

Alzheimer y sus síntomas psiquiátricos. Un análisis de datos mediante su manejo como red.

Coral Garduño Téllez

Octubre 2023

1 Introducción

1.1 Alzheimer y su relación con la proteína beta-amiloide

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que afecta normalmente a adultos mayores. Entre sus síntomas se encuentra la pérdida de memoria, problemas de visión o espaciales, problemas de razonamiento, comportamiento impulsivo o confusión. Además de otros síntomas psiquiátricos, tales como alucinaciones, delirios o paranoia. Sin embargo, la presencia de estos síntomas y muchos otros dependerá del grado de la enfermedad así como de su evolución a lo largo del tiempo[8].

La aparición de esta enfermedad se debe a distintos factores, ya sean ambientales o genéticos. Aún no se sabe con certeza la causa de esta enfermedad, sin embargo, se ha encontrado una relación entre el Alzheimer y la proteína beta-amiloide ($A\beta$) en las primeras fases de neurodegeneración. La hipótesis de la relación entre esta enfermedad y $A\beta$ menciona que existe una sobre producción de esta proteína, por lo que se da un exceso de acumulación en oligómeros solubles y fibrillas insolubles[11]. Desafortunadamente su trato experimental ha arrojado resultados negativos, por lo que se cree que su relación es mucho más compleja[6][12].

1.2 Deterioro cognitivo subjetivo (DCS) y deterioro cognitivo leve (DCL)

El DCL es una condición que afecta a la memoria o genera problemas de pensamiento, que generalmente se presenta adultos mayores[3]. Sus síntomas son mucho menos severos que las del Alzheimer, pues se reducen a olvidar eventos, palabras u objetos[3]. Por otra parte, el DCS se trata también de una afectación en la memoria, sin embargo, "aún presentan un rendimiento en pruebas neuropsicológicas dentro del rango normal de ejecución"[9]

1.3 The Neuropsychiatric Inventory (NPI)

El Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings es utilizado para estudiar enfermedades neurodegenerativas a través de la realización de un breve cuestionario[10]. El cuestionario original contenía 10 síntomas que se puntuaban por frecuencia e intensidad. Los síntomas a evaluar son apatía, irritabilidad, depresión, ansiedad, agitación, desinhibición, delirios, euforia, alucinaciones y AMB (elación[10] o conducta motora sin finalidad[4]). Mientras que a la frecuencia se le asignan valores del 0 al 4, y a la gravedad del 1 al 3, según sea el caso. Posteriormente se multiplica el valor obtenido (frecuencia x gravedad) en cada uno de los síntomas; así, el puntaje final es la suma de las multiplicaciones. Sin embargo, con el paso del tiempo se le agregaron dos nuevos síntomas más: alteraciones en la conducta alimenticia y en el comportamiento nocturno; estos síntomas se evalúan igual que el resto. A este nuevo cuestionario se le conoce como NPI-12, pues contiene 12 preguntas.

La enfermedad de Alzheimer tiene al NPI como una gran herramienta para hacer diagnósticos, esto es debido a que muchos de los síntomas que evalúa el NPI coinciden con los síntomas de la EA. Los estudios que usan como herramienta al NPI *sugieren factores de psicosis, estado de ánimo, apatía y agitación*[10]. Asimismo, el NPI puede exhibir el proceso de pacientes con deterioro cognitivo leve, que posteriormente pueden presentar demencia relacionada con la EA[10].

2 Pregunta de investigación

¿Cómo se relacionan los síntomas neuropsiquiátricos presentes en la EA, en el deterioro cognitivo leve y en el deterioro cognitivo subjetivo?

3 Hipótesis

Los síntomas en el DCL y en el DCS están unidos en menor grado que en la EA, donde se espera que la relación sea mayor debido a que los síntomas son más severos y están más evolucionados.

4 Objetivos generales

1. Analizar síntomas psiquiátricos evaluados en el NPI-12 en personas positivas en beta-amiloide en Alzheimer a través de la elaboración de redes. Se usará una base de datos ya existente[2], obtenida a través de DRYAD[1],

que relaciona esta proteína con demencia y distintos grados de deterioro cognitivo en el Alzheimer.

