

ESCUELA DE INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN Y ELECTRÓNICA



TRABAJO FIN DE GRADO ESTUDIO DEL HABLA EMOCIONAL EN PACIENTES CON ALZHEIMER

**Titulación: Grado en Ingeniería en Tecnologías de
la Telecomunicación**

Autor: José Manuel Gil Bordón

Tutores: Jesús B. Alonso Hernández

Carlos M. Travieso González

Josué Jacob Cabrera Cruz

Fecha: Diciembre de 2017

ESCUELA DE INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN Y ELECTRÓNICA



TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DEL HABLA EMOCIONAL EN PACIENTES CON ALZHEIMER

HOJA DE FIRMAS

Alumno/a

Fdo.: José Manuel Gil Bordón

Tutor/a

Fdo.: Carlos M. Travieso González

Tutor/a

Fdo.: Jesús B. Alonso Hernández

Tutor/a

Fdo.: Josué Jacob Cabrera Cruz

Fecha: Diciembre de 2017

ESCUELA DE INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN Y ELECTRÓNICA



TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DEL HABLA EMOCIONAL EN PACIENTES CON ALZHEIMER

HOJA DE EVALUACIÓN

Calificación: _____

Presidente

Fdo.: José Ramón Velázquez Monzón

Vocal

Fdo.: Rafael Rodríguez Pérez

Secretario/a

Fdo.: Juan Domingo Sandoval González

Fecha: Diciembre de 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

<u>MEMORIA</u>	13
<u>INTRODUCCIÓN</u>	15
<u>1.1 Introducción</u>	15
<u>1.2 Antecedentes</u>	18
<u>1.3 Objetivos</u>	19
<u>1.4 Metodología</u>	20
<u>1.5 Estructura de la Memoria</u>	22
<u>ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</u>	25
<u>2.1 Introducción</u>	25
<u>2.2 Demencia</u>	28
<u>2.2.1 Antecedentes de la demencia</u>	29
<u>2.3 Antecedentes del Alzheimer</u>	30
<u>2.4 Desarrollo del estudio de la enfermedad</u>	35
<u>2.5 Etapas del Alzheimer</u>	40
<u>2.6 Alteraciones neuropsicológicas del Alzheimer</u>	41
<u>2.7 Métodos de diagnóstico del Alzheimer</u>	42
<u>2.8 Tratamiento actual del Alzheimer</u>	44
<u>2.9 El Alzheimer desde el arte</u>	44
<u>DETERIORO COGNITIVO LEVE</u>	49
<u>3.1 Introducción</u>	49
<u>3.2 Deterioro cognitivo leve</u>	50
<u>3.2.1 Diagnóstico</u>	51
<u>3.2.2 Marcadores de progresión hacia la demencia</u>	53
<u>3.2.3 Tratamiento</u>	53
<u>SISTEMA FONADOR Y VOZ</u>	55
<u>4.1 Introducción</u>	55
<u>4.2 Fisiología de la laringe</u>	56
<u>4.3 Fonación</u>	58
<u>4.4 Cuerdas vocales</u>	59
<u>4.5 Cavidades resonantes</u>	60
<u>4.6 Acústica de la voz</u>	60
<u>BASE DE DATOS</u>	63
<u>5.1 Introducción</u>	63
<u>5.2 Base de datos empleada en el proyecto</u>	64

ÍNDICE

<u>5.3 Software usado en el proceso de grabación</u>	68
<u>EMOCIONES</u>	71
<u>6.1 Introducción</u>	71
<u>6.2 Emociones</u>	72
<u>6.2.1 Emociones discretas</u>	72
<u>6.2.2 Emociones continuas</u>	73
<u>6.2.3 Emociones globales</u>	74
<u>6.3 Estudio del habla emocional mediante bases de datos</u>	75
<u>6.3.1 Muestras reales</u>	75
<u>6.3.2 Muestras extraídas por inducción de emociones</u>	76
<u>6.3.3 Muestras extraídas por simulación de actores</u>	77
<u>6.4 Parámetros básicos de los estudios emocionales</u>	77
<u>6.5 Tipos de emociones según sus parámetros básicos</u>	78
<u>6.5.1 Neutralidad</u>	79
<u>6.5.2 Alegría</u>	80
<u>6.5.3 Enfado</u>	80
<u>6.5.4 Miedo</u>	80
<u>6.5.5 Tristeza</u>	80
<u>6.6 Alzheimer y emociones</u>	81
<u>EXTRACCIÓN DE PARÁMETROS</u>	83
<u>7.1 Introducción</u>	83
<u>7.1.1 Pre-procesado de las muestras</u>	85
<u>7.1.2 Algoritmo de extracción de parámetros</u>	87
<u>7.1.2.1 Adaptación del VAD a nuestro proyecto</u>	89
<u>ESTUDIO ESTADÍSTICO</u>	95
<u>8.1 Introducción</u>	95
<u>8.2 Presentación de los datos</u>	96
<u>8.2.1 Ámbito de la investigación</u>	96
<u>8.2.2 Universo</u>	96
<u>8.2.3 Período de estudio</u>	96
<u>8.2.4 Descripción de las variables principales</u>	96
<u>8.2.5 Algunos conceptos básicos de estadística</u>	98
<u>8.2.5.1 Conceptos importantes en estadística</u>	99
<u>8.2.5.2 Conceptos para entender las variables</u>	100
<u>8.3 Estudio estadístico</u>	103
<u>8.3.1 Estudio no paramétrico</u>	104
<u>8.3.1.1 Prueba de suma de rangos de Wilcoxon</u>	105
<u>8.3.1.2 Prueba de Kruskal-Wallis</u>	107

