

ANÁLISIS DE TEORÍA DE GRAFOS SOBRE SERIES TEMPORALES DEL CICLO DE LA MARCHA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

María Fernanda García Pedroso

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica(ALS) implican un deterioro de los circuitos neuronales que afectan al movimiento, presentando síntomas, como falta de coordinación, equilibrio, debilidad muscular y alteraciones del ciclo de la marcha. En este trabajo se utilizó el dataset '*Gait in Neurodegenerative Disease Database*' para observar la dinámica temporal de las fases de la marcha en 4 grupos: sujetos sanos, Parkinson, Huntington y ALS, en un total de 64 sujetos. Para el análisis se utilizó matrices de correlación promedio para observar la variabilidad entre fases y anomalías en el ciclo de la marcha en general, así como un análisis de la distribución de los datos para la elección de un umbral para la visualización de los resultados. Con los gráficos y métricas realizadas(mapas de calor, grafos y sus métricas), se pudo observar claras diferencias entre el grupo control y los grupos con una enfermedad neurodegenerativa. El grupo control, su grafo del ciclo de la marcha, era estable, simétrico entre izquierda y derecha, sincrónico entre las fases y, por lo tanto, uniforme e integrado con fuertes conexiones. En el grupo de ALS se vio una menor correlación en las fases de balanceo o swing y, por lo tanto, un grafo con conexiones débiles y menos integrado, sobre todo con esas fases. En Huntington y Parkinson, se vieron resultados similares, aunque esto puede ser a que las diferencias entre grupos son sutiles y estarían más a nivel de entre sujetos. En estos grupos se observó una alteración sobre todo el ciclo de la marcha, presentando también unilateralidades en estas alteraciones de las fases. A través de todos los grupos se observó un solo Hub que se mantuvo: Left Stride. Con este análisis se logró observar la variabilidad y diferencias generales de las dinámicas temporales de las fases de la marcha, y como distintas enfermedades neurodegenerativas alteran estos patrones.

Introducción

La base de datos usada para este proyecto es '*Gait in Neurodegenerative Disease Database*'. En esta base de datos se encuentran datos de las secuencias temporales de las fases de la marcha obtenidos tras poner a los sujetos a caminar por 5 minutos en un pasillo de 77m y registrar sus secuencias mediante sensores sensitivos a la fuerza de los cuales se deriva series temporales del stride-to-stride. Esta actividad fue realizada por 4 grupos:

- Controles sanos: 16 sujetos
- Parkinson: 13 sujetos
- Huntington: 20 sujetos
- ALS(Esclerosis lateral amiotrófica): 13 sujetos

De cada participante también se obtuvieron sus datos clínicos, como su edad, peso, género, velocidad de caminata, y severidad de su condición.

Los datos utilizados para el análisis con el objetivo de observar las diferencias entre subfases en cada condición sobre sus series temporales y su correlación, fueron:

