

Estacionariedad débil en registros de polisomnográficos de adultos mayores, como posible marcador de deterioro cognitivo

Julio Cesar Enciso Alva

Licenciatura en Matemáticas Aplicadas

Seminario de investigación
Junio de 2017



Antecedentes

- Encuesta Intercensal 2015 (INEGI): 12,500,000 adultos mayores, 10.4 % de la población¹
- Posible relación trastornos del sueño y DC en la vejez²
- Epidemiología del DC en Hidalgo: eficiencia del sueño³
- DFA en registros de PSG⁴: exponente de Hurst diferente en sujetos con y sin DC
- Se buscan marcadores clínicos para el diagnóstico de DC

¹INEGI. Encuesta Intercensal 2015. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/enchogares/especiales/intercensal/>. Revisado: 2017-05-21.

²Seiko Miyata y col. "Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults". En: *Journal of sleep research* 22.5 (2013), págs. 535-541.

³G. R. Vázquez-Tagle Gallegos y col. *Correlación inter-hemisférica durante el sueño MOR del Adulto Mayor con Deterioro Cognitivo*. Congreso Nacional, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Campeche, México. 2016.

⁴V. García-Muñoz y col. *El color del ruido durante el sueño MOR en el adulto mayor con deterioro cognitivo*. XLIX Congreso Nacional Sociedad Matemática Mexicana. Aguascalientes, México. 2016.

Pregunta de investigación

¿Es posible que la caracterización de registros de actividad cerebral durante el sueño, como series de tiempo débilmente estacionarias, pueda ser usada como un marcador en el diagnóstico clínico para el deterioro cognitivo en adultos mayores?

Conceptos

Definición (Estacionariedad débil)

Un proceso estocástico es débilmente estacionario si y sólo si para cualesquiera tiempos admisibles t, s se tiene que

- $E[X(t)] = \mu_X$
- $\text{Var}(X(t)) = \sigma_X^2$
- $\text{Cov}(X(t), X(s)) = \rho_X(s - t)$

Con μ_X, σ_X^2 constantes, $\rho_X(\tau)$ únicamente depende de τ

Conceptos

Definición (Continuidad estocástica en media cuadrática)

Un proceso a tiempo continuo $\{X(t)\}$ es estocásticamente continuo en t_0 si y sólo si

$$\lim_{t \rightarrow t_0} E \left[(X(t) - X(t_0))^2 \right] = 0$$

Definición (Función de densidad espectral (SDF))

Sea $\{X(t)\}$ un proceso estocástico a tiempo continuo, débilmente estacionario

$$h(\omega) = \lim_{T \rightarrow \infty} E \left[\frac{|G_T(\omega)|^2}{2T} \right]$$

Donde $G_T(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-T}^T X(t) e^{-i\omega t} dt$

Teorema (Wiener-Khinchin)

Una condición suficiente y necesaria para que ρ sea función de autocorrelación para algún proceso a tiempo continuo débilmente estacionario y estocásticamente continuo, $\{X(t)\}$, es que exista una función F tal que

- *Es monótonamente creciente*
- $F(-\infty) = 0$
- $F(+\infty) = 1$
- *Para todo $\tau \in \mathbb{R}$ se cumple que*

$$\rho(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\omega\tau} dF(\omega)$$

Representación de Wold-Cramér

Teorema

Sea $\{X(t)\}$ un proceso a tiempo continuo, débilmente estacionario, estocásticamente continuo, de media 0 y varianza finita. Entonces, existe un proceso ortogonal $\{Z(\omega)\}$ tal que

$$X(t) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{it\omega} dZ(\omega)$$

El proceso $\{Z(t)\}$ cumple para todo ω

- $E[dZ(\omega)] = 0$
- $E[|dZ(\omega)|^2] = dH(\omega)$
- $\text{Cov}(dZ(\omega), dZ(\lambda)) = 0 \Leftrightarrow \omega \neq \lambda$

Con H la SDF integrada de $\{X(t)\}$

Espectro evolutivo

Se consideran procesos no-estacionarios, estocásticamente continuos, de media cero y varianza finita, y que admitan una representación de la forma

$$X(t) = \int_{-\pi}^{\pi} A(t, \omega) e^{it\omega} dZ(\omega)$$

tal que

- $\text{Cov}(dZ(\omega), dZ(\lambda)) = 0 \Leftrightarrow \omega \neq \lambda$
- $E[|dZ(\omega)|^2] = \mu(\omega)$

El **espectro evolutivo** fue definido por Priestley⁵ como

$$f(t, \omega) = |A(t, \omega)|^2$$

⁵ Maurice B Priestley. "Evolutionary spectra and non-stationary processes". En: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* (1965), págs. 204-237.