ÍNDICE

8.3.1.3 Prueba de la mediana	110
8.3.2 Estudio paramétrico	112
8.3.2.1 Muestras agrupadas por individuo	117
8.3.2.2 Muestras de hombres	123
8.3.2.3 Muestras de mujeres	128
8.3.2.4 Muestras Entrevistador Humano	133
8.3.2.5 Muestras Entrevistador automático	135
ESTUDIO AROUSAL EMOCIONAL	137
9.1 Introducción	137
9.2 Dos enfoques diferentes en la prosodia emocional	139
9.3 Análisis de los datos obtenidos en nuestro estudio	141
CONCLUSIONES	143
10.1 Conclusiones	143
10.2 Líneas futuras	146
BIBLIOGRAFÍA	149
11.1 Bibliografía	149
PLIEGO DE CONDICIONES	169
PC.1 Introducción	171
PC.2 Pliego de Condiciones Técnicas	171
PC.2.1 Requisitos mínimos del sistema	171
PC.2.2 Instalación y ejecución del software	172
PC.3 Pliego de condiciones legales	172
PC.3.1 Concesión de licencia	172
PC.3.2 Derechos de autor	173
PC.3.3 Restricciones	173
PC.3.4 Garantía	173
PC.3.5 Limitación de responsabilidad	174
PC.3.6 Varios	174
PRESUPUESTO	175
P.1 Presupuesto previo	177
P.1.1 Presupuesto de ejecución material	177
P.1.1.1 Recursos humanos	178
P.1.1.2 Recursos hardware	179
P.1.1.3 Recursos software	180
P.1.2 Honorarios	181
P.1.2.1 Redacción del Trabajo Fin de Grado	181

ÍNDICE

<u>P.1.3 Gastos</u>	182
<u>P.1.3.1 Material fungible</u>	182
<u>P.1.3.2 Derechos de visado del COIT</u>	183
<u>P.2 Presupuesto total</u>	184

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>2.1 Datos de población > 65 años</u>	27
<u>2.2 Distribución mundial de personas mayores de 65 años</u>	27
<u>2.3 Alois Alzheimer</u>	31
<u>2.4 Auguste Deter</u>	32
<u>2.5 Notas del doctor Alzheimer</u>	35
<u>2.6 Prueba de escritura de Augusta Deter</u>	35
<u>2.7 Tejido normal y tejido con ovillos neurofibrilares</u>	36
<u>2.8 Autorretrato realizado el año 1967</u>	45
<u>2.9 Autorretratos realizados el año 1996</u>	45
<u>2.10 Autorretrato realizado el año 1996</u>	46
<u>2.11 Autorretrato realizado el año 1997</u>	46
<u>2.12 Autorretratos realizados el año 1998</u>	47
<u>2.13 Autorretrato realizado el año 1999</u>	47
<u>2.14 Autorretrato realizado el año 2000</u>	48
<u>4.1 Fisiología del sistema fonador</u>	52
<u>4.2 Fisionomía de las cuerdas vocales</u>	57
<u>4.3 Sonido sonoro correspondiente a la vocal “a”</u>	58
<u>4.4 Sonido sordo correspondiente a la letra “s”</u>	59
<u>4.5 Abducción (izquierda) y aducción (derecha)</u>	59
<u>4.6 Diagrama del sistema fonador</u>	60
<u>4.7 Formantes de un sonido</u>	61
<u>4.8 Resuamen de los elementos implicados en la fonación y su función</u>	62
<u>4.9 Modelo emulador del sistema fonador</u>	62
<u>5.1 Distribución de muestras por sexo</u>	66
<u>5.2 Distribución por presencia o ausencia de la enfermedad</u>	67
<u>5.3 Distribución por grado de enfermedad</u>	67
<u>5.4 Primera ventana del software Prognosis</u>	68
<u>5.5 Ventana de datos personales del sujeto</u>	68
<u>5.6 Fotograma del video explicativo del proceso</u>	69

ÍNDICE

<u>5.7 Fotograma de uno de los videos que se muestra a los sujetos</u>	69
<u>5.8 Ventana que indica el tiempo grabado</u>	70
<u>6.1 Espacio de activación-evaluación</u>	73
<u>6.2 Emociones según el grado de activación y la valencia</u>	74
<u>6.3 Variación de parámetros acústicos con respecto al neutral</u>	79
<u>7.1 Entorno del Software de Pre-procesado</u>	86
<u>7.2 Fragmento de ruido en la muestra a pre-procesar</u>	86
<u>7.3 Fragmento de ruido atenuado</u>	87
<u>7.4 Ejemplo de VAD</u>	88
<u>7.5 Diferentes algoritmos de VAD</u>	90
<u>7.6 Ejemplo de inicio y final de una trama sonora o activa</u>	91
<u>7.7 Archivos antes y después del procesado</u>	94
<u>7.8 Muestra de audio en formato WAV</u>	94
<u>7.9 Muestra en formato .txt</u>	94
<u>8.1 Ejemplo de varianza</u>	101
<u>8.2 Tipos de Skewness</u>	101
<u>8.3 Tipos de kurtosis</u>	102
<u>8.4 Datos tras la importación a Stata</u>	104
<u>8.5 Ejemplo de campana de Gauss</u>	113
<u>8.6 Distribución de probabilidad normal</u>	114
<u>8.7 Ejemplo de diagramas de dispersión</u>	115
<u>8.8 Resultados de Stata</u>	117
<u>8.9 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	119
<u>8.10 Tabla de estudio de normalidad</u>	120
<u>8.11 Resultados de Stata</u>	121
<u>8.12 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	122
<u>8.13 Tabla de estudio de normalidad</u>	123
<u>8.14 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	125
<u>8.15 Tabla de estudio de normalidad</u>	125
<u>8.16 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	127
<u>8.17 Tabla de estudio de normalidad</u>	127
<u>8.18 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	129
<u>8.19 Tabla de estudio de normalidad</u>	130
<u>8.20 Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal</u>	132
<u>8.21 Tabla de estudio de normalidad</u>	132
<u>9.1 Resultados del análisis prosódico en el estudio [158]</u>	140
<u>9.2 Datos de los participantes en el estudio [163]</u>	140