Column Contents

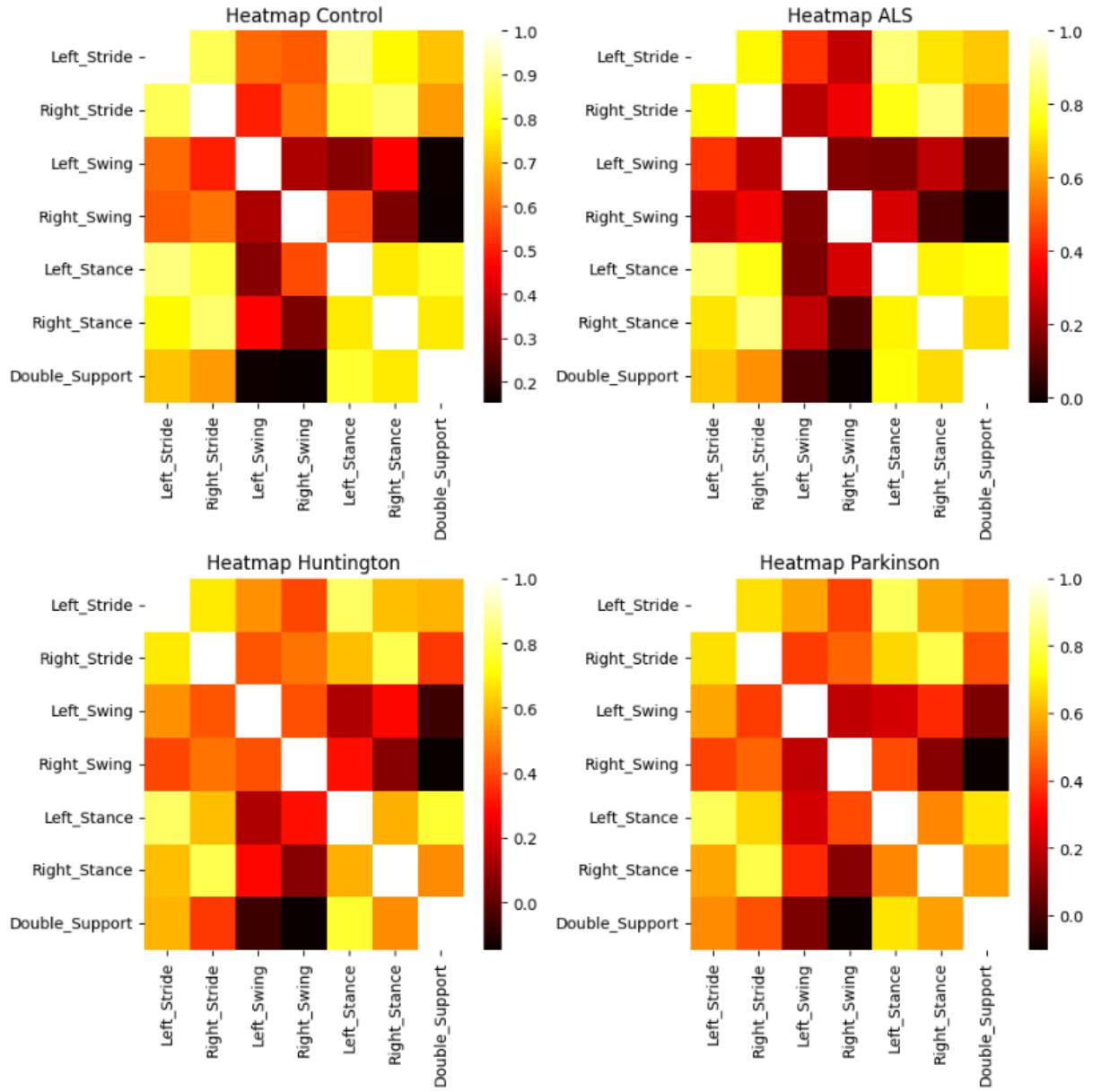
2 Left Stride Interval (sec)

- 3 Right Stride Interval (sec)
- 4 Left Swing Interval (sec)
- 5 Right Swing Interval (sec)
- 8 Left Stance Interval (sec)
- 9 Right Stance Interval (sec)
- 12 Double Support Interval (sec)

Los tiempos del stride son el tiempo entre el contacto inicial de un pie hasta el contacto subsecuente del mismo pie. Los tiempos de swing son el tiempo en el que el pie está en el aire, en otras palabras la fase de balanceo. Los tiempos de stance, se refiere a la fase de apoyo. El intervalo entre double support, se refiere cuando ambos pies están apoyados en el suelo.