2. Se pretende ver si existe alguna interpretación relevante sobre la red formada con los datos proporcionados.

5 Objetivos específicos

1. Se usará una base de datos[2] proporcionada por el repositorio DRYAD[1]. Se elegirán los datos relevantes para este proyecto (puntuación por cada síntoma) y se elaborará un archivo en Excel con estos datos rescatados.
2. Posteriormente, el manejo de los datos se hará con la herramienta de Google Collaboratory[5] en el lenguaje de programación Python. Así, mediante su análisis como red, se buscará la siguiente información: número de nodos, número de enlaces, grado y clustering.
3. Se busca hacer una comparación entre los puntajes obtenidos para el deterioro cognitivo subjetivo (SCD), deterioro cognitivo leve (MCI) y la enfermedad de Alzheimer (EA).

6 Estrategia experimental

6.1 Limpieza de datos

Se descargó el PDF que contiene los datos de interés, esto a través del repositorio DRYAD. Se utilizó la tabla 2 contenida en dicho documento y se eligieron las columnas de síntomas y puntuaciones para A+ DCS, A+ DCL y A+ EA. El resto de las columnas se despreciaron debido a que no ayudaban para la realización de las redes.

Se creó un documento en EXCEL con los datos seleccionados. Posteriormente se creó un nuevo documento EXCEL en el que se ordenaron los datos siguiendo el criterio de nodos y enlaces mencionados en el manejo de datos. Se crearon 3 tablas importantes, una para DCS, otra para DCL y otra para la EA.

Por último se importaron los datos de estas 3 tablas importantes a un notebook en Google Colaboratory, donde se usó la paquetería Networkx[7] para crear las tres redes.

6.2 Manejo de datos

Los nodos son los síntomas evaluados en NPI-12. Los síntomas están unidos entre sí (enlaces) si poseen un puntaje cercano, es decir si tienen tan solo una

diferencia de ± 0.2 .

Para cada una de las tres redes formadas se realizó un grafo para mostrar la red, se calculó su número de enlaces, el grado y se realizó una imagen para ilustrarlo por color (posteriormente se profundizará en el tema del color), se calcularon las clicas y el clustering, asignándoles también un color dependiendo de su valor según sea el caso. Todo esto se hizo usando el lenguaje de programación Python. y con las demás herramientas mencionadas anteriormente.

6.3 Análisis de los resultados obtenidos

6.3.1 Pacientes positivos en la proteína beta-amiloide y con deterioro cognitivo subjetivo (DCS)

En esta primera figura 1 se muestra la red para el DCS, donde se obtuvieron 12 nodos (síntomas) y 16 enlaces. cabe aclarar que no se está contando el nodo "nan", puesto que ese nodo se refiere a datos vacíos, es decir, nodos que no tienen ningún enlace; asimismo, se debe ignorar los enlaces formados con este nodo (enlaces formados con irritabilidad, apatía y cambios en las conductas nocturnas).

En la figura 2 se observa la misma red, pero en este caso en una distribución

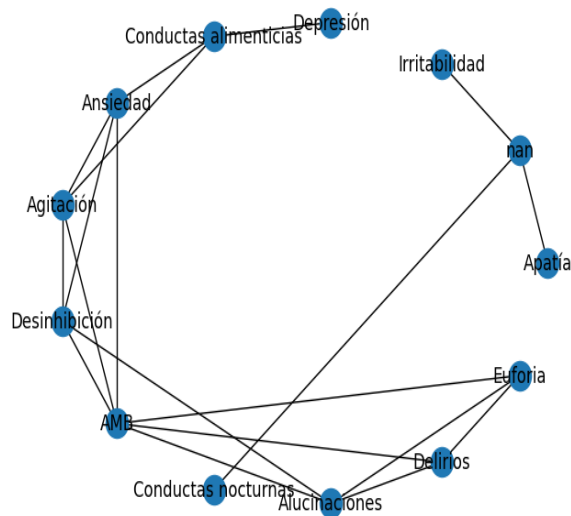


Figure 1: Red formada con los datos de los pacientes con deterioro cognitivo subjetivo

distinta. Se muestra nodos con distintos tonos de azul, que van desde blanco,

azul claro y azul oscuro. Los nodos de color más claro representan nodos con grados bajos, como depresión, que al tener solo un enlace es de color blanco. Por otra parte, el único nodo de color azul oscuro es AMB, que tiene la cantidad mas alta de enlaces, es decir, 6. Nuevamente, en nodo "nan" se desprecia, por lo que los síntomas de irritabilidad, cambios en las conductas nocturnas y apatía tiene grado 0.