ÍNDICE DE TABLAS

<u>2.1 Clasificación de las diferentes demencias</u>	29
<u>2.2 Etapas del Alzheimer</u>	40
<u>2.3 Alteraciones neuropsicológicas del Alzheimer</u>	41
<u>3.1 Criterios de diagnóstico del deterioro cognitivo leve</u>	50
<u>3.2 Etapas del estudio neuropsicológico</u>	52
<u>4.1 Ventajas del habla en la comunicación</u>	56
<u>5.1 Etiquetado de los locutores en la base de datos</u>	66
<u>6.1 Consideraciones para el mejor entendimiento de la Figura 6.3</u>	79
<u>8.1 Fases del estudio estadístico</u>	99
<u>8.2 Orden de las variables de estudio</u>	103
<u>8.3 Resultados de la prueba de Wilcoxon</u>	106
<u>8.4 Resultados de la prueba de Krustal.Wallis</u>	108-109
<u>8.5 Resultados de la prueba de la mediana</u>	111
<u>8.6 Variables nuevas en el estudio estadístico</u>	112
<u>8.7 Test para el estudio de normalidad</u>	120
<u>P.1 Presupuesto previo</u>	177
<u>P.2 Presupuesto de ejecución material</u>	177
<u>P.3 Recursos humanos</u>	178
<u>P.4 Recursos Hardware</u>	179
<u>P.5 Recursos Software</u>	180
<u>P.6 Honorarios</u>	181
<u>P.7 Gastos</u>	182
<u>P.8 Material Fungible</u>	182
<u>P.9 Presupuesto total</u>	184

MEMORIA

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa o trastorno neurológico, de origen desconocido, que provoca la muerte de las células nerviosas del cerebro, y que tiene un avance gradual. Uno de los primeros síntomas en aparecer es la pérdida de memoria, posteriormente se suman otros déficits cognitivos, tales como la apraxia, la desorientación o disfunciones sensoriales, incluyendo la incapacidad para el razonamiento, y conductas problemáticas. En sus etapas avanzadas, la enfermedad conduce a la demencia y finalmente a la muerte por el elevado deterioro de las células cerebrales.

El Alzheimer suele tener una duración de 10-12 años aproximadamente, dependiendo de cada paciente. Es la causa más frecuente de trastorno mental en el mundo occidental y constituye entre el 60% y el 75% de todas las demencias. Se calcula que para la población mundial la incidencia de las demencias es de 1/100 personas al año.

La tendencia al incremento en el número de casos es debida a los avances en la detección y a la mayor longevidad de los enfermos, aunque también se debe en parte al envejecimiento de la población puesto que la pirámide poblacional se está

invirtiendo debido al menor número de nacimientos y a la mejora de las condiciones de vida de las personas mayores.

En cuanto al estudio de la enfermedad por género se ha estimado que es mayoritaria en mujeres que en hombres, en parte debido a la mayor longevidad de las mujeres.

Para su detección, hay varios métodos, algunos invasivos, y otros de carácter no invasivo. Tanto los invasivos como los no invasivos pueden no ser cómodos para el paciente, y por tanto se deben buscar nuevas alternativas en beneficio del paciente y del especialista, por comodidad, simplicidad y de bajo coste.

La enfermedad se diagnostica con datos recabados sobre los problemas del paciente de memoria y aprendizaje. Los análisis de sangre y orina descartan otras posibles enfermedades que causarían demencia y, en algunos casos, también es preciso analizar fluido de la médula espinal [1-2].

Entre las pruebas más empleadas para observar los cambios que esta enfermedad produce en el cerebro destaca la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (conocida por su acrónimo inglés, PET) y una combinación de ambas. Con la RM, se visualiza la forma y estructura del cerebro. Con la PET se pueden detectar los primeros cambios en el tejido cerebral, incluso antes de que aparezcan los síntomas visibles (como el deterioro de la memoria). Las pruebas descritas son no invasivas, pero no son cómodas para el paciente, puesto que ha de quedarse quieto durante un prolongado espacio de tiempo, y en estados avanzados de la enfermedad esto puede no ser posible. Además, no son pruebas sencillas, puesto que requieren de aparatos altamente tecnológicos, y que actualmente son caros y no portables [3].

Otra forma de detectar si una persona cuenta con deterioro cognitivo es la realización de una prueba de cribado o screening cognitivo. Se trata de una serie de test que tratan de determinar si las habilidades cognitivas de una persona se han visto afectadas de alguna manera. Son test sencillos, que no implican grandes costes, y cuya rapidez de realización permiten obtener rápidamente un resultado [4].

Por otra parte, para diagnosticar la enfermedad se hace una extracción de líquido de la médula espinal, con el objetivo de observar si en dicha extracción se encuentra una acumulación significativa de la proteína Beta Amiloide, la cual está directamente relacionada con la enfermedad, y que por tanto es un claro indicador de que el paciente la padece. En este caso la prueba es altamente invasiva, y, por tanto, molesta para el paciente [5].

Existe otra variante en el estudio de la enfermedad, que aborda el estudio acústico de la voz en los pacientes con Alzheimer. En este caso se aborda el deterioro cognitivo estudiando los parámetros acústicos del habla sensibles al inicio de la enfermedad. El habla del enfermo con Alzheimer es fluida, articulada y, en general, preservada fonológica y morfosintácticamente hasta las fases avanzadas de la enfermedad, salvo en los procesos lingüísticos asociados a la memoria léxico-semántica. Así, por ejemplo, los pacientes con Alzheimer experimentan anomia, reducida fluidez verbal, incremento en los errores parafásicos y, en general, dificultades en el discurso que se hace más evidente conforme avanza la enfermedad [6-7].