Metodología y resultados

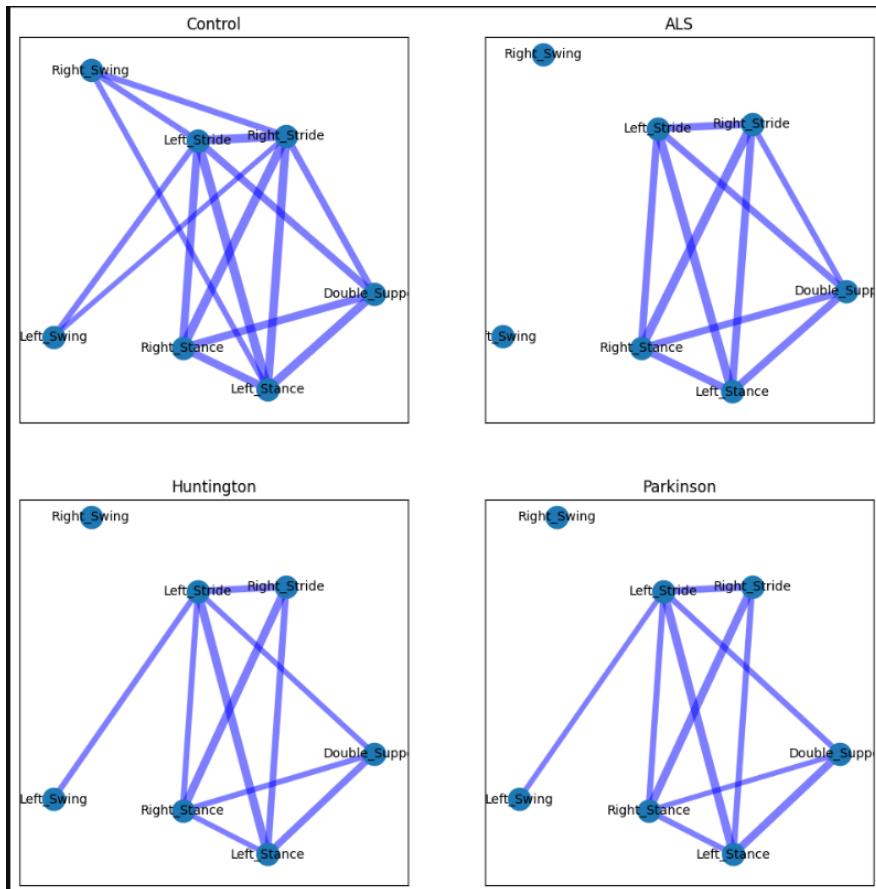
Para realizar las matrices de conectividad se filtraron los primeros 20 segundos para evitar efectos start-up. Para el análisis de las series temporales, en literatura previa se utiliza una correlación de spearman para crear las matrices de conectividad de cada sujeto y luego se promedian para obtener una matriz de adyacencia por cada condición.



Después de los mapas de calor de las matrices de correlación, se realizaron pruebas estadísticas(percentiles 25,50,75,promedio, media+desviación estándar, varianza, histograma) para establecer un umbral para el cálculo de las métricas del grafo y su visualización, buscando que se mantengan los valores representativos de cada matriz y los resultados de las métricas concuerden con las características observables de los mapas de calor.

Se estableció un umbral de 0.5 debido a que era el valor más consistente entre los estadísticos de cada condición, sobre todo en el promedio y la mu+sigma(promedio más desviación estándar) que además estos estadísticos han sido utilizados en la literatura para analizar estos datos. Este umbral permite que la visualización y análisis del grafo entre las condiciones sean comparables.

Después se realizó el grafo 2D considerando el umbral ya mencionado y sus métricas respectivas en un solo dataframe.



Grafo 2D no dirigido ponderado de las matrices de correlación promedio por condición con un umbral =0.5.

| | clustering | path_length | small_world_sigma | modularity | global_efficiency | local_efficiency |
|-------------------|------------|-------------|-------------------|------------|-------------------|------------------|
| Control | 0.857143 | 1.285714 | 1.016949 | 0.0 | 0.857143 | 0.928571 |
| ALS | 0.714286 | Nan | Nan | 0.0 | 0.47619 | 0.714286 |
| Huntington | 0.595238 | Nan | Nan | 0.008181 | 0.595238 | 0.62619 |
| Parkinson | 0.595238 | Nan | Nan | -0.003281 | 0.595238 | 0.62619 |

- Resultados de comunidades

| | |
|--|--|
| df_metricas['communities']['ALS'] | df_metricas['communities']['Control'] |
| <pre>[['Double_Support', 'Left_Stance', 'Right_Stride', 'Right_Stance', 'Left_Stride'], ['Left_Swing'], ['Right_Swing']]</pre> | <pre>[['Left_Swing', 'Double_Support', 'Right_Stride', 'Right_Swing', 'Right_Stance', 'Left_Stance', 'Left_Stride']]</pre> |
| df_metricas['communities']['Huntington'] | |
| <pre>[['Right_Stride', 'Double_Support', 'Left_Stance', 'Right_Stance'], ['Left_Swing', 'Left_Stride'], ['Right_Swing']]</pre> | |
| df_metricas['communities']['Parkinson'] | |

- Resultados de intermediación

| condicion | ALS | Control | Huntington | Parkinson |
|-----------------------|-----|----------|------------|-----------|
| nodo | | | | |
| Double_Support | 0.0 | 0.000000 | 0.000000 | 0.000000 |
| Left_Stance | 0.0 | 0.044444 | 0.022222 | 0.022222 |
| Left_Stride | 0.0 | 0.177778 | 0.288889 | 0.288889 |
| Left_Swing | 0.0 | 0.000000 | 0.000000 | 0.000000 |
| Right_Stance | 0.0 | 0.000000 | 0.022222 | 0.022222 |
| Right_Stride | 0.0 | 0.177778 | 0.000000 | 0.000000 |
| Right_Swing | 0.0 | 0.000000 | 0.000000 | 0.000000 |

