

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 población
- Posible relación trastornos del sueño y DC en la vejez
- Epidemiología del DC en Hidalgo: eficiencia del sueño
- DFA en registros de PSG: exponente de Hurst diferente en sujetos con y sin DC
- Se buscan marcadores clínicos para el diagnóstico de DC

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*

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

Teorema (Wold)

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

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

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

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 Priestley¹ como

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

¹Maurice 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 $Y(t, \omega) = \log(\hat{f}(t, \omega))$ tiene las siguientes propiedades:

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

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 $\bar{Y}(\bullet, \omega) = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M Y(t_j, \omega)$.

Priestley–Subba Rao stationarity Test for datos

```

Samples used           : 3072
Samples available      : 3069
Sampling interval      : 1
SDF estimator          : Multitaper
  Number of (sine) tapers : 5
  Centered              : TRUE
  Recentered            : FALSE
Number of blocks       : 11
Block size             : 279
Number of blocks       : 11
p-value for T          : 0.4130131
p-value for I+R        : 0.1787949
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

Deterioro cognitivo leve² Alteración adquirida y prolongada de funciones cognitivas; no síndrome focal, no demencia

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

²Usado como posible deterioro cognitivo (PDC)

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
JAE	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

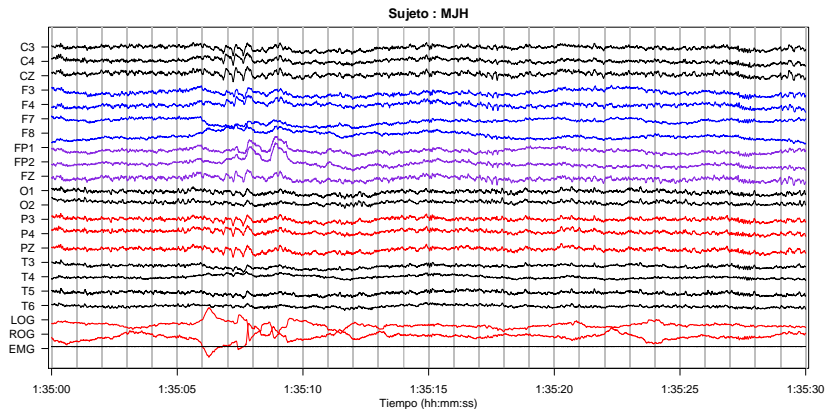


Figura: PSG: 19 electrodos EEG, 4 electrodos EOG (horizontal y vertical), 2 electrodos EMG en músculos submentonianos

PSG: EEG

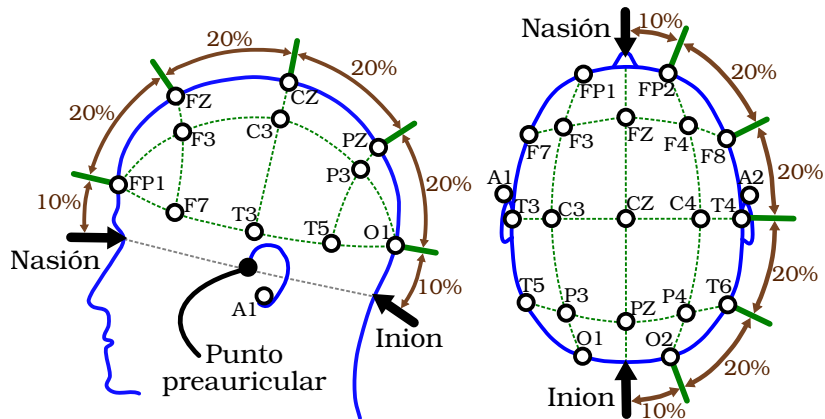


Figura: Sistema de referencia 10-20

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

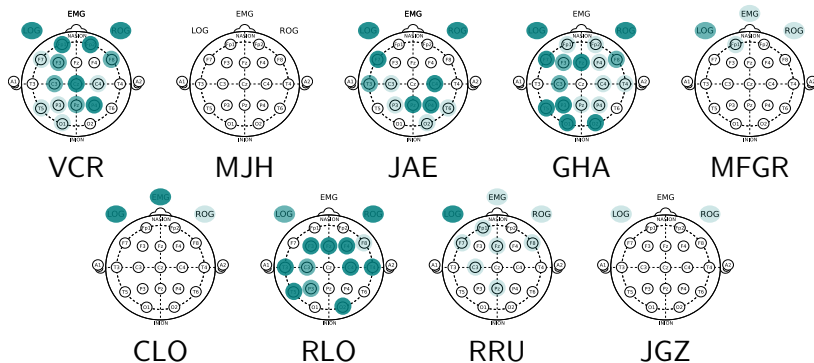
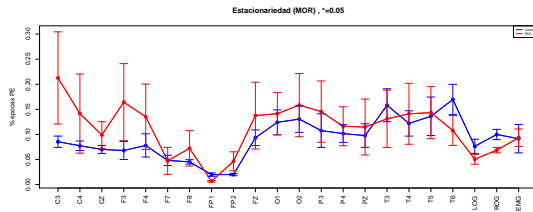


Figura: En azul las zonas donde se encontraron diferencias significativas