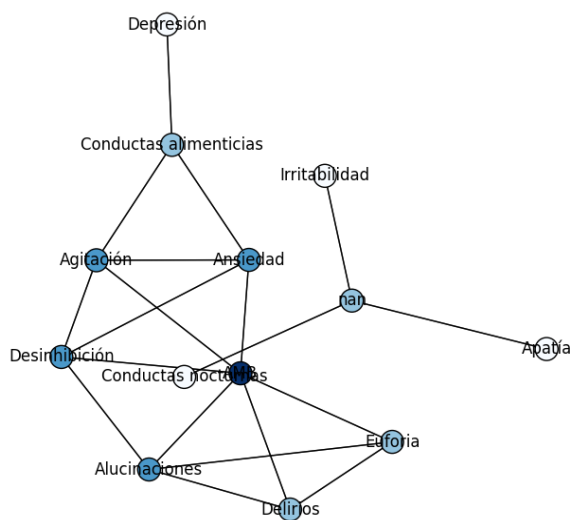


Figure 2: Grados para el DCS

La figura 3 arroja en color verde (en este caso el color es arbitrario, pues no representa nada para el análisis) las clicas formadas, es decir, los grupos de nodos que están relacionados con los mismos nodos dentro de ese mismo grupo. Las clicas más grandes son los dos cuadrados; agitación, ansiedad, AMB y desinhibición; AMB, alucinaciones, delirios y euforia. Las clicas restantes tienen forma de triángulo; cambios en las conductas alimenticias, agitación y ansiedad; desinhibición, AMB y alucinaciones. Los nodos restantes no forman ninguna clicla y no nos dan ninguna información relevante, por lo que se omitieron sus nombres en el grafo.

En la figura 4 se indica el clustering de los nodos, esto es, cuánto se relacionan los nodos con los que está enlazado un solo nodo. Los nodos de color azul oscuro son aquellos que tienen un mayor clustering; se trata de delirios y euforia. Se observa que delirios tiene 3 enlaces (con alucinaciones, euforia y AMB), asimismo se tiene que estos 3 nodos con los que está enlazado se conectan cada uno entre sí. Por otro lado, nodos como AMB que posee un grado alto (grado

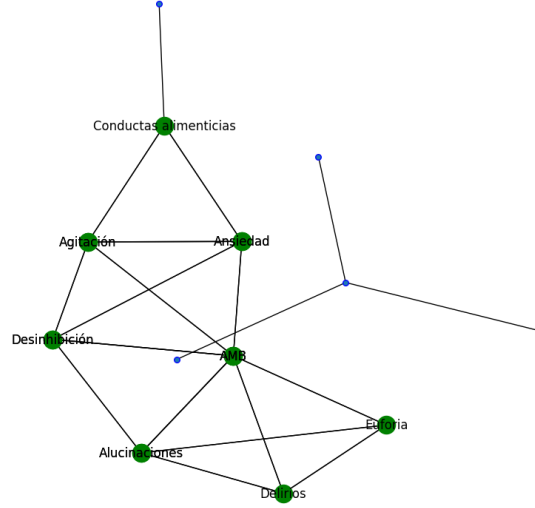


Figure 3: Clicas para el DCS

6) presenta un clustering menor, esto se debe a que por ejemplo, ansiedad no está unida con euforia, o desinhibición con delirios. Es decir, el hecho de que todos los enlaces de AMB no están unidos entre sí, hace que su clustering sea menor a pesar de tener un grado alto.

6.3.2 Pacientes positivos en la proteína beta-amiloide y con deterioro cognitivo leve

En la figura 5 se tienen 17 enlaces. Nuevamente se ignora el nodo nan, por lo que depresión no tiene ningún enlace, es decir tiene grado cero.

La figura 6 muestra que cambios en las conductas nocturnas tiene el mayor número de enlaces, con $grado = 6$, por lo tanto se muestra de color azul muy oscuro. Mientras que irritabilidad y apatía están en color blanco, por tener solamente grado 1.

Entre las clicas del DCL, mostradas en verde en la figura 7, se destacan las clicas con forma de cuadrado; AMB, desinhibición, euforia y delirios; ansiedad, cambios en las conductas alimenticias y nocturnas y agitación. Las otras dos clicas mostradas son las de forma de triángulo; AMB desinhibición y cambios en las conductas nocturnas; euforia, delirio y alucinaciones. Los nodos restantes no forman ninguna clicas.