Definición (Estimador de doble ventana)

Se define a \hat{f} , estimador para la f , como

$$\hat{f}(t, \omega) = \int_{t-T}^t w_{T'}(u) |U(t-u, \omega)|^2 du$$

- $U(t, \omega) = \int_{t-T}^t g(u) X(t-u) e^{i\omega(t-u)} du$
- $2\pi \int_{-\infty}^{\infty} |g(u)|^2 du = \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\omega)|^2 d\omega = 1$
- $w_{\tau}(t) \geq 0$ para cualesquiera t, τ
- $w_{\tau}(t) \rightarrow 0$ cuando $|t| \rightarrow \infty$, para todo τ
- $\int_{-\infty}^{\infty} w_{\tau}(t) dt = 1$ para todo τ
- $\int_{-\infty}^{\infty} (w_{\tau}(t))^2 dt < \infty$ para todo τ
- $\exists C$ tal que $\lim_{\tau \rightarrow \infty} \tau \int_{-\infty}^t |W_{\tau}(\lambda)|^2 d\lambda = C$

Proposición

El estimador de doble ventana \hat{f} tiene las siguientes propiedades

- $E[\hat{f}(t, \omega)] \approx f(t, \omega)$
- $\text{Var}(\hat{f}(t, \omega)) \approx \frac{C}{\tau} f^2(t, \omega) \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$
- $\text{Cov}(\hat{f}(t_1, \omega_1), \hat{f}(t_2, \omega_2)) \approx \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} w_{\tau}(u) w_{\tau}(v) \text{Cov}(|U(t_1 - u, \omega_1)|^2, |U(t_2 - u, \omega_2)|^2) dudv$

Proposición

El estimador $Y(t, \omega) = \log(\hat{f}(t, \omega))$ satisface que

- $E[Y(t, \omega)] \approx \log(f(t, \omega))$
- $\text{Var}(Y(T, \omega)) \approx \frac{C}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$

Más aún, puede escribirse

$$Y(t, \omega) = \log(f(t, \omega)) + \varepsilon(t, \omega)$$

donde las variables $\varepsilon(t, \omega)$ satisfacen que

- $E[\varepsilon(t, \omega)] = 0$
- $\text{Var}(\varepsilon(t, \omega)) \approx \frac{C}{\tau} \int_{-\infty}^{\infty} |\Gamma(\theta)|^4 d\theta$

En particular, se puede usar numéricamente el que

$$\sum_{i=1}^N (Y(t, \omega_i) - \bar{Y}(\bullet, \omega_i))^2 \sim \sigma^2 \chi^2(N)$$

con $\sigma^2 = \text{Var}(\varepsilon(t, \omega))$, y $\bar{Y}(\bullet, \omega) = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M Y(t_j, \omega)$.

```
1 Priestley-Subba Rao stationarity Test for datos
2 -----
3 Samples used : 3072
4 Samples available : 3069
5 Sampling interval : 1
6 SDF estimator : Multitaper
7   Number of (sine) tapers : 5
8   Centered : TRUE
9   Recentered : FALSE
10 Number of blocks : 11
11 Block size : 279
12 Number of blocks : 11
13 p-value for T : 0.4130131
14 p-value for I+R : 0.1787949
15 p-value for T+I+R : 0.1801353
```

Figura: La prueba de Priestley-Subba Rao se encuentra implementada en R como la función `stationarity()`, del paquete `fractal`

Conceptos

Sueño Proceso vital cíclico complejo y activo

S. MOR Fase más profunda, alta actividad cerebral, se producen ensoñaciones, *sueño paradójico*

- Movimientos oculares rápidos
- Atonía muscular
- Actividad cerebral desincronizada

Sujetos

Criterios de inclusión:

- Firma del consentimiento informado
- Edad entre 60 y 85 años
- Diestros (mano derecha dominante)
- Sin ansiedad, depresión o síndromes focales
- No usar medicamentos o sustancias para dormir
- Voluntario para el registro de PSG