- Resultados de cercanía

| condicion | ALS | Control | Huntington | Parkinson |
|-----------------------|----------|----------|------------|-----------|
| nodo | | | | |
| Double_Support | 0.666667 | 0.750000 | 0.595238 | 0.595238 |
| Left_Stance | 0.666667 | 0.857143 | 0.694444 | 0.694444 |
| Left_Stride | 0.666667 | 1.000000 | 0.833333 | 0.833333 |
| Left_Swing | 0.000000 | 0.600000 | 0.462963 | 0.462963 |
| Right_Stance | 0.666667 | 0.750000 | 0.694444 | 0.694444 |
| Right_Stride | 0.666667 | 1.000000 | 0.595238 | 0.595238 |
| Right_Swing | 0.000000 | 0.666667 | 0.000000 | 0.000000 |

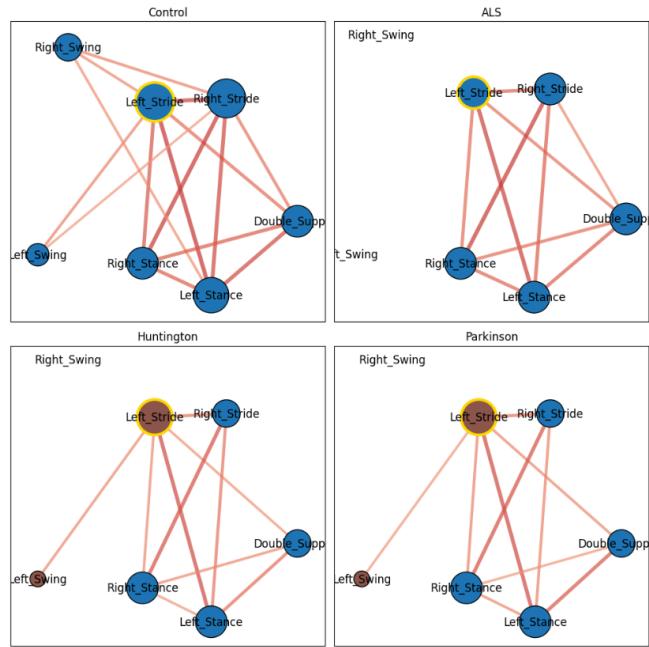
- Resultados de grados

| condicion | ALS | Control | Huntington | Parkinson |
|-----------------------|-----|---------|------------|-----------|
| nodo | | | | |
| Double_Support | 4 | 4 | 3 | 3 |
| Left_Stance | 4 | 5 | 4 | 4 |
| Left_Stride | 4 | 6 | 5 | 5 |
| Left_Swing | 0 | 2 | 1 | 1 |
| Right_Stance | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Right_Stride | 4 | 6 | 3 | 3 |
| Right_Swing | 0 | 3 | 0 | 0 |

- Resultado de rich club

| condicion | ALS | Control | Huntington | Parkinson |
|-----------|-----|----------|------------|-----------|
| grado k | | | | |
| 0 | 1.0 | 0.714286 | 0.666667 | 0.666667 |
| 1 | 1.0 | 0.714286 | 0.900000 | 0.900000 |
| 2 | 1.0 | 0.866667 | 0.900000 | 0.900000 |
| 3 | 1.0 | 1.000000 | 1.000000 | 1.000000 |
| 4 | NaN | 1.000000 | NaN | NaN |
| 5 | NaN | 1.000000 | NaN | NaN |

- Grafo 2D con características de sus métricas



Grafo donde los nodos cambian de tamaño por grado. Hubs se resaltan en amarillo. Las comunidades conectadas a la red en café.

Discusión

En los mapas de calor de las matrices de correlación promedio por condición, se ve consistentemente entre matrices una correlación igual o cercana a cero en las fases de swing con doble soporte. Esto tiene sentido, ya que ambas fases(junto con el stance en la condición control) están inversamente relacionadas, mientras que en el doble soporte ambos pies están en contacto con el suelo, en swing están en el aire. Mientras que la correlación entre stance y stride va a ser positiva debido a que el stance compone la mayor parte del stride en la marcha normal y el swing solo va a aportar moderadamente al tiempo del stride.

