

Revisión del estado del arte de la detección automática del Alzheimer a través de la señal del electroencefalograma

S.B. Kindler von Knobloch Luengo¹

¹ Proyectos de Ingeniería Biomedica II, Madrid, España, sb.kindler@usp.ceu.es

Resumen

In today's ever-developing technological world, it has become more and more evident how the use of machine learning and artificial intelligence can be used as means to improve the overall health of our society. Lately, it has become apparent in the realm of clinical diagnosis of a wide range of diseases.

La realidad tecnológica de hoy en día nos muestra que la inteligencia artificial y el machine learning se están aplicando cada vez más en un amplio rango de sectores laborales. Uno de los más notables es el sector sanitario. Concretamente, la automatización de actividades tiene una presencia considerable en el ámbito del diagnóstico clínico. En el presente estudio se expone cómo se aplican estos conceptos para detectar la enfermedad del Alzheimer (EA) por medio de la señal del electroencefalograma. La revisión bibliográfica por lo tanto abarca desde la toma de la señal hasta los distintos formatos de clasificación del estado del paciente, pasando por cómo la señal se manipula para extraer las características adecuadas (preprocesamiento) y cuáles son posteriormente elegidas para analizar (extracción de características). Para ello se han seleccionado varios artículos que exponen detalladamente cada etapa del proceso. Entre ellos, se destaca el análisis de las características espectrales y de complejidad y el uso de los algoritmos de Análisis Discriminante Lineal (ADL) y las máquinas de vectores de soporte (SVM) consiguiendo una precisión de hasta el 100% en la detección automática de la enfermedad.

1. Introducción

El Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por déficits cognitivos y trastornos de la conducta, así como daños pronunciados en las áreas de asociación frontal, temporal y parietal. Es una de las enfermedades neurológicas más comunes y con mayor previsión de crecimiento en los próximos años. En la actualidad hay más de 45 millones de personas que sufren Alzheimer y se espera un incremento a 75 millones en el 2030.

En términos científicos, la presencia del Alzheimer se corresponde con la degeneración y muerte neuronal por una reducción en la producción cerebral de acetilcolina. Un signo de la presencia del EA es la concentración de la proteína beta amiloide en masas conocidas como placas amiloides. Las placas consisten en proteínas mal plegadas, algo que ocurre de forma similar con la proteínas tau que a su vez forman ovillos neurofibrilares y

que también son claros indicadores de la presencia de la patología.

Los síntomas de un paciente con Alzheimer dependen del grado de desarrollo de la enfermedad. El EA suele dividirse en tres etapas. La primera es la presintomática seguida de la etapa del deterioro cognitivo leve (DCL) y la tercera es la demencia a causa de la enfermedad de Alzheimer. La última se subdivide en otras tres subcategorías: demencia leve, moderada y grave.

Existen distintos procedimientos para la detección del Alzheimer. Generalmente se parte de un diagnóstico clínico que debe cumplimentar con los criterios NINCDS-ADRDA, y se complementa con pruebas de hematología y neurológicas que pueden ser de diagnóstico por imagen (TC o RMN). En relación con la última está el electroencefalograma (EEG), herramienta prometedora en el campo de la detección del EA ya que sus señales reflejan los cambios funcionales en la corteza cerebral de forma no invasiva y más asequible.

El objetivo de este estudio es exponer cómo la combinación del uso de las señales del electroencefalograma y los algoritmos de machine learning puede llevar a detectar el Alzheimer de forma automática.

2. Materiales

La selección de artículos se ha realizado por medio de dos buscadores de contenido exclusivamente académico: Google Scholar y Science Direct. Con el fin de asegurar la especificidad del contenido sin perder las posibles particularidades y enfoques diferentes que pueden existir en el estudio, se ha filtrado la búsqueda en dos fases. La primera se ha ejecutado directamente en las plataformas y ha consistido en limitar la búsqueda utilizando:

1. Palabras claves en la búsqueda: Usar las palabras electroencefalograma, machine learning, Alzheimer de forma combinada pero concisa.
2. Límite de fecha: Buscar artículos escritos a partir del 2013, escogiendo mayor número cuanto más recientes sean.
3. Varios idiomas en la búsqueda: Puesto que la mayoría de artículos se escriben en inglés, no reducir la búsqueda a artículos en castellano sino buscar también en inglés y francés.