9 participantes: 4 control, 5 PDC

Sujetos

| | Sexo | Edad | Esc. | Neuropsi | MMSE | SATS | KATZ | Gds |
|--------------------------|------|-------|------|----------|-------|-------|------|------|
| Gpo. Control | | | | | | | | |
| VCR | F | 59 | 12 | 107 | 29 | 21 | 0 | 3 |
| MJH | F | 72 | 9 | 113 | 30 | 18 | 0 | 0 |
| JAЕ | F | 78 | 5 | 102 | 28 | 19 | 0 | 5 |
| GHA | M | 65 | 9 | 107.5 | 30 | 23 | 0 | 7 |
| MFGR | F | 67 | 11 | 110 | 30 | 18 | 0 | |
| $\hat{\mu}$ | | 68.20 | 9.20 | 107.90 | 29.40 | 19.80 | 0.00 | 3.00 |
| $\hat{\sigma}$ | | 7.19 | 2.68 | 4.07 | 0.89 | 2.17 | 0.00 | 3.08 |
| Gpo. PDC | | | | | | | | |
| CLO | F | 68 | 5 | 81 | 28 | 22 | 1 | 6 |
| RLO | F | 63 | 9 | 90 | 29 | 20 | 0 | 3 |
| RRU | M | 69 | 9 | 85 | 27 | 10 | 0 | 3 |
| JGZ | M | 65 | 11 | 87 | 25 | 20 | 0 | 1 |
| $\hat{\mu}$ | | 66.25 | 8.50 | 85.75 | 27.25 | 18.00 | 0.25 | 3.25 |
| $\hat{\sigma}$ | | 2.75 | 2.52 | 3.77 | 1.71 | 5.42 | 0.50 | 2.06 |
| Sujetos excluidos | | | | | | | | |
| FGH | M | 71 | 9 | 83.5 | 21 | 23 | 0 | 4 |
| MGG | F | 61 | 9 | 114 | 28 | 29 | 1 | 14 |
| EMT | M | 50 | 22 | 106 | 30 | 15 | 0 | 4 |

Registro de PSG

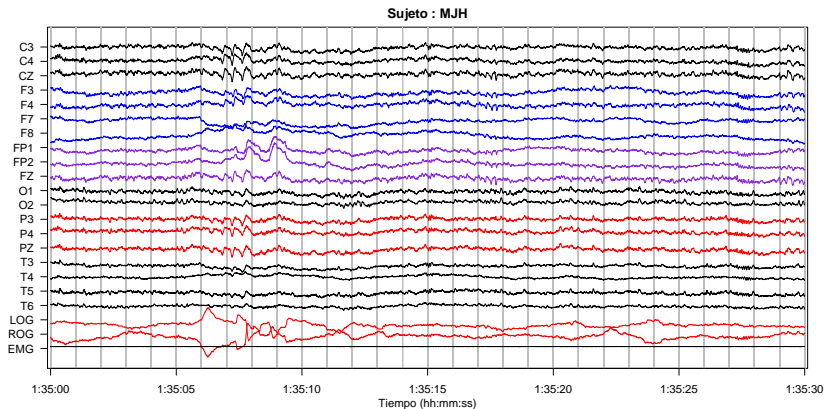


Figura: PSG: 19 electrodos EEG, 4 electrodos EOG (horizontal y vertical), 2 electrodos EMG en músculos submentonianos