Se aborda desde dos tipos de estudio, el primero estudia los componentes acústicos del habla, tanto en frecuencia, como en amplitud y periodicidad del sonido, con el objetivo de establecer una relación de alguno de dichos componentes con la enfermedad y con el estado del paciente. En segundo lugar, se estudia la prosodia del paciente, con el objetivo de estudiar su fluidez lingüística, que está estrechamente relacionada con el avance de la enfermedad.

Estos procedimientos no son invasivos, y se centran en el habla del paciente, por lo que con una simple grabación se podrían hacer todos los estudios pertinentes, siendo para el paciente una prueba sencilla, no molesta, y, además, para el especialista, de fácil realización y de bajo coste. Hay que añadir que el deterioro del lenguaje se muestra años antes de los primeros síntomas detectables por familiares y médicos, por lo que es una forma novedosa de llegar a un control evolutivo precoz, lo que hace que sea muy necesario actualmente.

Esto podría permitir la elaboración de una prueba de control evolutivo de la EA a través del análisis de los parámetros acústicos del habla con un coste temporal y material muy bajo.

Por todo ello, se hace necesario un nuevo abordaje de la enfermedad, más novedoso, y mucho menos invasivo a la par que de menor coste de recursos y de tiempo [8-16].

1.2 Antecedentes

El Alzheimer, se encuentra caracterizado dentro del conjunto de demencias. Actualmente es una de las más investigadas, pero no fue hasta 1906 cuando el doctor Alois Alzheimer, un neumólogo y psiquiatra alemán, describió la enfermedad, que actualmente lleva su nombre.

Tras este descubrimiento, se han realizado numerosos estudios atendiendo a las causas de la enfermedad y a los posibles abordajes tanto de diagnóstico como de tratamiento, para paliar sus efectos y evitar su aparición.

Actualmente se han desarrollado métodos de diagnóstico basados en neuroimagen, en el estudio de la herencia genética, basándose en test para determinar el grado de demencia que padece cada paciente, y métodos que estudian las proteínas presentes en el organismo, como método de diagnóstico en las fases finales de la enfermedad. Por otro lado, hay abordajes que buscan técnicas menos invasivas de la enfermedad, con el objetivo de acelerar el proceso de diagnóstico o de control evolutivo, así como de hacer más cómodo el método de detección y, sobre todo de hacerlo más económico.

Los antecedentes de la demencia, así como del Alzheimer, y sus diferentes formas de diagnóstico y tratamiento se abordan en el capítulo 2 con más detalle.

1.3 Objetivos

En los últimos años, la tecnología médica ha avanzado significativamente con el fin de hacer los tratamientos más efectivos, menos invasivos, y menos costosos. Por todo ello cada día se investigan nuevas formas de detección y de tratamiento de las principales enfermedades que padece la población actual. Una de ellas es el Alzheimer, y actualmente la detección de esta enfermedad es lenta puesto que los primeros indicadores de la enfermedad no se suelen tener en cuenta, y cuando empiezan a ser más notorios suele ser tarde para un diagnóstico eficaz y un abordaje efectivo de la enfermedad, que retrase el avance de los síntomas el máximo tiempo posible.

Actualmente el proceso de diagnóstico de la enfermedad es lento, costoso tanto económicamente como en recursos, e invasivo para los pacientes. El proceso comienza con un estudio familiar de antecedentes de Alzheimer, y se prosigue con pruebas de imagen de la corteza cerebral, como una resonancia magnética, y, como prueba final para determinar si una persona tiene Alzheimer, se practica una punción lumbar, con el objetivo de hacer un estudio para detectar si hay ciertas proteínas en el líquido espinal, lo que permite saber si el diagnóstico efectuado con el resto de pruebas es correcto. El inconveniente primario en esta prueba es que su realización es dolorosa y muy invasiva. Todo ello resulta como se ha mencionado anteriormente, lento, molesto para el paciente, y costoso.

Por todo ello se hace necesario el abordaje del diagnóstico precoz de la enfermedad desde otros campos de estudio. En este caso desde el punto de vista acústico, que pretende comprobar si existe una diferencia significativa entre las personas que no padecen la enfermedad del Alzheimer, y las personas que la padecen, mediante un estudio de las grabaciones realizadas mediante un software denominado Prognosis, perteneciente a un proyecto que está siendo llevado a cabo por profesionales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, y además, de grabaciones realizadas por una persona o entrevistador humano mediante una grabadora y una cuestión para generar habla espontánea en el sujeto de estudio.

En este proyecto se pretende estudiar la enfermedad desde otro punto de vista, que tiene como ventaja, la comodidad en la realización de la prueba para el paciente y el que realiza la prueba. Y a su vez es menos costoso económicamente ya que para su realización solo es necesario un ordenador portátil y unos auriculares con micrófono.

Para todo ello se creará una base de datos de pacientes de control y de pacientes con la enfermedad del Alzheimer para hacer un estudio estadístico que demuestre las diferencias, entre pacientes sanos y pacientes con la enfermedad.

También se realizará un estudio de las diferentes clases de emociones, así como de las diferentes muestras que se usan para su estudio, para posteriormente centrarnos en los problemas que genera el Alzheimer en el habla emocional arousal y hacer una interpretación de los resultados temporales obtenidos con los estudios que relacionen Alzheimer y emociones desde un punto de vista arousal.

1.4 Metodología

Para realizar este TFG ha sido necesario un estudio previo, tanto del estado actual del reconocimiento de voz, como de las herramientas software utilizadas para efectuar las grabaciones y el estudio pertinente de las mismas. Todo ello se detalla a continuación:

Etapa 1: El primer paso ha sido realizar un estudio previo del estado del arte en cuanto al Alzheimer y las demencias. Se estudiaron las técnicas disponibles para detectar la enfermedad y todo ello se ha documentado en el TFG.