Una vez recopilados los artículos, se comprueba tanto el número de fuentes como la procedencia de los sujetos del estudio. Aquellos artículos con menor número de fuentes

y con la base de datos repetida son eliminados. De esta forma, se asegura la fiabilidad de las fuentes así como la globalización e integridad de los métodos usados para la detección automática del Alzheimer con señales del electroencefalograma.

3. Detección automática del Alzheimer mediante el EEG

Existen una gran variedad de enfoques para detectar el Alzheimer de forma automática utilizando la señal del electroencefalograma. No obstante, todos siguen el mismo patrón científico nombrado anteriormente y expuesto debajo en la figura 1.



1. Diagrama de bloque de la metodología utilizada

Cada una de estas cuatro fases serán descritas detalladamente a continuación.

3.1. Base de datos

Representado en el diagrama de bloque como “signal acquisition”, es la obtención de la señal de la que posteriormente se extraen las características para analizar y detectar si un paciente padece Alzheimer. Las señales de todos los pacientes pasan a formar la base de datos del estudio. Cuanto más amplio y equiparado según el sexo y estado (sujeto enfermo o de control) la base de datos, más fácil será proporcionar un resultado de detección fiable. Esto se debe a que el algoritmo de clasificación automático será más preciso a la hora de ordenar los datos al constar de más información.

En un gran número de casos se hace una distinción entre el sexo de los sujetos de control y que padecen EA [12] [15] [16]. En otros se distingue a los pacientes de control, aquellos con DCL y enfermos [1] [5].

En cuanto a la procedencia de los sujetos, existe una gran variedad desde National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association en Maryland [1] hasta el Dementia Clinic at the Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital in Taiwan [3]. El amplio rango de nacionalidades de los sujetos aporta una visión íntegra del Alzheimer y su detección mediante el EEG y la clasificación automática.

3.2. Preprocesamiento de la señal del EEG

Una vez se graba la señal del electroencefalograma, se deben elegir las características que se desean analizar en ella. Sin embargo, la calidad de las características no siempre es óptima porque la señal registrada está “contaminada” por artefactos. Estos artefactos pueden ser de origen somático (movimientos oculares, potenciales miogénicos o electrocardiográficos) o del mismo

electroencefalograma a la hora de la grabación. Existen distintos métodos para eliminar los artefactos, los más utilizados se describen a continuación.

Una técnica común de preprocesado es aplicar el filtro de paso banda, que deja pasar un determinado rango de frecuencias de una señal y atenúa el resto. Dentro de esta clase de filtros, se han implementado los Butterworth [6] [7] [9] [13] [15] [17] de 1 a 40Hz para eliminar la actividad electromiográfica y la interferencia de frecuencia en la línea de alimentación de 50 Hz. El filtro Notch se emplea de manera semejante [7] [9].

Otras veces resulta más fácil realizar una separación de las fuentes de señales cerebrales para posteriormente eliminar los artefactos de manera más sencilla. Existen cinco tipos de oscilaciones distintivas (alpha, beta, gamma, delta y theta). La aplicación del análisis de componentes independientes (ACI) sirve para separar la señal multivariante del electroencefalograma en sus subcomponentes para después proceder con la eliminación de los artefactos [7] [13] [15].

3.3. Extracción de características

Existen cuatro aspectos principales registrados que diferencian un electroencefalograma de un paciente sano y enfermo. Estos son:

1. Ralentización de las señales del EEG en pacientes con EA.
2. Disminución en la sincronización de las señales del EEG en pacientes con EA.
3. Disminución de la complejidad del EEG en pacientes con EA.
4. Déficit neuromodulador plasmado en las señales del EEG en pacientes con EA.
5. Valores de las señales del EEG que distinguen un paciente de control de uno enfermo sin un razonamiento específico científico-biológico que lo corrobore.