PSG: EEG

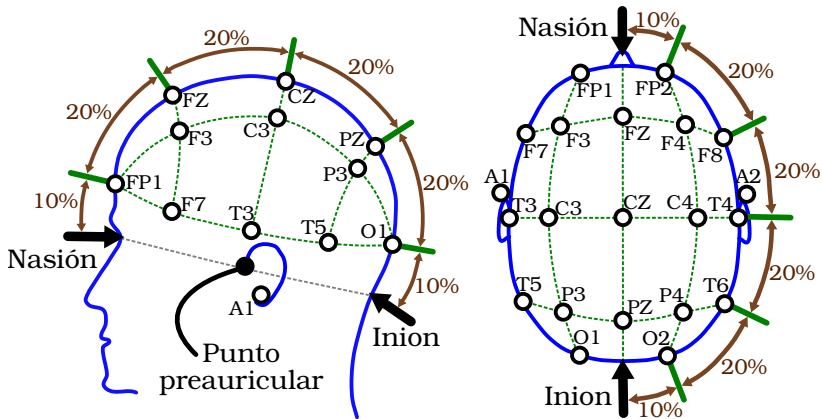


Figura: Sistema de referencia 10–20

Registro de PSG

| | | Frecuencia muestreo | Total | | MOR | | |
|-------------------|-----|------------------------|----------|---------|---------|--------|-------|
| | | | Puntos | Tiempo | Puntos | Tiempo | % MOR |
| Gpo. Control | | | | | | | |
| VCR | 200 | 5166000 | 7:10:30 | 438000 | 0:36:30 | 8 % | |
| MJH | 512 | 15851520 | 8:36:00 | 1950720 | 1:03:30 | 12 % | |
| JAE | 512 | 13931520 | 7:33:30 | 2626560 | 1:25:30 | 19 % | |
| GHA | 200 | 6558000 | 9:06:00 | 330000 | 0:27:30 | 5 % | |
| MFGR | 200 | 4932000 | 6:51:00 | 570000 | 0:47:30 | 12 % | |
| Gpo. PDC | | | | | | | |
| CLO | 512 | 14499840 | 7:52:00 | 2027520 | 1:06:00 | 14 % | |
| RLO | 512 | 12994560 | 7:03:00 | 1520640 | 0:49:30 | 12 % | |
| RRU | 200 | 2484000 | 3:27:00 | 228000 | 0:19:00 | 9 % | |
| JGZ | 512 | 18539520 | 10:03:30 | 506880 | 0:16:30 | 3 % | |
| Sujetos excluidos | | | | | | | |
| FGH | 512 | 6220800 | 3:22:30 | 337920 | 0:11:00 | 5 % | |
| MGG | 512 | 15820800 | 8:35:00 | 2549760 | 1:23:00 | 16 % | |
| EMT | 512 | 21857280 | 11:51:30 | 721920 | 0:23:30 | 3 % | |

Resultados principales

- Cada época fue clasificada 'posiblemente estacionaria' (PE) no se rechaza la hipótesis de estacionariedad ($\alpha < 0.05$) en PSR
- Debido a la variabilidad entre sujetos, se consideró la proporción de épocas PE en cada etapa

$$\% \text{ épocas PE} = \frac{\# \text{ épocas PE en MOR}}{\# \text{ épocas en MOR}}$$

- Las proporciones se compararon:
 - MOR vs NMOR (individual y grupal)
 - Grupo Control vs Grupo PDC (en cada etapa de sueño)

MOR vs NMOR, individual

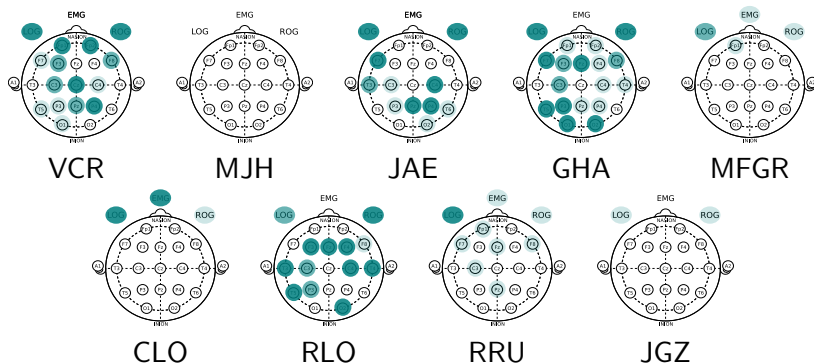
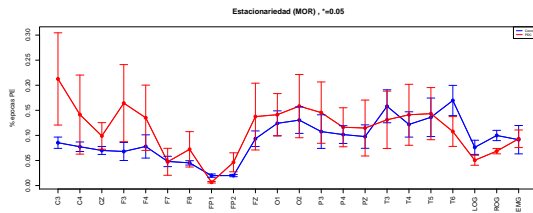