Etapa 2: En esta etapa se han buscado todos los sujetos posibles para su estudio, ya que tienen que tener ciertas características necesarias para que el estudio sea óptimo y los resultados sean lo más precisos posibles. Para ello se han impartido charlas y se ha difundido información acerca del trabajo a realizar para buscar voluntarios [106].

Etapa 3: El tercer paso ha sido la creación de un repositorio de grabaciones de pacientes de control y de pacientes con Alzheimer. Todo ello usando dos técnicas.

La primera, basada en un proyecto desarrollado por miembros de la universidad, llamado Prognosis, y la segunda mediante grabaciones de habla espontánea, como respuesta a una pregunta, y recogidas mediante una grabadora convencional.

Etapa 4: En esta etapa se ha hecho un estudio previo del software necesario para el pre-procesado y el procesado de cada una de las grabaciones, así como del software necesario para el estudio de dichas grabaciones y la extracción de los parámetros pertinentes para la investigación. Para ello se ha buscado información acerca de Matlab, Protools, Audacity, Stata, SPSS y PSPP [164-169].

Etapa 5: El siguiente paso ha sido la extracción de parámetros. Para ello se ha hecho un estudio de los parámetros más relevantes para una correcta caracterización de las características más importantes en el estudio acústico de las muestras. Posteriormente se han usado diversas herramientas software para la edición, el procesado y el estudio acústico. También se ha implementado un algoritmo existente que discrimina las partes de audio de las partes de silencio, evitando el ruido de fondo, y se han añadido funciones para extraer los parámetros que se usarán en el estudio realizado durante el proyecto.

Etapa 6: En esta etapa se ha hecho un análisis estadístico de toda la información recopilada, con el objetivo de contrastar los resultados que a priori se habían supuesto, así como la elección de aquellos parámetros que mejor caracterizan la enfermedad, para un estudio en detalle que tenga como resultado unos datos que cuantifiquen la diferencia entre los sujetos sin Alzheimer y los que padecen la enfermedad.

Etapa 7: En esta etapa se ha hecho un estudio de las diferentes emociones existentes, así como de las distintas bases de datos, con el objetivo de tener unos conocimientos previos al estudio emocional arousal.

Etapa 8: Tras el estudio estadístico se ha hecho una recopilación de todos los resultados obtenidos y se ha redactado la memoria.

1.5 Estructura de la Memoria

La Memoria del presente TFG se divide en 10 capítulos, cuyo contenido detallaremos a continuación.

En el capítulo 1 se realiza una introducción al proyecto, en la que se incluyen los antecedentes relacionados con el ámbito de estudio. Además, se hace hincapié en la importancia de desarrollar una nueva forma de estudio del Alzheimer, más simple y más cómoda para el paciente.

En el capítulo 2 se describe la enfermedad del Alzheimer en detalle, haciendo un recorrido por su historia, su sintomatología y sus métodos de estudio y diagnóstico, así como de los tratamientos actuales.

En el capítulo 3 se hace un estudio del deterioro cognitivo leve, y sus características asociadas a las fases iniciales del Alzheimer, con el objetivo de hacer una diferenciación clara del Alzheimer y del deterioro cognitivo leve puesto que comparten similitudes que deben ser catalogadas.

En el capítulo 4 se describe el sistema fonador, así como sus principales características en la evolución humana y en el desarrollo de la comunicación.

En el capítulo 5 se describe la base de datos empleada en el proyecto, además de la metodología empleada en su creación.

En el capítulo 6 se hace una descripción de las emociones, así como de los problemas del Alzheimer con la gestión de emociones.

En el capítulo 7 se describe el proceso de extracción de parámetros, donde se aborda tanto el pre-procesado de las muestras, como su posterior procesado para la extracción de los resultados para su estudio estadístico posterior.

En el capítulo 8 se describe el estudio estadístico realizado a cada una de las muestras y a cada una de las poblaciones de estudio, así como la explicación de cada uno de los procedimientos y resultados obtenidos.

En el capítulo 9 se hace una interpretación de los resultados a nivel emocional, relacionando los parámetros temporales extraídos con otros estudios que reflejan deterioros cognitivos en las emociones. Y posteriormente se describen las observaciones realizadas.

En el capítulo 10 se describen las conclusiones del proyecto, así como las líneas futuras y las observaciones realizadas durante el proyecto.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1 Introducción

Pese a que hoy día los seres humanos vivimos más tiempo, esta condición no es garantía de una vida saludable y de calidad. Desafortunadamente un número creciente de personas no pueden disfrutar de su vejez debido a que aumenta la frecuencia de enfermedades relacionadas con la demencia.

Estas personas olvidan el nombre de sus hijos, son incapaces de encontrar el camino a su casa desde la tienda, algunos ni siquiera logran reconocer quienes son. Por ello no están sufriendo las consecuencias normales del envejecimiento, sino que son víctimas de la Enfermedad de Alzheimer (EA), llamada así en honor del neurólogo alemán Alois Alzheimer.

El Alzheimer por lo regular comienza con pérdidas pequeñas de memoria a corto plazo, como la dificultad para recordar palabras y nombres. Conforme avanza la enfermedad, a lo largo de los años, son probables los cambios de personalidad.

Los primeros síntomas se observan cuando las personas empiezan a ser más retraídas o hurañas. Posteriormente se suceden los estados de alucinación, en los que los afectados por el Alzheimer sufren delirios, hasta el punto de llegar a pensar

que sus familiares le están sustrayendo objetos de su propiedad o que le quieren hacer daño. Por otra parte, esas personas empiezan a suponer que son quienes no son. Y en la fase final, los afectados por la EA pierden la capacidad de relacionarse con el entorno, puesto que pierden el habla, la autonomía y por ello empiezan a ser dependientes a tiempo completo. Con el desencadenante final de la muerte [17].