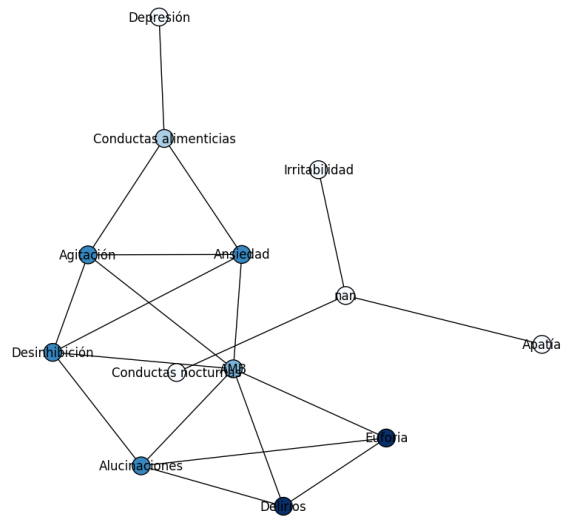


Figure 4: Clustering para el DCS

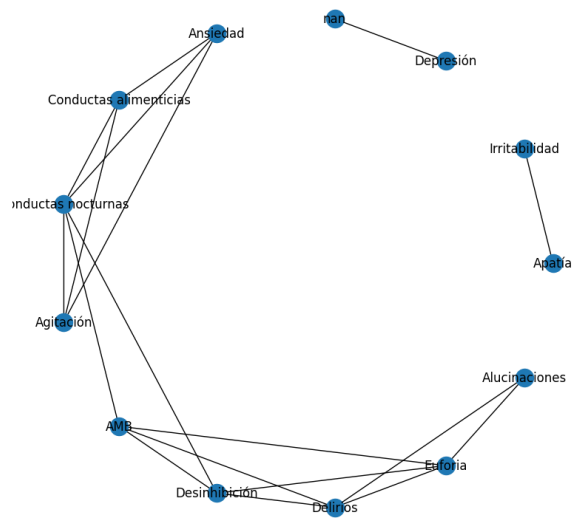


Figure 5: Red para el DCL

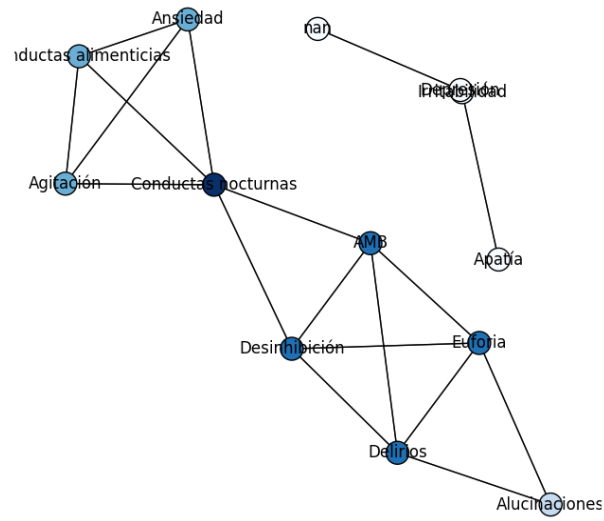


Figure 6: Grados para el DCL

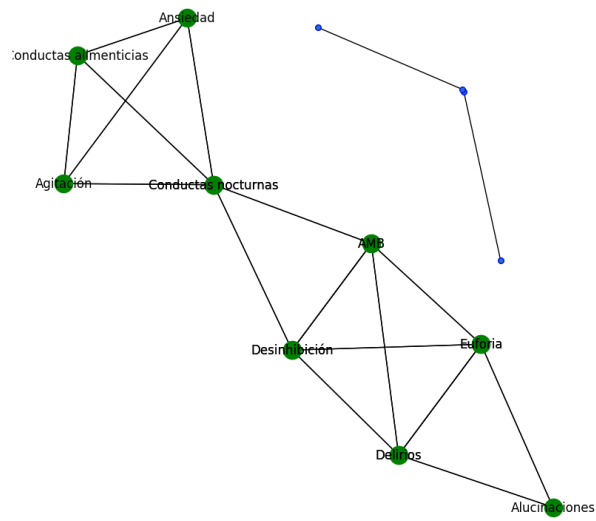


Figure 7: Clicas para el DCL

En la figura 8 se muestran en azul oscuro los nodos con mayor clustering; cambios en las conductas alimenticias, ansiedad, agitación y alucinaciones. Los nodos en blanco (excluyendo a depresión, como se mencionó anteriormente) no nos aportan información útil.