Figura: En azul las zonas donde se encontraron diferencias significativas

Gpo. Control vs Gpo. PDC

MOR



NMOR

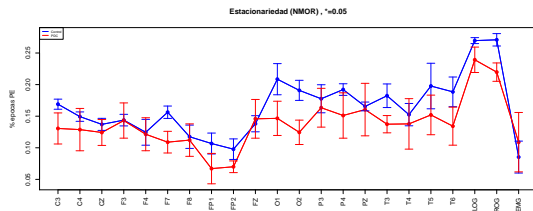
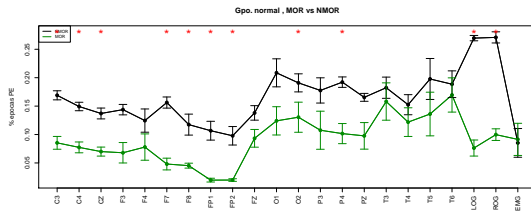


Figura: Promedio \pm 1 desviación estándar. Control: azul, PDC: rojo.

MOR vs NMOR, grupal

Gpo. Control



Gpo. PDC

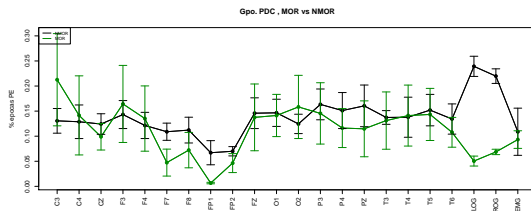


Figura: Promedio \pm 1 desviación estándar. MOR: verde, NMOR: negro.

MOR vs NMOR, diferencias significativas

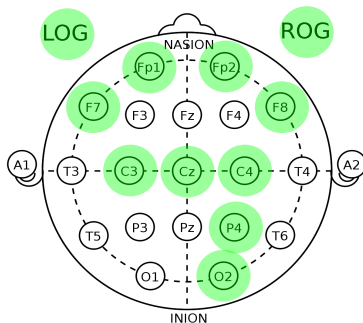


Figura: Sitios con diferencias significativas en la comparación entre el porcentaje de épocas PE durante sueño MOR y NMOR, para el grupo Control

Patrones visuales

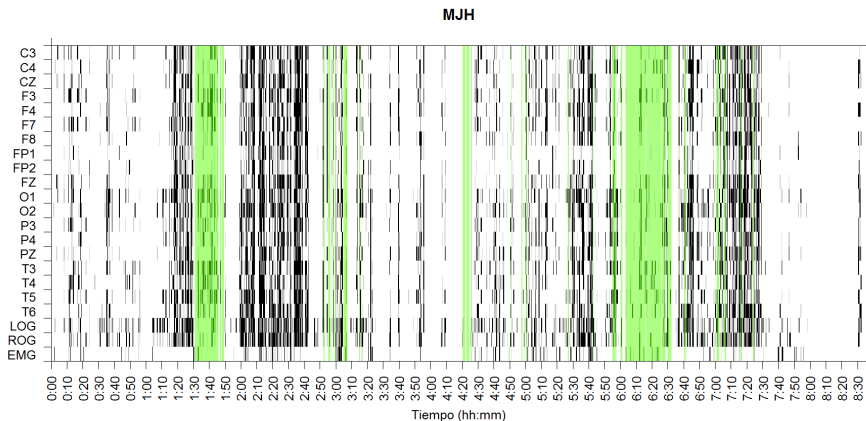


Figura: Disposición gráfica para los resultados de la prueba PSR. En verde el sueño MOR.

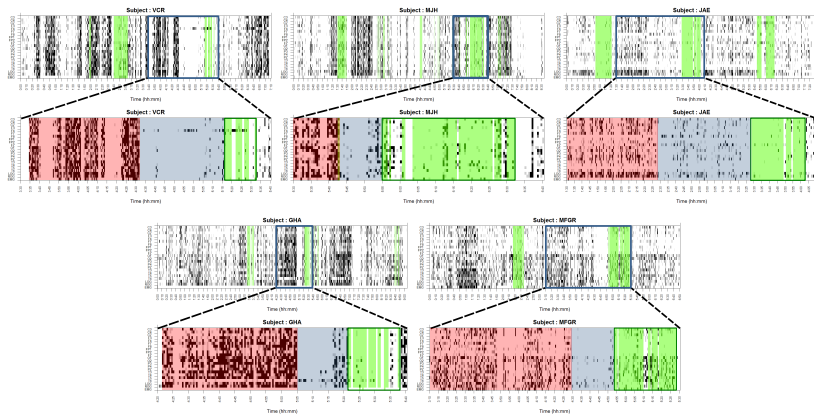


Figura: Patrones visuales que, se propone, está asociado con la aparición del sueño MOR