Las demencias en general y la Enfermedad de Alzheimer en particular se han convertido en un problema creciente en el ámbito médico, social y económico, particularmente en los países con una alta expectativa de vida como el nuestro. Se calcula que a nivel mundial esta enfermedad afecta 46 millones de personas. Esta cifra llegará a 131.5 millones de personas en el año 2050, fecha para la cual la población mayor de 65 años a nivel mundial se incrementará de forma considerable.

Si bien las estimaciones de las personas que viven con demencia en las distintas regiones y países muestran un claro aumento en las cifras, se han informado diferencias en las tasas de prevalencia. Una revisión sistemática reciente de la prevalencia global de la demencia mostró que la prevalencia estandarizada por edad varía del 2,1% en el África subsahariana al 8,5% en América Latina [18].

En los países con ingresos medios o bajos, el 94% de las personas que sufren demencia son atendidos en el propio domicilio, la mayoría de las veces sin ningún tipo de ayuda [19].

Como se comentó anteriormente, el número total de personas en todo el mundo con esta enfermedad supera los 45 millones, y esta cifra crecerá exponencialmente en los próximos años [20-21].

El 58% de personas con demencia vive en países con rentas medias y bajas, esta cifra subirá al 63% en 2030 y al 68% en 2050.

El coste mundial total de la demencia en 2015 se situó en 800.000 millones de euros. En 2018, la demencia se convertirá en la enfermedad del billón de dólares, y ascenderá a 2 billones en 2030 [22].

Según los datos que facilita el Banco mundial acerca de la población mayor de 65 años del mundo tenemos los siguientes resultados [23]:



Figura 2.1: Datos de población > 65 años

Como se puede apreciar en la gráfica, la tendencia es exponencial y en el año 2016, según los datos hay 631 millones de personas mayores de 65 años.

Ahora vamos a ver la distribución mundial de las personas mayores de 65 años en la siguiente imagen en 2016:



Figura 2.2: Distribución mundial de personas mayores de 65 años

Como se puede observar, el mayor número de personas ancianas reside en China, Estados Unidos e India, los países con mayor población y en auge económico, y por tanto en una mejora del estatus y de la calidad de vida.

La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud de todo el mundo. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y en el conjunto de la sociedad es, sin duda alguna, su carácter irreversible, la falta de un tratamiento efectivo, y la carga que representa para las familias de los afectados.

2.2 Demencia

La demencia (del latín de: "alejado" + mens (genitivo mentis): "mente") es la pérdida o alteración progresiva de las funciones cognitivas debida a daños o desórdenes cerebrales.

Característicamente, esta alteración cognitiva provoca incapacidad para la realización de las actividades de la vida diaria.

También se define como un síndrome de disfunción, que afecta a diferentes áreas de la función intelectual, y psicomotriz. Afecta a la memoria, a las habilidades sociales, a las facultades mentales, a las facultades psicomotrices y al control de las emociones. Conduce a un estado de dependencia total y finalmente, a la muerte.

La demencia puede resultar de una gran variedad de enfermedades degenerativas, vasculares, neoplásicas, infecciosas, inflamatorias, tóxicas, metabólicas y psiquiátricas. Las causas más comunes de demencia son el Alzheimer, objeto de estudio en este proyecto, la demencia vascular y la depresión.

La demencia ha sido clasificada de múltiples maneras, dependiendo de diversos criterios que determinan su inicio. Todas ellas están detalladas en la Tabla 2.1 que se muestra debajo [24].

Tabla 2.1: Clasificación de las diferentes demencias

Degenerativas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer • Demencia por cuerpos de Lewy • Enfermedad de Pick • Demencia asociada a enfermedad del Parkinson
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada al SIDA • Enfermedad de Creutzfeld-Jakob • Neurosífilis
Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Multinfarto • Enfermedad de Binswanger
Metabólicas o Nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> • Hipo e Hipertiroidismo • Insuficiencia Hepática y Renal • Déficit de vitamina B12
Toxicas	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Fármacos • Metales
Neoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores cerebrales primarios o secundarios
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Hematoma subdural crónico • Hidrocefalia normotensa • Demencia postraumática

2.2.1 Antecedentes de la demencia

Los antecedentes de la demencia se remontan a 500 años a.C. Salomón fue uno de los primeros en referirse al deterioro de la capacidad de razonar, y de tener un juicio racional, como resultado del envejecimiento. Por otra parte, hay que recalcar que a pesar de que Hipócrates, Cicerón y Celso, señalaron la relación entre la edad avanzada y patología psíquica, fue Arateus de Cappadocia en el siglo II d.C, el primer médico que afirmó que el envejecimiento es una causa de demencia [25].

Durante un gran periodo de tiempo demencia y deficiencia mental no tenían una diferenciación clara, y se incluían en el mismo grupo de enfermedades mentales. En el siglo XIX d.C., Esquirol, estableció una clara diferenciación entre deficiencia mental y demencia, basándose en los síntomas y origen de esta última. Siendo

definida como un síndrome general que afecta a las facultades del entendimiento, recuerdo y comprensión [26-27].

El término francés demente, empleado por Esquirol en su “Des maladies mentales” (París, 1838), se propagó junto con las numerosas traducciones de su famosa obra, incorporándose a la terminología psiquiátrica el Síndrome Demencial por primera vez [28-29].

Posteriormente, se hizo un estudio más detallado de la demencia, con el fin de determinar su origen y sus síntomas de forma minuciosa. La demencia, por tanto, deja de considerarse un estado terminal al que podían conducir todas las enfermedades mentales, mientras se va haciendo énfasis a su origen orgánico y su carácter irreversible. Todo ello hace que cada vez el concepto déficit intelectual se vaya alejando del concepto demencia, y que pase a considerarse epifenómenos, distinguiéndose en dos líneas conceptuales. La primera, la psicológica o sindrómica, referida al deterioro intelectual, y, en segundo lugar, la médica o anatomoclínica, referida a la irreversibilidad producida por las lesiones anatomopatológicas.