Gpo. Control vs Gpo. PDC

MOR



NMOR

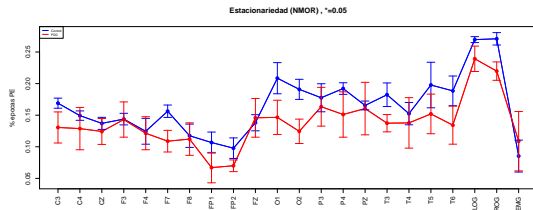
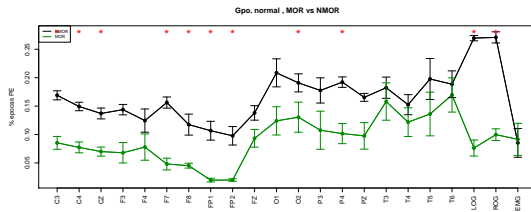


Figura: Promedio \pm 1 desviación estándar. Control: azul, PDC: rojo.

MOR vs NMOR, grupal

Gpo. Control



Gpo. PDC

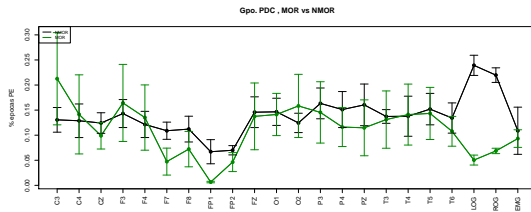


Figura: Promedio \pm 1 desviación estándar. MOR: verde, NMOR: negro.

MOR vs NMOR, diferencias significativas

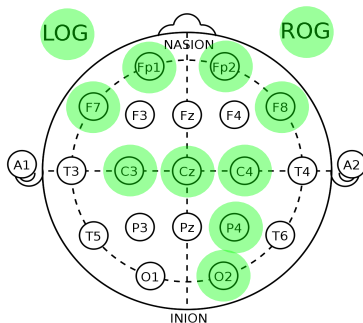


Figura: Sitios con diferencias significativas en la comparación entre el porcentaje de épocas PE durante sueño MOR y NMOR, para el grupo Control

Patrones visuales

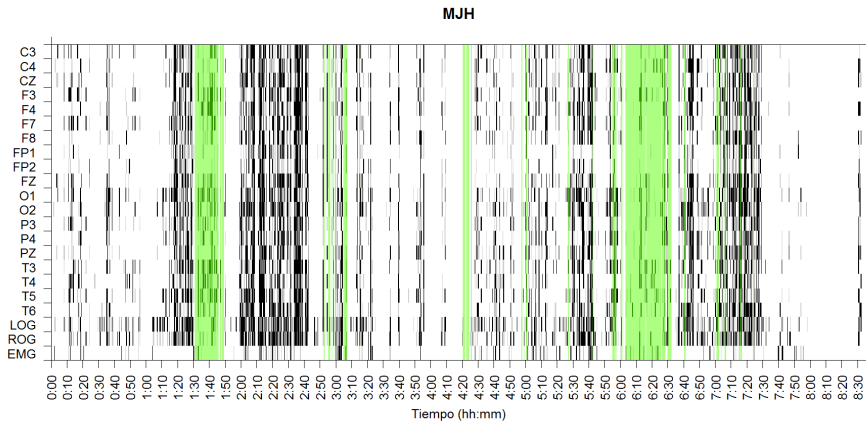


Figura: Disposición gráfica para los resultados de la prueba PSR. En verde el sueño MOR.

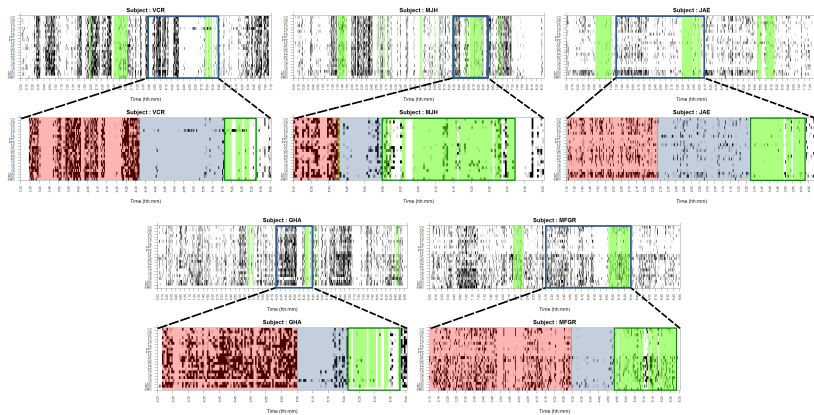


Figura: Patrones visuales que, se propone, está asociado con la aparición del sueño MOR

Sobre los sujetos excluidos

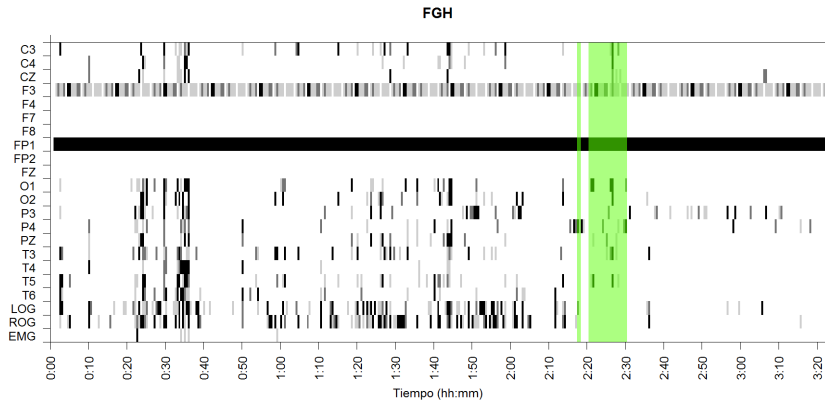


Figura: Compilado gráfico para el sujeto FGH.

Sobre los sujetos excluidos

Sujeto : FGH

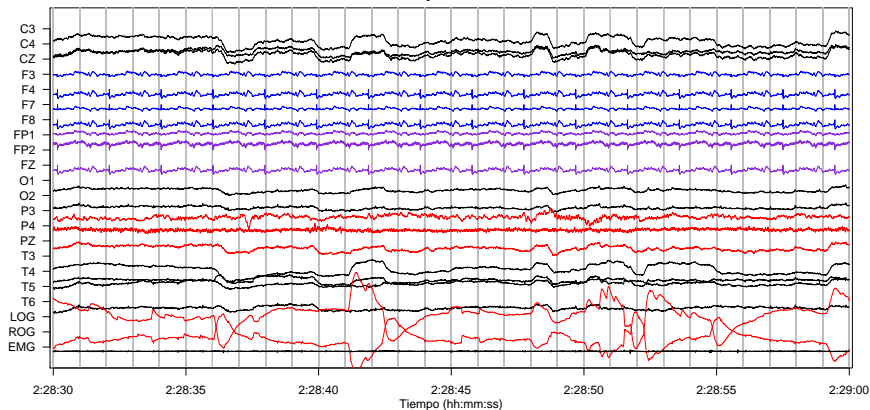
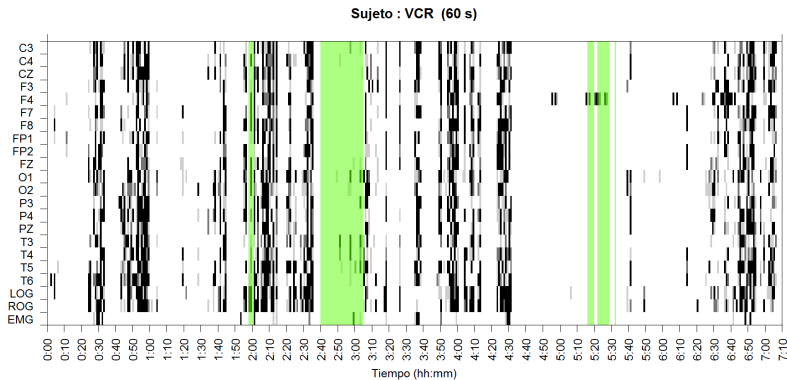
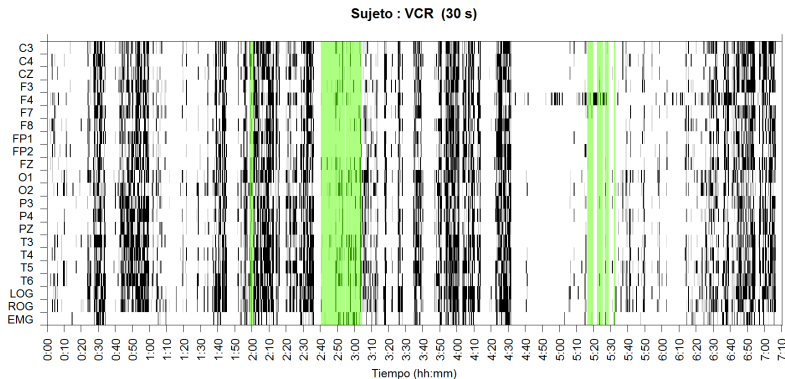