Se observa que tanto en Parkinson como en Huntington, la correlación entre stride y swing es moderadamente más alta que en controles, esto significa que el stride depende más de la fase de balance que la de apoyo, que es característico de una marcha más rápida y oscilante. Relacionándolo con las patologías, esto sería similar a la marcha festinante, que es un síntoma en Parkinson, se caracteriza por una marcha rápida, inestable, con pasos cortos y rápidos. En el Huntington, debido a los movimientos involuntarios y corea, hace que tengan una marcha inestable o bailante. En general, en los mapas de calor de Parkinson y Huntington son muy variables a comparación del control, lo que nos indica este rasgo patológico característico de marcha inestable.

En el mapa de calor de esclerosis múltiple amiotrófica se observa un decremento en la correlación del stride-stance con swing, lo que indica que el stride está dependiendo mucho más de la fase de apoyo que de la fase balanceo, lo cual se interpreta como una desorganización temporal de la marcha.

Para las métricas del grafo se utiliza un umbral de 0.5, en el grafo 2D observamos que a este umbral se mantiene la conexión entre todos los nodos, lo que se interpreta como que la red está muy integrada y el peso de las correlaciones son lo suficientemente fuertes para mantenerse en este umbral lo que demuestra una marcha estable y constante en sus series temporales. En el ALS se observa una desconexión total de los nodos Right Swing y Left Swing, que concuerda con lo observado en el mapa de calor, donde las correlaciones decrementan notablemente entre estas subfases. En Huntington y Parkinson se observa una total desconexión del nodo Right Swing, una disminución en las aristas de Left Swing(quedando solo la conexión con el nodo Left Stride), y una desconexión entre los nodos Double Support y Right Stride. Estas observaciones se pueden interpretar como que el balanceo del lado derecho es demasiado variable y fragmenta el ciclo de la marcha, también la desconexión entre el doble soporte y stride derecho se pierde su coordinación, ya que estos están directamente relacionados, también que las fases de la marcha se desconecten en el lado derecho indica una pérdida de coordinación entre las fases de balanceo y apoyo unilateralmente, lo que demuestra una asimetría de la marcha característica de estas patologías.

En las métricas del grafo, en control, solo hay una comunidad, tienen un coeficiente de clustering(0.9)que indica una comunidad muy fuerte y bien definida en donde la mayoría de los nodos están conectados a un nodo central también están conectados entre sí. Los valores altos de eficiencia local y global implican una red con buena integración funcional y robusta. Un valor mayor a 1 confirma que la red es de mundo pequeño, que se caracterizan por tener un alto coeficiente de agrupamiento y una longitud de ruta corta entre nodos. En la intermediación solo se observan valores en los nodos de Left Stance, Left Stride, Right Stride, lo que implica que estos actúan como intermediarios dentro de la marcha para la coordinación y simetría entre sub fases. En cercanía y grados se observa un mayor valor en los mismos nodos que en intermediación, lo cual confirma que estos son esenciales dentro de la red dinámica de la marcha. En el coeficiente

de rich club está más definido en los grados más altos. En general, estos resultados indican que el grafo de esta condición es uniforme y totalmente conectado entre todos sus nodos, lo cual concuerda con sub fases de la marcha en sujetos sanos: sincronizadas, simétricas y poco variables.

En las métricas de ALS se observa un bajo valor de eficiencia global, o de modularidad, un valor de NaN en el sigma del mundo pequeño y longitud de los caminos que indica que la red en general está menos integrada y existen nodos que no están conectados entre sí. Presenta una eficiencia local relativamente alta, pero menor que el control, lo que indica que en subgrupos locales tienen una comunicación efectiva y resiliente, aunque esta eficiencia local no compensa la pérdida de integración local. Presentan 3 comunidades, en las que 2 de ellas solo están conformadas por un nodo Left Swing y Right Swing, que como se observó anteriormente en su mapa de calor y su grafo, están altamente desincronizados con el resto del ciclo de la marcha. En intermediación todos los nodos tienen 0, en cercanía se observan valores de 0.6 y 0 solo en Left Swing y Right Swing, similarmente los nodos tienen un grado de 4 exceptuando los mismos nodos ya mencionados. Los valores en el coeficiente de rich club son planos y bajos, y carecen de hubs grandes, que se podría interpretar como fragmentación del ciclo de la marcha. En general, estos resultados indican que en la condición de ALS la red no está integrada entre sus fases y una variabilidad mayor en la fase de balanceo.

