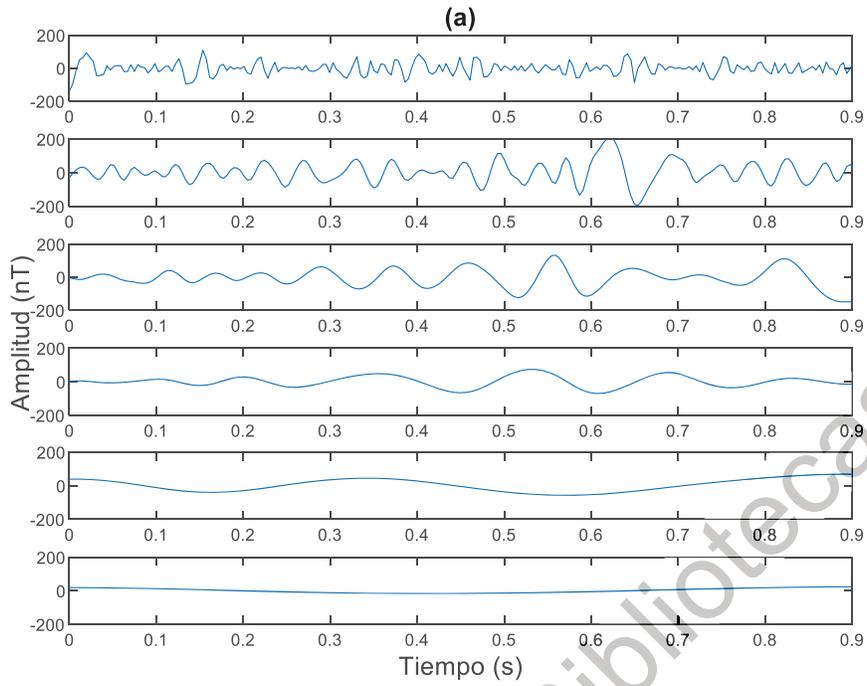


Figura 4.2 Bandas de Frecuencia o IMFs de un paciente (a) sano y (b) con DCL

De acuerdo con la Figura 4.2, el método EMD estima 6 bandas de frecuencia o IMFs tanto para las señales de sano como para las señales de pacientes con DCL, siendo las primeras 4 bandas de frecuencia las que presentan información relevante, mientras que las últimas 2 presentan señales monotónicas que no presentan alguna información relevante; por lo tanto, para este análisis solamente son tomadas en cuenta las primeras 4 bandas de frecuencia. Adicionalmente, la identificación de patrones de forma visual de estas bandas de frecuencia que permita distinguir entre una persona sana y una con DCL es una tarea complicada; por lo tanto, aquí surge la necesidad de un indicador o medida capaz de estimar patrones o características dentro de las diferentes bandas de frecuencia o IMFs. Con el fin de realizar esta y como siguiente paso de la metodología propuesta, se aplican los diferentes algoritmos de dimensión fractal, BD, HFD y KFD, a las primeras cuatro bandas de frecuencia estimadas por la EMD. Una vez aplicado estos índices o medidas no lineales a las señales, se realiza un análisis estadístico, ANOVA, para determinar cuál o cuáles índices, así como la IMF o IMFs son las más capaces para diferenciar entre una persona sana y una con DCL.

Después de un análisis exhaustivo de todos los índices se estimó en base a los valores de probabilidad (valor-p) calculados por ANOVA, que los índices BD, KFD y HFD de la 1° y 2° banda de frecuencia o IMFs y los sensores 9 y 141, los más discriminantes para diferenciar entre una persona sana y una con DCL, ya que estos son los que presentan la más baja probabilidad de coincidencia. Las Figuras 4.3 a la 4.6 muestran la distribución de los datos del fractal de BD, HFD y KFD, para las diferentes bandas de frecuencia y sensores más discriminativos. Adicionalmente, la Tabla 4.1 presenta los valores de probabilidad, así como su valor medio y desviación estándar de las IMFs y sensores de los índices más discriminantes, se aprecia que los valores-p obtenidos en estas bandas son muy próximos a cero, es decir que los 3 algoritmos podrían arrojar buenos resultados

en cuanto a detección y localización de DCL se refiere; además, se observa que los valores-p que muestran mejores resultados, es decir que su valor es más cercano a cero, son los calculados con el algoritmo de Katz.