De esta forma quedan determinadas las bases de la demencia, que aún se encontraba en la fase de estudio inicial, pero que abre un nuevo camino al conocimiento y al desarrollo de estudios acerca de este síndrome [30-31].

2.3 Antecedentes del Alzheimer

Dentro del grupo de demencias, nos centraremos en el estudio del Alzheimer.

Actualmente, es uno de los trastornos neuropsiquiátricos que acapara más investigación, una mayor preocupación en familiares y personal relacionado con la medicina, y una creciente atención por parte de los medios de comunicación.

Los antecedentes de la Enfermedad de Alzheimer se remontan a 1906 cuando el doctor Alois Alzheimer, un neuropatólogo y eminente psiquiatra alemán, describió la enfermedad que hoy lleva su nombre definiéndola como una enfermedad progresiva y degenerativa del cerebro. Un descubrimiento cuyo impacto aumenta

debido al progresivo envejecimiento de población, y a la disminución de la natalidad. A los que hay que añadir una mejora de la calidad de vida, lo que deriva en un incremento de la edad media de mortalidad.



Figura 2.3: Alois Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez en una paciente que había ingresado en noviembre de 1901, a la edad de 51 años en el Hospital de Frankfurt. La paciente se llamaba Auguste Deter, era enfermera, había nacido el 16 mayo de 1850, estaba casada y tenía una hija.

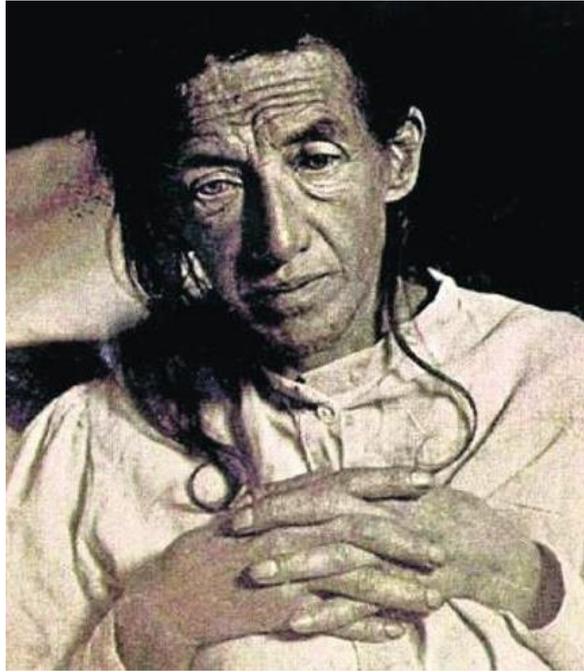


Figura 2.4: Auguste Deter

Tenía buena salud y disfrutaba de una vida normal hasta que empezó a padecer problemas para dormir sin razón aparente. Además, empezó a asegurar que su marido le era infiel con una vecina.

Poco después empezó a tener dificultades para recordar cosas al cocinar, lo cual se fue agravando progresivamente. Paseaba de manera constante y sin razón aparente por su domicilio.

Tras estos sucesos iniciales, empezó a coger las mantas y a arrastrarlas por el suelo, y además gritaba a altas horas de la noche. Y aseguraba que un hombre, que acudía a su casa con frecuencia tenía la intención de hacerle daño. Pensaba que las conversaciones que tenían lugar en su entorno hacían siempre referencia a ella.

Enseguida apareció deterioro de memoria, que tuvo una progresión acelerada. El 26 de noviembre de 1901 el Dr. Alzheimer comienza a entrevistar a la paciente, quien realizó varias preguntas a Auguste, que fueron formuladas nuevamente

tiempo después durante la entrevista, y la paciente no fue capaz de recordarlas. Respondía a su nombre, aunque no recordaba su apellido ni el nombre de su marido. Se le pidió que escribiera su nombre, y al intentarlo y no poder realizarlo repetía constantemente: "Ich hab mich verloren" (me he perdido); a menudo tenía momentos de ansiedad y miedo de estar muriéndose. Tocaba con frecuencia las campanillas de entrada de las puertas de sus vecinos. No sabía encontrar sus objetos personales en los lugares en que ella los había guardado. Se comportaba de forma hostil, gritando frecuentemente y arremetiendo contra quien quisiera examinarla, tocaba la cara de los otros enfermos y los golpeaba. Era difícil saber lo que quería y fue necesario aislarla.

Posteriormente se añadió al cuadro clínico un trastorno del lenguaje caracterizado por un empeoramiento en la comprensión, pobreza de palabras y una baja coherencia a la hora de construir frases. Al paso del tiempo se tornó completamente "demente", dejó de hablar, y era totalmente dependiente.

La última fase de su vida se caracterizó por la pérdida del control de esfínteres vesical y anal. Aparecieron úlceras de decúbito. Su debilitamiento físico era cada vez mayor, perdió mucho peso.

En esta última etapa de su vida padeció un grave proceso febril que la condujo a la muerte el 8 de abril de 1906, en Frankfurt.

Auguste murió tras permanecer cuatro años y medio hospitalizada. Los síntomas se habían iniciado 11 meses antes de su ingreso así que la duración total de la enfermedad hasta la muerte fue de cinco años y un mes. En la etapa final estaba completamente apática y confinada a la cama en posición fetal, incontinente y, a pesar de todo el cuidado y atención que se le prestó, aparecieron úlceras y neumonía, que fueron las auténticas causas de su muerte.