Las métricas de Parkinson y Huntington son casi iguales, esto puede ser debido a que las diferencias entre las dos son muy sutiles y probablemente son más notorias entre sujetos que en el promedio del grupo en general, como se hace en este trabajo. A comparación de las otras condiciones , la eficiencia local y global del Huntington y Parkinson es menor, esto implica que no hay agrupamientos fuertes y la comunicación global es poco eficiente. Así como en ALS, los valores de sigma y longitud de caminos son NaN, lo que indica que no es una red conexa por la presencia de nodos desconectados entre sí, por lo que no puede presentar características de mundo pequeño. La modularidad en Parkinson es negativa que podría indicar que las fases de la marcha no se agrupan en comunidades estables. Las dos condiciones tienen 3 comunidades, una compuesta por Right Swing, otra por Left Swing y Left Stride, y otra con el resto de los nodos, que se puede interpretar como una fragmentación en el ciclo de la marca en el que la fase balanceo está fuertemente alterada. Ambas condiciones presenta una mayor intermediación en el nodo Left Stride, y una pequeña intermediación en los nodos de Right Stance y Left Stance, esto similar a las otras condiciones indica que el stride de la izquierda es esencial en la dinámica temporal de la marcha. Los valores de cercanía y de los grados presentan la misma tendencia que en la intermediación, agregando que en el Right Swing hay un valor de 0.0. En los coeficientes del rich club presentan valores más altos en grados bajos y decaen en los grados altos, lo que indica una estructura rígida con poca integración de los hubs, por lo tanto, una fragmentación. Así como en ALS estos resultados serían característicos de una red poco integrada, con conexiones débiles, aunque con grados mayores que ALS, pero más bajos que los controles.

En todas las condiciones el Left Stride funciona como Hub de los grafos, esto se explica con que el Stride es la suma de la fase balanceo con la fase de apoyo, por lo tanto va a verse como un nodo central. En controles también es el Hub de Right Stride, lo que representa una presencia de simetría entre las fases a comparación de las condiciones patológicas.

Conclusión

Un ciclo de marcha normal va a ser siempre sincrónica, simétrica, y con poca variabilidad entre sus fases, cuando se presenta variabilidad en los intervalos de tiempo de sus fases, va a ser un indicador de una falta de coordinación y control de la función motora sobre la marcha. Esto lo

podemos ver claramente aplicado a como cambian los grafos y sus propiedades entre condiciones. Siendo que en la esclerosis se observa un desacoplamiento de las fases de balanceo, mientras que en Huntington y Parkinson vemos más una fragmentación del ciclo de la marcha, donde también podemos ver una asimetría entre las fases del lado izquierdo y derecho que pueden surgir por desequilibrios en la fuerza muscular, o en sí de los rasgos patológicos que alteran la marcha en estas enfermedades neurodegenerativas. Aunque el análisis de los grafos es de los grupos promediados, lo cual puede omitir valores intrasujeto fuera de la media, los resultados del grafo y sus métricas concuerdan con la literatura previa y las características generales que presentan las fases de la marcha en distintas condiciones. Un análisis por sujeto de los grafos y sus métricas nos ayudarían a obtener información más detallada sobre que rasgos patológicos se están presentando en las fases de la marcha que se ven más alteradas. Entonces podemos concluir que en las enfermedades neurodegenerativas se va a ver afectado todo el ciclo de la marcha, y las subfases en las que estas varían más o menos en el tiempo reflejan una falta de coordinación y estabilidad del ciclo, así como se ve una falta de integración y estabilidad en sus grafos.

BIBLIOGRAFÍA

Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Renée Firtion, Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-stride variations of gait cycle timing in parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), 428–437. <https://doi.org/10.1002/mds.870130310>

Hausdorff, J. M., Apinya Lertratanakul, Cudkowicz, M. E., Peterson, A. L., Kaliton, D., & Goldberger, A. L. (2000). Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Applied Physiology*, 88(6), 2045–2053. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.6.2045>

Hausdorff, J. (2000, December 21). Gait in Neurodegenerative Disease Database. Physionet.org. <https://physionet.org/content/gaitndd/1.0.0/>