Cada uno de estos aspectos se representa en la señal del electroencefalograma por medio de varias características. Las características más extraídas son aquellas correspondientes con los efectos 1 y 3.

La ralentización de las señales del EEG se expone a través de características espectrales y espectral-temporales [9] [11] [13] [18] mientras que la disminución de complejidad se manifiesta en medidas de entropía [15] [17] [26] [28] [33] [2]. Dentro de las medidas de entropía esta la entropía multiescala, muestral, espectral, de Tsallis, cuadrática, Wavelet y más.

En cuanto a las técnicas de extracción, se emplea el Multiscale Entropy Algorithm (MSE) como técnica computacional que se aplica a las medidas de entropía [3] [5] [8]. Otros métodos utilizados son la transformada de Fourier y Wavelet [10] [11] [12] [14] [15] [16]. En su totalidad, estos métodos son de gran importancia puesto que tienen que formatear la señal de tal manera que quede en el formato apropiado para ser clasificada por el algoritmo de machine learning elegido.

3.4. Clasificación de la señal y resultados

En el conjunto de artículos empleados en el estudio, más de quince algoritmos de machine learning fueron utilizados para clasificar datos. En muchos casos, se implementan más de uno para comparar su efectividad [1] [2] [3] [7] [8]. Entre los más destacados para la detección automática del Alzheimer están las máquinas de vectores de soporte (SVM), el K-Nearest Neighbor (kNN) y los algoritmos de Análisis Discriminante Lineal (ADL).

El algoritmo de las máquinas de soporte vectorial (SVM) realiza la clasificación automática de datos resolviendo un problema de optimización que tiene como objetivo maximizar el margen de separación entre dos o más clases de datos. La ordenación se realiza de forma supervisada, es decir, el algoritmo requiere un set de entrenamiento, en el cual los datos ya están clasificados. En ciertos casos la clasificación es entre sujetos de control y pacientes con Alzheimer [15] [21] y otras veces entre tres clases: pacientes de control, con deterioro cognitivo leve (DCL), con Alzheimer moderado [2] [9] [13]. Es de los algoritmos más eficientes, consiguiendo una precisión de hasta el 100% en la señal tomada en pacientes con los ojos abiertos [9]. En otros casos, la sensibilidad no baja del 92% y la especificidad del 96% [15].

A diferencia del SVM, el k-Nearest Neighbor (kNN) es un algoritmo semi-supervisado que consiste en calcular las distancias del dato añadido en relación con los datos vecinos y clasificarlo en función de la cercanía a los mismos. En el método de detección automática se establece un valor k que representa el número de datos vecinos que se tienen en cuenta. Dentro de esos k valores, el grupo de clasificación al que pertenezcan más será el escogido para el dato nuevamente añadido. Por lo tanto, el valor de k debe ser seleccionado de manera precisa para evitar un sobreajuste con mucha varianza (con un valor bajo de k) o infrajuste con poca varianza si el valor de k es muy grande. En la mayoría de los casos en los que se implementa este algoritmo también se implementa el SVM [2] [8] [21].

Al nivel de precisión del SVM y el kNN está el algoritmo de Análisis Discriminante Lineal (ADL) [2] [3] [20]. Asimismo, el algoritmo de Naïve Bayes se implementa [8][18] consiguiendo una precisión del 98.25% [8]. Por otro lado, también se realiza la clasificación mediante redes neuronales (ANN) [10] [18] [22] con una precisión del 94.44%.

Otros algoritmos destacados son los Árboles de decisión [16] [21]. No obstante, la precisión se reduce al 50.6% en el artículo [16] usando unas características extraídas mediante la transformada Wavelet y de Fourier. En el artículo [24] en cambio, se concluye que extrayendo métricas de dominio de frecuencia, el mejor algoritmo de clasificación es el Árbol de decisión con una precisión del 78.5% frente al algoritmo de las máquinas de soporte vectorial (SVM) y k-Nearest Neighbor (kNN) entre otros. Lo que esto indica es que dependiendo de las características que sean extraídas en el estudio, un modelo de detección automática puede ser mejor que otro en detectar a un paciente con Alzheimer. Este razonamiento es de gran importancia porque implica que

definitivamente puede haber un amplio rango de formas en las que un electrocardiograma puede ser empleado con técnicas de machine learning para detectar la enfermedad, aportando una flexibilidad manteniendo un alto grado de precisión para el personal médico encargado del diagnóstico de pacientes.