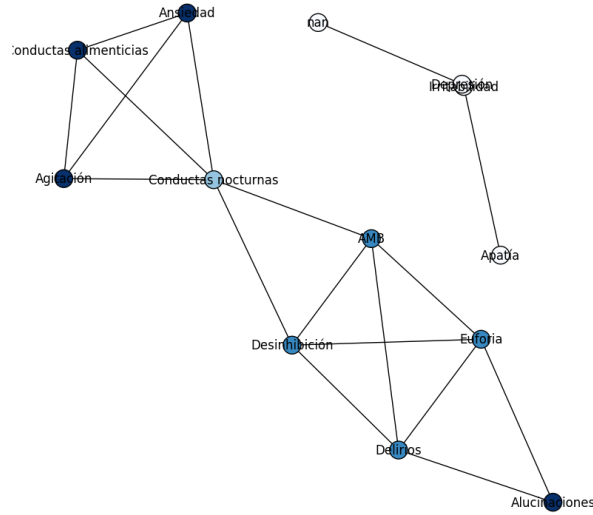


Figure 8: Clustering para el DCL

6.3.3 Pacientes positivos en la proteína beta-amiloide y la enfermedad de Alzheimer

La imagen 9 tiene 12 nodos y 12 enlaces. En este caso los nodos sin enlaces son irritabilidad y apatía.

En la figura 10 muestra los nodos con mayor grado son aquellos en azul oscuro; delirios, alucinaciones, desinhibición y euforia tienen grado 3. Los nodos en azul claro tienen grado dos; agitación, AMB, cambios en las conductas nocturnas y alimenticias, depresión y ansiedad. Irritabilidad y apatía tienen grado cero por no tener enlace alguno.

Respecto a las clicas 11, hay 3 grupos formados. La clicla más grande es aquella en forma de cuadrado, compuesta por delirios, alucinaciones, desinhibición y euforia. Las otras dos cliclas son en forma de triángulo; agitación, AMB y cambios en las conductas nocturnas; cambios en las conductas alimenticias, depresión y ansiedad.