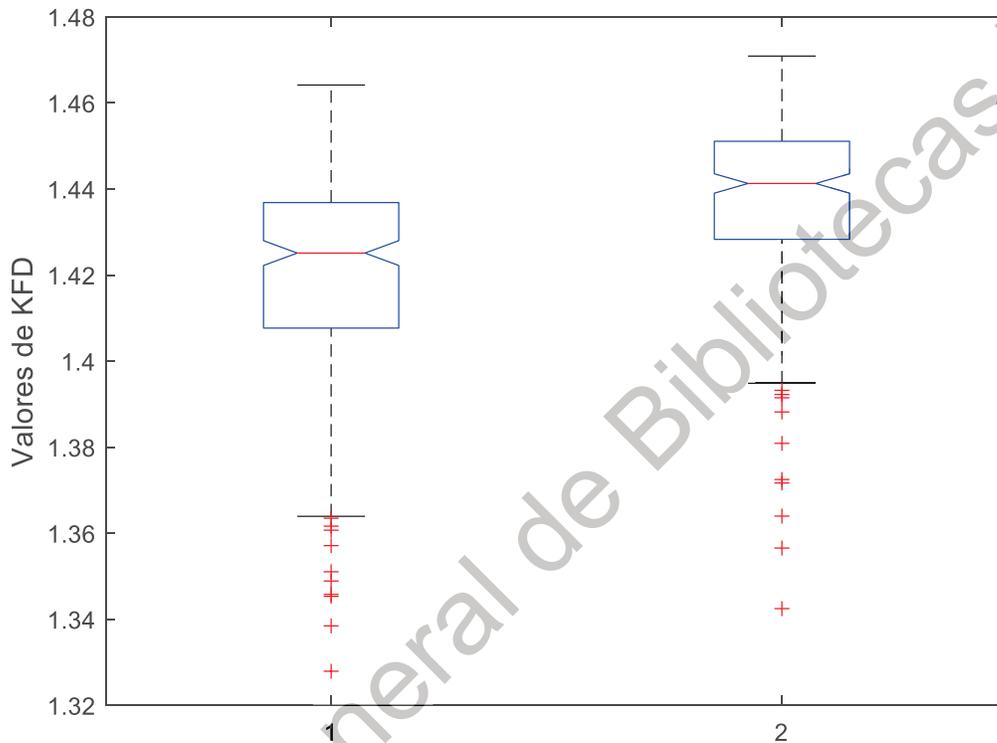


Figura 4.3 Distribución de valores KFD para el sensor 9 IMF1 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2 Personas con DCL).

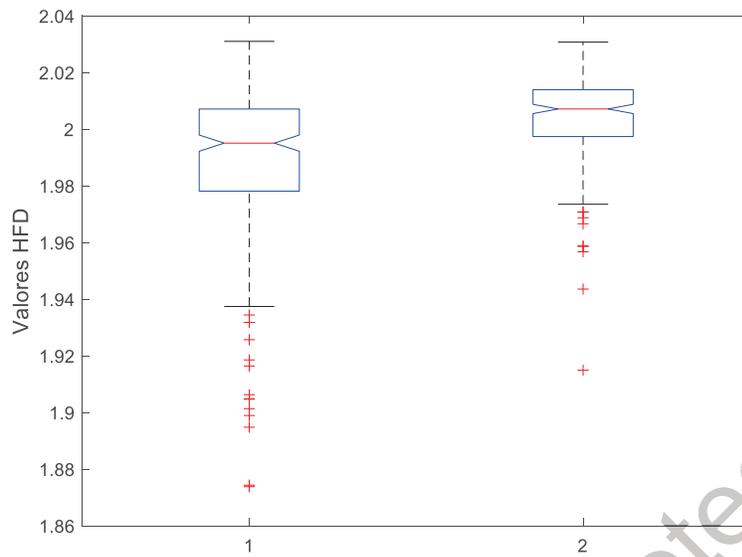


Figura 4.4 Distribución de valores HFD para el sensor 9 IMF1 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL)