Sobre los sujetos excluidos

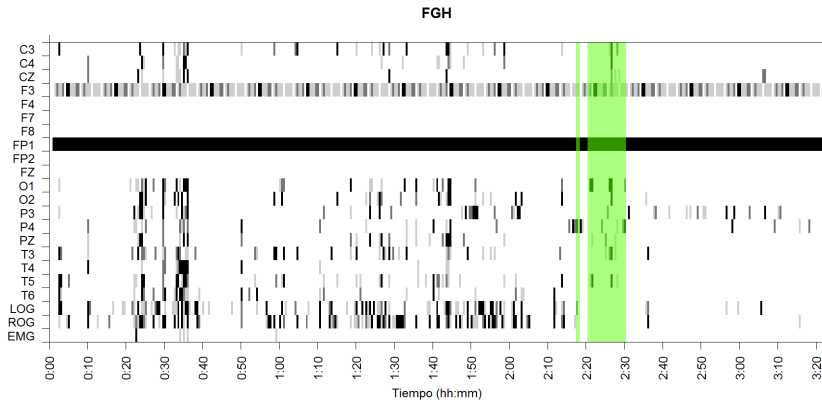


Figura: Compilado gráfico para el sujeto FGH.

Sobre los sujetos excluidos

Sujeto : FGH

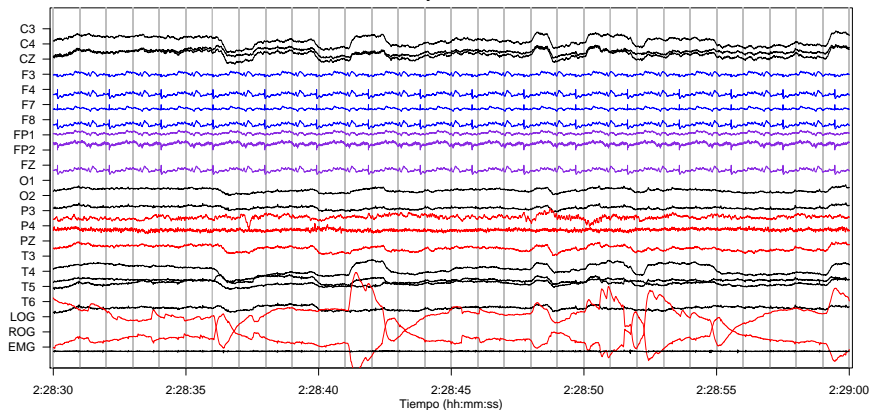
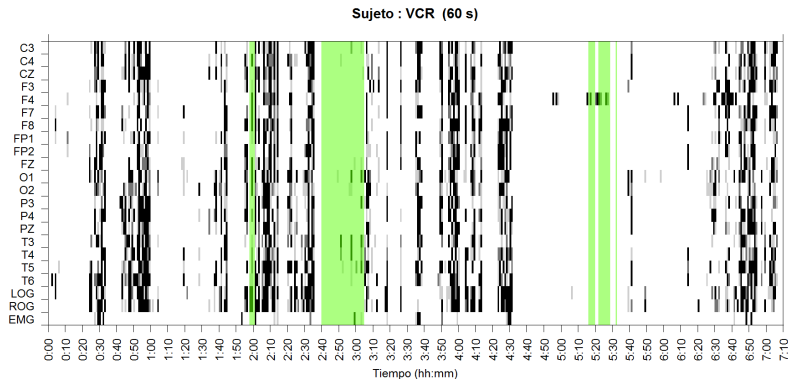
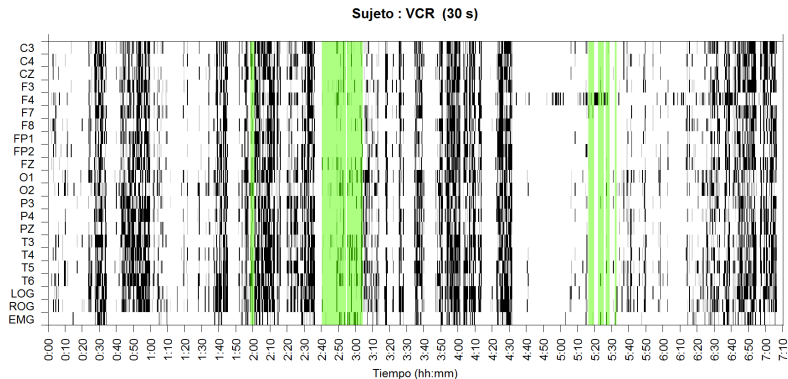


Figura: Una época típica del registro PSG para el sujeto FGH durante sueño MOR.

