



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

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

Presenta

Julio Cesar Enciso Alva

Dirección

Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

Dra. Alejandra Rosales Lagarde

Pachuca, Hidalgo, Febrero de 2018
México

Resumen

En las últimas décadas ha aumentado la esperanza y calidad de vida, paralelamente se observa una mayor presencia de enfermedades no-transmisibles asociadas a la edad, entre ellas la demencia. Anteriormente se ha reportado, para adultos mayores, correlaciones entre la presencia de deterioro cognitivo leve (PDC, considerado una etapa temprana de la demencia) y algunas propiedades del espectro de potencias calculado para registros de polisomnograma (PSG, observación conjunta de múltiples señales electrofisiológicas durante el sueño) [4]. En este trabajo se buscan marcadores para un diagnóstico de PDC, basados en cantidades dependientes del espectro de potencias para registros de actividad. En particular se estudia la estacionariedad débil, una cantidad que se ha propuesto como marcador de alteraciones neurológicas [6], pero que usualmente se deshecha heurísticamente y sin una comprobación formal. Se concluye que hay conexiones entre los marcador reportados en la literatura para PDC y el marcador propuesto, basado en el estudio de la estacionariedad débil.

Abstract

In the last decades, life expectancy and quality has increased, along with a greater presence of non-communicable diseases associated with age, including dementia. It has previously been reported, in older adults, correlations between the presence of mild cognitive impairment (MCI, considered an early stage of dementia) and certain properties of the power spectrum of polysomnogram records (PSG, joint observation of multiple electrophysiologic signals during sleep) [4]. In this work we search for diagnostic markers of MCI, based quantities derived from the power spectrum of PSG records. In particular, weak stationarity is considered, a property that has been proposed as a marker of neurological alterations [6] but is usually discarded without any formal verification. It is found a connection between the MCI markers reported in the literature and the proposed marker, based on the study of weak stationarity.

Capítulo 1

Introducción

Gracias a los avances médicos del último siglo se ha incrementado la esperanza de vida y la calidad de vida. Desafortunadamente, también ha aumentado la presencia de enfermedades no-transmisibles asociadas con la edad. Para muchas de esas enfermedades no se han identificado factores causales o curas definitivas [9]. En México el sector de la población con más de 60 años de edad (aquellos con alto riesgo para este tipo de enfermedades) contempló a 10 millones de personas en 2010 y en 2015 esta cifra creció a 12 millones [7, 8].

De entre las enfermedades ante las cuales este grupo de edad es vulnerable, en este trabajo se destaca la demencia. La demencia consiste en el desarrollo de déficit cognoscitivos suficientemente graves como para interferir en las actividades laborales y sociales. El deterioro cognitivo característico de la demencia se considera irreversible, debido a lo cual ha surgido un gran interés en definir y diagnosticar etapas tempranas de este padecimiento con el fin de evitar en lo posible dicho síntoma [11].

Se define entonces al deterioro cognitivo leve (DCL) como “ *una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada como demencia* ” [15]. No hay un consenso absoluto sobre qué deficiencias cognitivas –o más bien en qué grado– distinguen a un individuo con DCL, de modo que hay una multitud de definiciones que no son equivalentes [13]. En el presente trabajo se desarrollaron métodos para caracterizar –y diagnosticar– el DCL en base a mediciones objetivas, pero manteniendo presente que el fenómeno del deterioro cognitivo no puede reducirse exclusivamente a tales mediciones. Las conclusiones sobre las

señales electrofisiológicas deben ser contrastadas, por ejemplo, con los resultados de evaluaciones neuropsicológicas y revisiones neurológicas.

En concreto se utilizarán registros de varias señales electrofisiológicas –incluyendo electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG)– obtenidos durante etapas específicas en el sueño del paciente, técnica conocida como polisomnografía (PSG)¹. Conviene destacar que muchos de los marcadores para el DCL definidos en base al EEG, dependen efectivamente de su respectivo espectro de potencias; el razonamiento usual para ello es que si el EEG está asociado al grado de actividad cerebral en términos de energía, entonces el espectro de potencias explica *cómo* es dicha actividad.

El presente trabajo toma parte en el problema metodológico de que las señales electrofisiológicas típicamente representan procesos no–lineales y **no–estacionarios**, y sin embargo suelen ser analizadas usando herramientas que suponen linealidad y estacionariedad. Se sabe que las señales biológicas son mayormente no estacionarias, pero en ventanas pequeñas de tiempo estas son mayormente estacionarias. Además estudios previos han demostrado que señales mayores de 20 segundos pueden ayudar a inferir problemas neurológicos [6]. En el caso particular del espectro de potencias, es común que sea calculado usando la transformada de Fourier sobre segmentos cortos para evitar los *efectos* de la no–estacionariedad [10]. A consecuencia de lo anterior los datos pueden contener información *oculta*, o incluso pueden llegar a no ser representativos del fenómeno que se estudia. Es por ello que se buscan herramientas para verificar la estacionariedad débil (más detalles en la sección de métodos) en los registros electrofisiológicas, y con especial atención en la posibilidad de que puedan usarse como marcadores de deterioro cognitivo. Adicionalmente, la posibilidad de que sujetos con PDC exhiben estacionariedad débil en sus registros de EEG en mayor proporción (respecto a individuos sanos) fue sugerida anteriormente [6]. En este trabajo PDC, se asume que solo las pruebas neurológicas son las que determinan el posible de deterioro cognitivo.