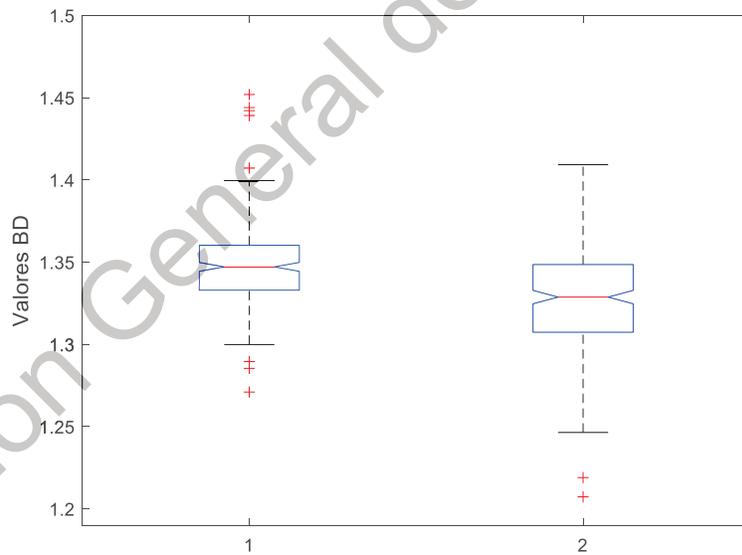


Figura 4.5 Distribución de valores BD para el sensor 141 IMF2 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL)

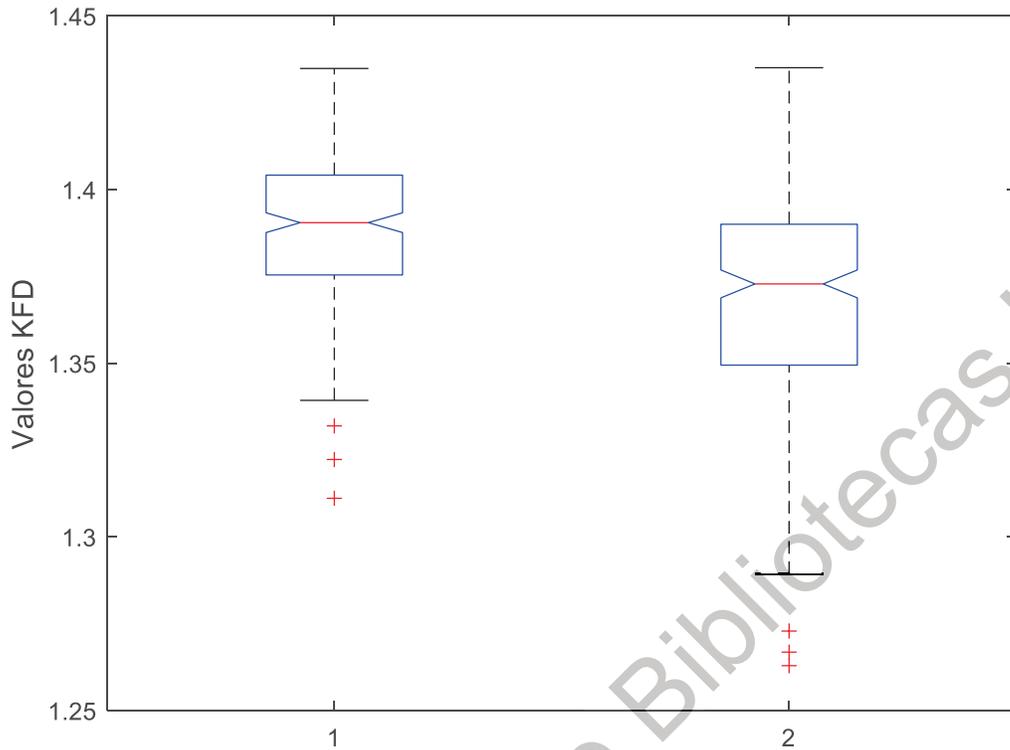


Figura 4.6 Distribución de valores KFD para el sensor 141 IMF2 (Valores del eje horizontal, 1= Personas sanas y 2= Personas con DCL)

Tabla 4.1 Valores de probabilidad obtenidos a través de ANOVA, así como media y desviación estándar de los diferentes conjuntos de datos

Sensor	IMF	Índice	Valor p	Sano		DCL	
				Media/Desviación estándar	Media/Desviación estándar	Media/Desviación estándar	Media/Desviación estándar
9	1	KFD	1.77×10^{-17}	0.0146	1.4223	0.0114	1.4397
9	1	HFD	1.62×10^{-14}	0.0145	1.9926	0.00825	2.00565