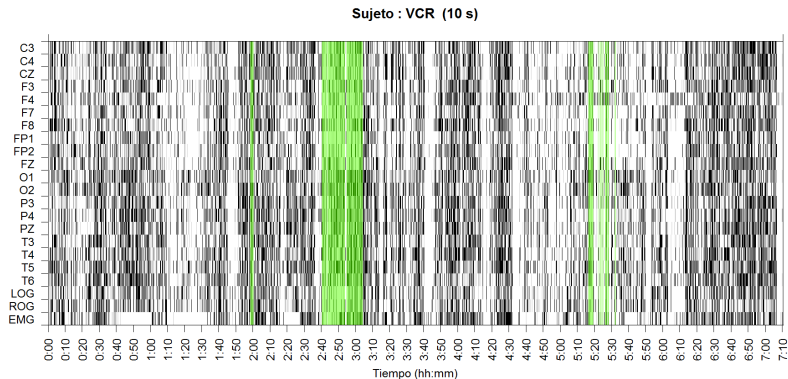
Sobre el tamaño de la época



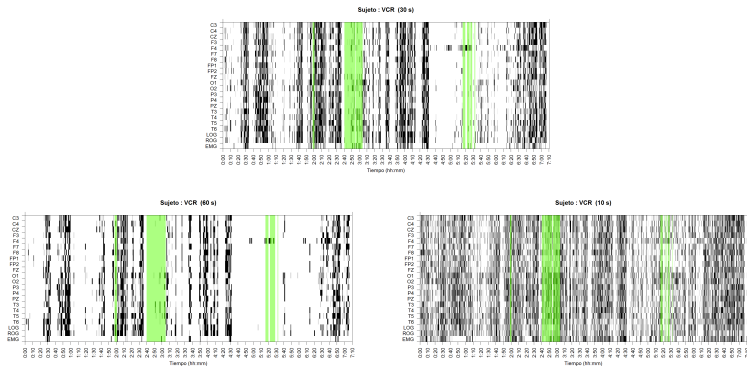
Sobre el tamaño de la época



Sobre el tamaño de la época



Estacionariedad local⁶



⁶ Bernard Allan Cohen y Anthony Sances. "Stationarity of the human electroencephalogram". En: *Medical and Biological Engineering and Computing* 15.5 (1977), págs. 513-518.

Conclusiones

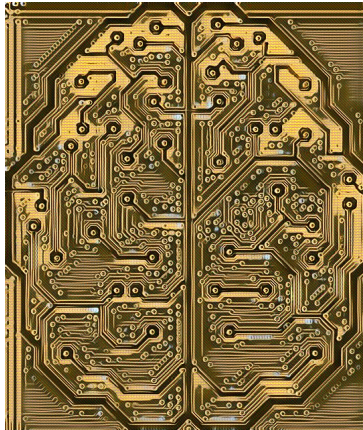
- Presencia proporcional de estacionariedad débil, significativamente diferente en MOR vs NMOR en grupo Control
- Análisis para un AM con parálisis facial, detectó este padecimiento
- Consistente con trabajos anteriores
- Patrones visuales, predicen parcialmente sueño MOR en el grupo Control
- Registros de PSG en adultos mayores, localmente estacionarias

Trabajo a futuro

- Porcentaje estacionariedad, patrones visuales: marcadores de no-DC
- Marcador conocido del DC: 'enlentecimiento' de actividad cerebral⁷
- Prueba de Priestley-Subba Rao: estimadores locales para SDF
 - Los estimadores usados ¿pueden detectar enlentecimiento?
- Patrones visuales, auxiliares para detección de MOR en de PSG
 - Identificabilidad de MOR a través de patrones, ¿marcador clínico?

⁷ Judith Becerra y col. "Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder". En: *Journal of Alzheimer's Disease* 28.2 (2012), págs. 357-367.

Gracias por su atención



El cerebro es, quizá, el único órgano capaz de estudiarse a sí mismo.