¹La PSG puede contener otro tipo de registros como electrocardiograma, niveles de oxígeno en la sangre, esfuerzo respiratorio, entre otros

1.1. Antecedentes

La actividad del sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) ha demostrado ser un indicador del DC en los adultos mayores. En otros estudios, se ha encontrado una mayor potencia absoluta y relativa en frecuencias lentas, en regiones laterales [3] y menos atonía muscular [5].

Los estudios anteriores han incluido análisis lineales del Electroencefalograma (EEG) o del Electromiograma (EMG), pero el Electrooculograma (EOG) no se ha considerado como un posible marcador de deterioro cognitivo. Los tres indicadores de sueño REM aparecen generalmente en orden consecutivo. Al ingresar a esta etapa, los husos y las ondas lentas de alta amplitud están ausentes, el EEG tiene abundantes frecuencias beta y gamma [17, 12], hay una abrupta pérdida de voltaje que ocurre en un intervalo menos de 2 segundos [16], y, luego, aparecen los movimientos oculares (MOR) característicos [2, 1, 14].

1.2. Pregunta de investigación

¿Los registros de polisomnograma en adultos mayores pueden considerarse como series de tiempo débilmente estacionarias? ¿Es posible que tal caracterización se vea influida por el estado cognitivo del sujeto?

1.2.1. Hipótesis

Existen diferencias en la actividad eléctrica cerebral en adultos mayores con DCL, respecto a individuos sanos, y es posible detectar dichas diferencias como una mayor o menor *presencia* de estacionariedad débil en registros de PSG durante el sueño profundo.

1.2.2. Objetivo general

Buscar pruebas estadísticas formales para detectar si una serie de tiempo dada procede de un proceso estocástico débilmente estacionario. Usar tales pruebas sobre registros de polisomnograma en adultos mayores, para investigar si la presencia de segmentos débilmente estacionarios se correlaciona con la condición de probable deterioro cognitivo.

1.2.3. Objetivos específicos

- Estudiar la definición de estacionariedad para procesos estocásticos.
- Investigar cómo detectar, como prueba de hipótesis, si una serie de tiempo dada proviene de un proceso estocástico débilmente estacionario, y bajo qué supuestos es válida dicha caracterización.
- Decidir si los registros de PSG, durante sueño profundo, son débilmente estacionarios.
- Investigar si la presencia de segmentos estacionarios en los registros es diferente si el PSG corresponde a un individuo con DCL.

Bibliografía

- [1] AASM: *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL, U.S.A., 2007.
- [2] Aserinsky, E. y Kleitman, N.: *Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep*. Science, 118:273–274, 1953.
- [3] Brayet, P., Petit, D., Frauscher, B., Gagnon, J. F., Gosselin, N., Gagnon, K., Rouleau, I. y Montplaisir, J.: *Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnestic Mild Cognitive Impairment*. Clin EEG Neurosci, 47:134–141., 2015.
- [4] Brayet, P., Petit, D., Frauscher, B., Gagnon, J. F., Gosselin, N., Gagnon, K., Rouleau, I. y Montplaisir, J.: *Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnestic Mild Cognitive Impairment*. Clinical EEG and Neuroscience, 47(2):134–141, 2016.
- [5] Chen, P., Wu, D., Chen, C., Chi, N. y Kang, J.H. and Hu, C.: *Rapid eye movement sleep atonia in patients with cognitive impairment*. J Neurol Sci, 15:34–37, 2011.
- [6] Cohen, B. A. y Sances, A.: *Stationarity of the human electroencephalogram*. Medical and Biological Engineering and Computing, 15(5):513–518, 1977.
- [7] INEGI: *Censo de Población y Vivienda 2010*. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ccpv/2010/>. Revisado: 2017-11-15.
- [8] INEGI: *Encuesta Intercensal 2015*. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/enchogares/especiales/intercensal/>. Revisado: 2017-11-15.

- [9] Instituto Nacional de Geriatría y Secretaría de Salud: *Plan de acción Alzheimer y otras demencias. México, 2014*, 2014. México.
- [10] Kaiser, D. A.: *QEEG: State of the Art, or State of Confusion*. Journal of Neurotherapy, 4(2):57–75, 2000.
- [11] Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G., Miller, B. y Stevens, J.: *Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (An Evidence-based Review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 56(9):1143–1153, 2001.
- [12] Llinás, R. y Ribary, U.: *Coherent 40 Hz oscillation characterizes dream state in humans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 90:2078–2081, 1993.
- [13] Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L. y Winblad, B.: *Current concepts in mild cognitive impairment*. Archives of neurology, 58(12):1985–1992, 2001.
- [14] Rechtschaffen, A. y Kales, A.: *A manual of standarized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Brain information service/Brain Research Institute, 1968.
- [15] Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña-Casanova, J. y Neurología Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de: *Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer*. Neurología, 17(1):17–32, 2002.
- [16] Rosales-Lagarde, A., Río-Portilla, Y. del, Guevara, M. A. y Corsi-Cabrera, M.: *Caída abrupta del tono muscular al entrar a sueño MOR en el ser humano*. Salud Mental, 31:117–123, 2009.
- [17] Steriade, M. y Amzica, F.: *Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations*. Proc. Natl. Acad. Sci., 93:2533–2538, 1996.