Figura: Una época típica del registro PSG para el sujeto FGH durante sueño MOR.

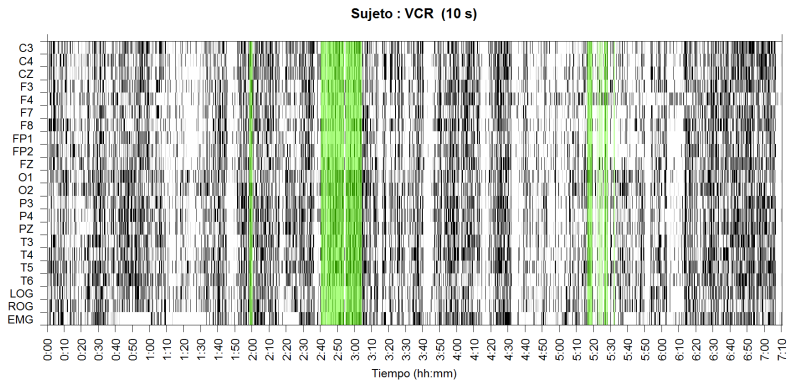
Sobre el tamaño de la época



Sobre el tamaño de la época

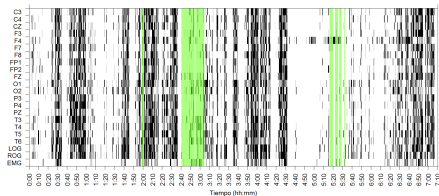


Sobre el tamaño de la época

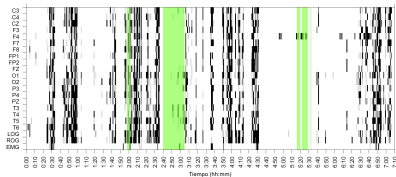


Sobre el tamaño de la época

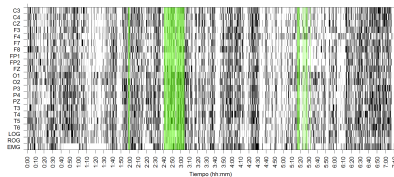
Sujeto : VCR (30 s)



Sujeto : VCR (60 s)



Sujeto : VCR (10 s)



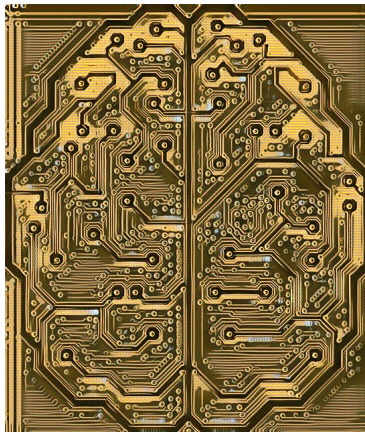
Conclusiones

- 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
- Patrones visuales, predicen parcialmente sueño MOR en el grupo Control
- Registros de PSG en AM, localmente estacionarias

Trabajo a futuro

- Diferencias MOR vs NMOR, patrones visuales: ~~marcadores de DC~~
- Marcador conocido del DC: 'enlentecimiento' de actividad cerebral
- Prueba de Priestley-Subba Rao: estimadores locales para SDF
 - Los mismos estimadores ¿pueden detectar enlentecimiento?
- Patrones visuales, auxiliares para detección de MOR en de PSG
 - Identificabilidad de MOR a través de patrones ¿marcador clínico?

Gracias por su atención



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