141	2	BD	8.85×10^{-15}	0.01365	1.34655	0.0206	1.3279
141	2	KFD	1.16×10^{-16}	0.0144	1.3898	0.02025	1.36975

Finalmente, una vez determinados los índices, bandas de frecuencia y sensores más discriminantes por medio de ANOVA, 400 valores entre los límites de los índices seleccionados son creados de manera aleatoria para entrenar una red neuronal perceptrón multicapa a través del algoritmo Levenberg-Marquardt. La red neuronal empleada tiene 4 entradas, las cuales corresponden con la cantidad de características seleccionadas, 14 neuronas en la capa oculta y 2 salidas, las cuales corresponden a una persona sana y una con DCL. Es muy importante mencionar que, para este trabajo de tesis, primeramente, se empleó la mitad de las señales MEG para todo el proceso previamente descrito en esta sección; mientras que el resto fue utilizado para validar la metodología propuesta, resultando en un 73.75% de eficiencia para distinguir entre persona sanas de pacientes con DCL.

4.3 Discusión de resultados

La Tabla 4.2 presenta los resultados obtenidos por la propuesta hecha en este trabajo de tesis mediante una matriz de confusión, donde se presentan dos entradas de las condiciones analizadas: sano y DCL y sus respectivas salidas: sano y DCL. En particular, la Tabla 4.2 muestra la eficiencia de la metodología a través del análisis de 522 señales MEG, de las cuales 261 son de personas sanas y 261 de personas con DCL.

Tabla 4.2 Eficiencia de la metodología propuesta

Entrada \ Salida	Sano	DCL	Eficiencia (%)
Sano	195	66	74.71
DCL	71	190	72.79
Eficiencia Total			73.75

En base a los resultados mostrados en la Tabla 4.2, cuando la propuesta analizó las 261 señales MEG provenientes de personas sanas esta determinó que, de las 261 señales, 195 y 66 fueron evaluadas de manera correcta e incorrecta, respectivamente, lo que da un porcentaje de eficiencia del 74.71%. Por otro lado, cuando fueron evaluadas las 261 señales MEG correspondientes a personas con DCL, 190 y 71 fueron clasificadas de manera correcta e incorrectamente, por lo que se obtuvo una eficiencia del 72.79%. Por lo tanto, de manera global la metodología propuesta presenta una eficiencia del 73.75%, lo que representa una mejora en esta área, ya que trabajos previos como el de Bruña et al. (2012) y el de Timothy et al. (2017) reportaron una eficiencia del 65% y 70%, respectivamente, por lo que la metodología propuesta en este trabajo de tesis presenta una mejora entre el 8.75% y el 3.75% en comparación a los trabajos previamente reportados.

CAPÍTULO V

5.1 Conclusiones

En este trabajo de tesis se implementó una metodología con el fin de diferenciar señales MEG de personas sanas y personas con DCL de forma automática mediante diferentes técnicas de procesamiento de señales avanzadas tales como EMD (descompone las señales en tiempo en diferentes bandas de frecuencia o IMFs de acuerdo a la información frecuencia contenida en estas), fractales (algoritmos, BD, KFD y HFD, para medir la similitud geométrica e irregularidades contenidas en las IMFs estimadas) , ANOVA (identifica las características que presentan mayor potencial para discernir entre personas sanas y con DCL) y redes neuronales (permite clasificar de forma automática los valores más discriminantes estimados por ANOVA para diferenciar entre personas sanas y con DCL de manera automática).

La utilidad y efectividad de la metodología propuesta se validó empleando una base de datos con 9 personas sanas y 9 personas con DCL, donde una precisión del 73.75% fue obtenida con el fin de diferenciar entre personas sanas y pacientes con DCL de manera automática, lo que mejora en promedio un 6% las propuestas hechas recientemente por diferentes investigadores tales como Bruña et al. (2012) y Timothy et al. (2017). Por lo tanto, la metodología propuesta en este trabajo de tesis puede ser considerada como una herramienta sencilla, practica y eficaz para la clasificación de señales de personas sanas y personas con DCL.