4. Discusión y conclusiones

A pesar de que el estudio del electroencefalograma no forme parte del procedimiento clínico actual de diagnóstico de Alzheimer, esta revisión hace un pequeño desglose del amplio rango de posibilidades que ofrece para su detección. No solamente supondría una ventaja en términos económicos sino que también supondría una agilización en la detección, algo que podría tener un impacto directo en la salud del paciente.

El amplio rango de posibilidades mencionado se debe a la flexibilidad en cada etapa del proceso de detección. Tanto en el pre-procesamiento como en la extracción y selección de características y finalmente la elección del algoritmo de machine learning se puede escoger entre múltiples opciones, formando infinidad de vertientes de clasificación. A pesar de esto, podemos comprobar como a lo largo de los años se coincide en el uso del algoritmo de las máquinas de soporte vectorial y el uso de características de complejidad en el 2014, [9] años más tarde en el 2017 [15].

Con lo anterior en mente y después de haber realizado el estudio, se puede concluir que, en función de precisión y número de aplicaciones en los artículos, el algoritmo SVM es el más útil detectando el Alzheimer en la señal del electroencefalograma. En cuanto a las características que se extraen, las que obtienen una mayor precisión de detección son las espectrales y de complejidad (medidas de entropía).

Por último, es importante reconocer que las aplicaciones del electroencefalograma combinado con métodos de machine learning no se ciñen solamente a la posible detección del Alzheimer, sino que también pueden aplicarse en la detección de otros trastornos neurológicos como la epilepsia.

Agradecimientos

Por último agradecer a mi tutor Javier Tejedor Nogueras su apoyo y asesoramiento a la hora de realizar el trabajo.

Referencias

- [1] Cejnek, Matous, et al. "Novelty Detection-Based Approach for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Diagnosis from EEG." *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 59, no. 11-12, 2021, pp. 2287-2296., <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02427-6>.
- [2] Safi, Mehrnoosh Sadat, and Seyed Mohammad Safi. "Early Detection of Alzheimer's Disease from EEG Signals Using Hjorth Parameters." *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 65, 2021, p. 102338., <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102338>.