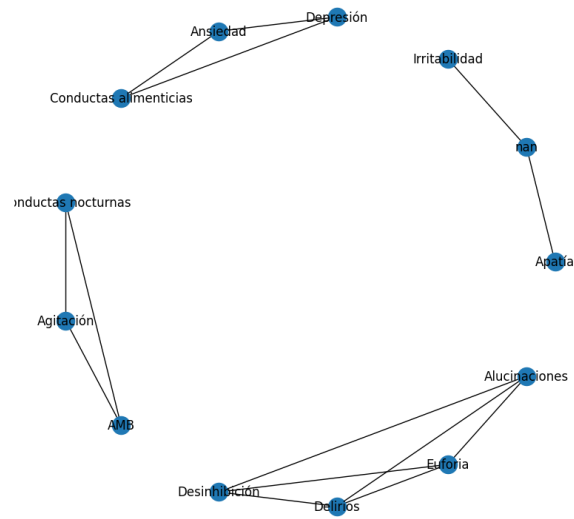


Figure 9: Red para la EA

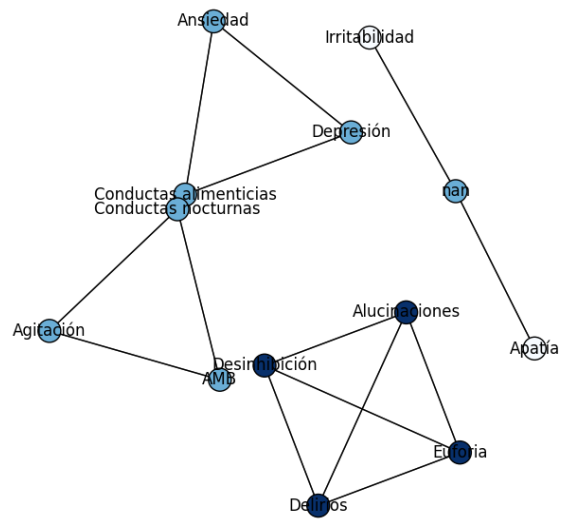


Figure 10: Grados para la EA

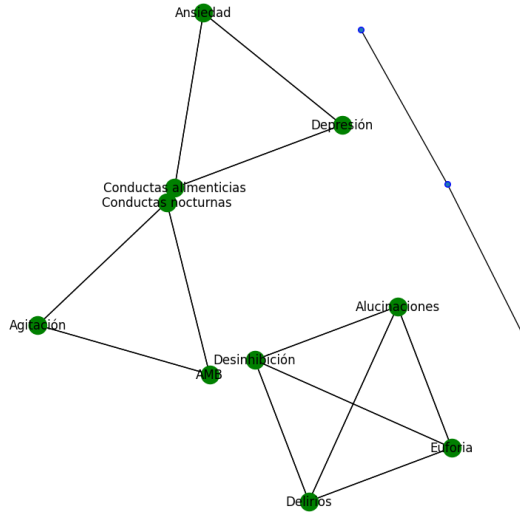


Figure 11: Clicas para la EA

Por último, el clustering en todos los casos se ve de color azul oscuro 12, puesto que sin importar en que nodo nos fijemos, sus vecinos van a estar relacionados entre sí.

7 Conclusiones

Contradiciendo la hipótesis, las redes de DCL y DCS muestran más relación entre sus síntomas que la EA, donde los síntomas se relacionan en grupos en lugar de formar una gran red. Sin lugar a dudas el haber tomado como criterio de enlaces al ± 0.2 de diferencia, afectó directamente en la formación de las redes, por lo que para mejorar el análisis se deberían agregar más criterios de enlaces.

Por otro lado, no se puede realizar un análisis más exhaustivo como red, pues se necesitarían más datos. Sin embargo, el uso de esta metodología es importante en el análisis de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer porque ofrecen una perspectiva distinta en esta área.

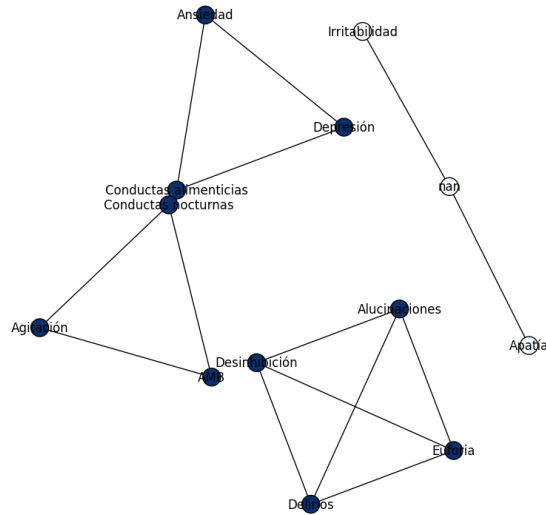


Figure 12: Clustering para la EA

References

- [1] DRYAD. URL: <https://datadryad.org/search>.
- [2] Willem Eikelboom. *Supplemental Materials Eikelboom et al. Neuropsychiatric and cognitive symptoms across the Alzheimer's disease clinical spectrum [Dataset]*. Dryad. URL: <https://doi.org/10.5061/dryad.hqbzkh1g2>.
- [3] Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA). *¿Qué es el deterioro cognitivo leve?* URL: <https://www.nia.nih.gov/health/memory-loss-and-forgetfulness/what-mild-cognitive-impairment>.
- [4] *EVALUACIÓN CONDUCTAL Inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q1)*. URL: <https://files.alz.washington.edu/documentation/uds3-tip-b5-sp.pdf>.
- [5] Google Colaboratory. URL: <https://colab.google/>.
- [6] G. K. Gouras. "Beta-Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease". In: *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 12.1 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y>.
- [7] Aric A. Hagberg, Daniel A. Schult, and Pieter J. Swart. "Exploring Network Structure, Dynamics, and Function using NetworkX". In: *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*. Ed. by Gaël Varoquaux, Travis Vaught, and Jarrod Millman. Pasadena, CA USA, 2008, pp. 11–15.

- [8] “Alzheimer’s Disease Fact Sheet”. In: *National Insitute on Aging (NIA)* (2023).
- [9] Instituto neurocognitivo INCIA. *Entrenamiento de la memoria para personas con deterioro cognitivo subjetivo*. URL: <https://institutoincia.es/noticias/entrenamiento-de-la-memoria-para-personas-con-deterioro-cognitivo-subjetivo/>.
- [10] Cummings J. “The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications”. In: *J Geriatr Psychiatry Neurol* 32.2 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1177/0891988719882102>.
- [11] L. Pinheiro. “Therapeutic Strategies Targeting Amyloid-Beta in Alzheimer’s Disease”. In: *Current Alzheimer research* 16.5 (2019). DOI: <https://doi.org/10.2174/1567205016666190321163438>.
- [12] H. Zhang. “Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao”. In: *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 41.5 (2019). DOI: <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.10875>.