5.2 Prospectivas

La metodología propuesta en este trabajo de tesis presentó resultados alentadores para la diferenciación de personas sanas y personas con DCL, sin embargo, existe la necesidad de seguir mejorando la eficiencia de diferenciación, para ello en trabajos futuros se debe analizar una base datos con una mayor cantidad de personas, esto con el fin de contar con un mayor número de señales para realizar las pruebas correspondientes, también se debe investigar otro tipo de técnicas de procesamiento de señales tales como otras versiones de la EMD, la transformada empírica Wavelet, así como otros índices no lineales tales como Entropías con el objeto de buscar una mayor diferenciación entre personas sanas y con DCL.

Bibliografía

Ahmadlou, M., Adeli, A., Bajo, R., & Adeli, H. (2014). Complexity of functional connectivity networks in mild cognitive impairment subjects during a working memory task. *Clinical Neurophysiology*, 125(4), 694-702.

Alberca, R. (2010). *Deterioro cognitivo leve en la práctica diaria del neurólogo general y del médico de atención primaria*. Obtenido de Axon Media Group: <http://media.axon.es/pdf/78553.pdf>

Al-Majdalawi Álvarez, A. (2005). *Fractales*. Obtenido de Laboratorio de procesamiento de imagen: [https://www.lpi.tel.uva.es/~nacho/docencia/ing_ond_1/trabajos_05_06/io2/public_html/images/curiosidades/Trabajo%20Fractales%20\(Amir%202006\).pdf](https://www.lpi.tel.uva.es/~nacho/docencia/ing_ond_1/trabajos_05_06/io2/public_html/images/curiosidades/Trabajo%20Fractales%20(Amir%202006).pdf)

Alvarado Moya, J. P. (Julio de 2011). *Tecnológico de Costa Rica*. Obtenido de Escuela de Ingeniería Electrónica: <http://www.ie.itcr.ac.cr/palvarado/PDS/pds.pdf>

Alzheimer's Association. (2009). *Alzheimer's Association*. Obtenido de Deterioro cognitivo leve : [https://www.alz.org/documents/greaterillinois/MCI_\(Spanish\).pdf](https://www.alz.org/documents/greaterillinois/MCI_(Spanish).pdf)

Amezquita-Sánchez, J. P., Adeli, A., & Adeli, H. (2016). A new methodology for automated diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) using magnetoencephalography (MEG). *Behavioural Brain Research*, 305, 174-180.

Amezquita-Sánchez J. P., Chavez - Alegría O., Abeyro, J. R. M, Domínguez - González A. (2017). Detection of ULF Geomagnetic Anomalies Associated to Seismic Activity Using EMD Method and Fractal Dimension Theory. *IEEE LATIN AMERICA TRANSACTIONS*, 15(2), 197-199.

Besga Basterra , A. (MAyo de 2008). Neuroimagen estructural y funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. *ResearchGate*. doi:ISBN: 978-84-692-0148-0.

Bruña, R., et. al. (2012). Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures. *Journal of Neural Engineering*, 9(3), 036007.

Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: Evidence of Magnetic Fields Produced by Alpha-Rhythm Currents. *Science*, 161(3843), 784-786. doi: 10.1126/science.161.3843.784

Colominas, M., Schlotthauer, G., & Torres, M. (2013). Análisis de señales asistido por ruido: mejoras al método de EMD por Conjuntos Completa. *XV Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control* (págs. 463-465). Universidad Nacional de Entre Ríos CONICET, Argentina.

Fernández Carrasco J. A. (2017). Estudio y diseño de un sistema interfaz cerebro-computador de bajo coste con módulo Arduino (*Tesis de grado*). Universidad de Sevilla.

Fernández Fraga, S., & Rangel Mondragón, J. (2017). Comparativo de los algoritmos de dimensión fractal Higuchi, Katz y multiresolución de conteo de cajas en señales de EEG basadas en potenciales relacionados por eventos. *Revista de Ingeniería de Antioquía*, 14(27), 77-78.