- [3] Hsu, Chang Francis, et al. "Discrimination of Severity of Alzheimer's Disease with Multiscale Entropy Analysis of EEG Dynamics." *Applied Sciences*, vol. 10, no. 4, 2020, p. 1244., <https://doi.org/10.3390/app10041244>.
- [4] Tirunagari, Santosh, et al. "One Dimensional Local Binary Patterns of Electroencephalogram Signals for Detecting Alzheimer's Disease." 2017 22nd International Conference on Digital Signal Processing (DSP), 2017, <https://doi.org/10.1109/icdsp.2017.8096133>.
- [5] Fan, Miaolin, et al. "Topological Pattern Recognition of Severe Alzheimer's Disease via Regularized Supervised Learning of EEG Complexity." *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, 2018, <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00685>.
- [6] Al-Jumeily, Dhiya, et al. "A Novel Method of Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on EEG Signals." *The Scientific World Journal*, vol. 2015, 2015, pp. 1–11., <https://doi.org/10.1155/2015/931387>.
- [7] Şeker, Mesut, et al. "Complexity of EEG Dynamics for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Permutation Entropy Neuromarker." *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 206, 2021, p. 106116., <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106116>.
- [8] Buscema, Massimo, et al. "An Improved I-Fast System for the Diagnosis of Alzheimer's Disease from Unprocessed Electroencephalograms by Using Robust Invariant Features." *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 64, no. 1, 2015, pp. 59–74., <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.03.003>.
- [9] McBride, Joseph C., et al. "Spectral and Complexity Analysis of Scalp EEG Characteristics for Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease." *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 114, no. 2, 2014, pp. 153–163., <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.019>.
- [10] Santos Toural, Jorge E., et al. "A New Method for Classification of Subjects with Major Cognitive Disorder, Alzheimer Type, Based on Electroencephalographic Biomarkers." *Informatics in Medicine Unlocked*, vol. 23, 2021, p. 100537., <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100537>.
- [11] Rodrigues, Pedro Miguel, et al. "Alzheimer's Early Prediction with Electroencephalogram." *Procedia Computer Science*, vol. 100, 2016, pp. 865–871., <https://doi.org/10.1016/j.procs.2016.09.236>.
- [12] Rodrigues, Pedro Miguel, et al. "Electroencephalogram Hybrid Method for Alzheimer Early Detection." *Procedia Computer Science*, vol. 138, 2018, pp. 209–214., <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.10.030>.
- [13] Cassani, Raymundo, and Tiago Falk. "Alzheimer's Disease Diagnosis and Severity Level Detection Based on Electroencephalography Modulation Spectral 'Patch' Features." *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2019, pp. 1–1., <https://doi.org/10.1109/jbhi.2019.2953475>.
- [14] Rodrigues, Pedro Miguel, et al. "Electroencephalogram Cepstral Distances in Alzheimer's Disease Diagnosis." *Procedia Computer Science*, vol. 64, 2015, pp. 879–884., <https://doi.org/10.1016/j.procs.2015.08.600>.
- [15] Kulkarni, Nilesh. "Use of Complexity Based Features in Diagnosis of Mild Alzheimer Disease Using EEG Signals." *International Journal of Information Technology*, vol. 10, no. 1, 2017, pp. 59–64., <https://doi.org/10.1007/s41870-017-0057-0>.
- [16] Fisco, Giulia, et al. "Combining EEG Signal Processing with Supervised Methods for Alzheimer's Patients Classification." *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 18, no. 1, 2018, <https://doi.org/10.1186/s12911-018-0613-y>.
- [17] Buscema, Massimo, et al. "An Improved I-Fast System for the Diagnosis of Alzheimer's Disease from Unprocessed Electroencephalograms by Using Robust Invariant Features." *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 64, no. 1, 2015, pp. 59–74., <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.03.003>.
- [18] Kulkarni, Nilesh. N., and V. K. Bairagi. "Electroencephalogram Based Diagnosis of Alzheimer Disease." 2015 IEEE 9th International Conference on Intelligent Systems and Control (ISCO), 2015, <https://doi.org/10.1109/isco.2015.7282275>.
- [19] Li, Kai, et al. "Feature Extraction and Identification of Alzheimer's Disease Based on Latent Factor of Multi-Channel EEG." *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 29, 2021, pp. 1557–1567., <https://doi.org/10.1109/tnsre.2021.3101240>.
- [20] Solé-Casals, Jordi, and François-Benoît Vialatte. "Towards Semi-Automatic Artifact Rejection for the Improvement of Alzheimer's Disease Screening from EEG Signals." *Sensors*, vol. 15, no. 8, 2015, pp. 17963–17976., <https://doi.org/10.3390/s150817963>.
- [21] Biagetti, Giorgio, et al. "Classification of Alzheimer's Disease from EEG Signal Using Robust-PCA Feature Extraction." *Procedia Computer Science*, vol. 192, 2021, pp. 3114–3122., <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.09.084>.
- [22] Miltiadous, Andreas, et al. "Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: A Robust Classification Method of EEG Signals and a Comparison of Validation Methods." *Diagnostics*, vol. 11, no. 8, 2021, p. 1437., <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081437>.
- [23] Cassani, Raymundo, et al. "Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment." *Disease Markers*, vol. 2018, 2018, pp. 1–26., <https://doi.org/10.1155/2018/5174815>.
- [24] Tsolaki, Anthoula, et al. "Electroencephalogram and Alzheimer's Disease: Clinical and Research Approaches." *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2014, 2014, pp. 1–10., <https://doi.org/10.1155/2014/349249>.
- [25] ACR, RSNA and. "Enfermedad De Alzheimer." *Radiologyinfo.org*, RadiologyInfo.org, 23 Mar. 2021, <https://www.radiologyinfo.org/es/info/alzheimers>.