INEGI. (10 de Julio de 2017). "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA POBLACIÓN" (11 DE JULIO). Obtenido de Instituto Nacional de Estadística y Geografía: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/poblacion2017_Nal.pdf

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2012). *Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro Cognoscitivo en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención*. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-144-08, IMSS, Dirección de prestaciones médicas, División de Excelencia Clínica . Obtenido de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/144GER.pdf>

Katz, M. (1988). Fractals and the analysis of waveforms. *Computers In Biology And Medicine*, 18(3), 145-156. doi: 10.1016/0010-4825(88)90041-8

Knopman, D., & Petersen, R. (2014). Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Clinical Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(10), 1452-1459. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.06.019

López Ramírez M., et al., (2016). EMD-Based Feature Extraction for Power Quality Disturbance Classification Using Moments. *Energies*, 9(7), 565. doi: 10.3390/en9070565

Maestu, F., González-Márquez, J., Marty, G., Nadal, M., Cela-Conde, C. J., & Ortiz, T. (2005). La magnetoencefalografía: una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos. *Psicothema*, 17(3).

Maldonado Portillo, K. (22 de Junio de 2012). *Descomponiendo series de tiempo* . Obtenido de Instituto de Física, UNAM: http://www.fisica.unam.mx/noticias_descseriestiempo2012.php

Mandelbrot, B. (1982). *Fractals and the geometry of nature*. W. H. Freeman and Company.

Moreno- Gómez A.M., Amézquita-Sánchez J.P., Valtierra-Rodríguez M., Pérez Ramírez C.A., Domínguez González A. & Chávez Alegría O., (2018). EMD-

Shannon Entropy-Based Methodology to Detect Incipient Damages in a Truss Structure. *Applied sciences*, 3-4.

MQL5. (mayo de 2014). *MQL5*. Obtenido de MetaTrader 5 - Estadística y análisis: <https://www.mql5.com/es/articles/439>

Neurología pediátrica. (Diciembre de 2017). *Neurología pediátrica*. Obtenido de Asociación clínica para la mejora sanitaria en atención neuropediátrica: <http://neurologiapediatica.org/neurofisiologia/magnetoencefalografia-meg/>

Nieves Asuncion, E. (2015). Cribado: para qué y cómo. *sciELO*, 38(1). Obtenido de <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272015000100001>

Perea Bartolomé, M. V. (s.f). *Los test neuropsicológicos*. Obtenido de infoMED red de salud de Cuba: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-ologo/17_test_neuropsicologicos.pdf

Pérez Valls J. (2012). *Herramienta Matlab para la selección de entradas y predicción neuronal de valores de bolsa*. (Tesis de grado). Universidad de Sevilla, España.

Petersen, R. C. (23 de Agosto de 2011). *Caso clínico, deterioro cognitivo leve*. Obtenido de IntraMed: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=71495>

Pozada Zuluaga, C., & Acevedo, R. C. (2008). Estimación de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral mediante descomposición modal empírica. *Revista Ingeniería Biomédica*, 2(3).

Rami, L., & Marcos, T. (Octubre de 2004). *Deterioro cognitivo Leve*. *Jano*, XLVII(1537), 1315-1317.

Sciotto E.A., Niripil B. E. (2018). *Ondas cerebrales, ciencia y cognición*. Organización para la prevención y promoción de la salud en la educación.

Sternberg, S. (1966). High-Speed Scanning in Human Memory. *Science*, 153(3736), 652-654. doi: 10.1126/science.153.3736.652

The MathWorks, Inc. (s.f.). *MathWorks*. Obtenido de Acerca de MathWorks: <https://es.mathworks.com/company/aboutus.html>

Timothy, L. T., Krishna, B. M., & Nair, U. (2017). Classification of mild cognitive impairment EEG using combined recurrence and cross recurrence quantification analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 120, 86-95.

TiTi. (08 de Julio de 2015). *TiTi*. Obtenido de Electroencefalograma para diagnosticar deterioro cognitivo leve: <https://infotiti.com/2015/07/electroencefalograma-diagnosticar-deterioro-cognitivo-leve/>

Wang, B. (2005). Detection of structural damage using fractal dimension technique. *Journal of Vibration and Shock*, 24, pp.87-88.

Wong Luna, R. (2001). *Lo que compartieron: Memorias del Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México*. México: ENASEM.

Zhang, Y., et al., (Junio de 2014). Magnetoencefalografía: mapeo de la dinámica espaciotemporal de la actividad neuronal. *Suma psicológica*, 21(1), 1-69.

Zimmerman J.E. et al., (1970). Design and operation of stable rf-biased superconducting point-contact quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. *Journal of Applied Physics* (41), 1572-1580

Dirección General de Bibliotecas UAQ