El cerebro de esta paciente fue donado y se trasladó a Munich, donde entonces trabajaba el Dr. Alzheimer, quien estudió de forma minuciosa cada parte del órgano cerebral y cuyos resultados fueron dados a conocer en la reunión de Tubinga.

Después que la mujer murió, el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente llamadas placas amiloideas) y bultos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares). Las placas y los ovillos en el cerebro son dos de las características principales de esta enfermedad. La tercera característica es la pérdida de las conexiones entre las células nerviosas (las neuronas) y el cerebro.

El 4 de noviembre de 1906 presentó su observación anatomoclínica con la descripción de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioscleróticos cerebrales. El trabajo se publicó al año siguiente con el título “Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral” [32].

A pesar de esta publicación no fue hasta 1910 que Kraepelin, una autoridad médica internacional, en la octava edición del Manual de Psiquiatría utiliza por primera vez el epónimo, Enfermedad de Alzheimer y la diferencia de la Demencia Senil. Es curioso que desde esa época el propio Alzheimer llamara la atención sobre la similitud entre las lesiones anatomopatológicas de las Demencias senil y presenil [33].

Alzheimer describió su segundo caso en 1911, fecha en la que también aparece una revisión, publicada por Fuller, que comprende a un total de 13 enfermos con una media de edad de 50 años y una duración media de la enfermedad de 7 años [34].

La histopatología del cerebro de Auguste ha podido ser estudiada de nuevo y fue publicada en 1998 en la revista Neurogenetics. En este estudio no se encontraron lesiones microscópicas vasculares, existen solamente placas amiloideas y ovillos neurofibrilares; esta última lesión descrita por primera vez por Alzheimer en este cerebro [35-36].

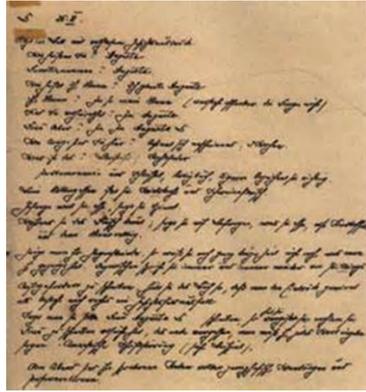


Figura 2.5: Notas del doctor Alzheimer

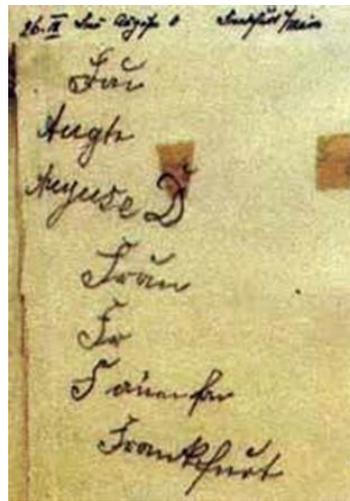


Figura 2.6: Prueba de escritura de Augusta Deter

2.4 Desarrollo del estudio de la enfermedad

El Alzheimer, durante la primera mitad del siglo XX fue considerada por un amplio sector de la población como parte del envejecimiento “normal”.

Los síntomas de la enfermedad con frecuencia eran atribuidos como parte del deterioro “normal” del cerebro con el envejecimiento, es decir, como sinónimo de “senilidad”.

En la década de los sesenta el descubrimiento de la relación entre el deterioro cognitivo y el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro, condujo a la comunidad médico-científica a replantear los síntomas, y a considerar

finalmente la enfermedad de Alzheimer como una enfermedad y no como parte del envejecimiento normal.

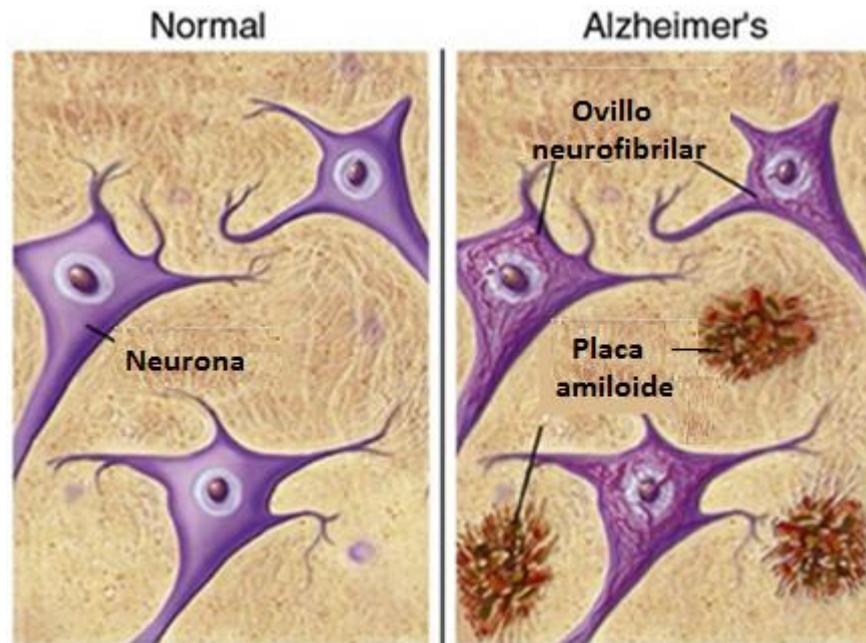


Figura 2.7: Tejido normal y tejido con ovillos neurofibrilares

En 1962 Corsellis reconoce la existencia de la Enfermedad de Alzheimer en la Demencia presenil y senil. Un año después Kidd describe la ultra estructura de los ovillos neurofibrilares mediante el uso del microscopio electrónico [37-40].

En los años setenta creció el interés científico por la Enfermedad de Alzheimer. Por tanto, los primeros avances científicos de esta época permitieron la incorporación y el desarrollo de nuevas herramientas, técnicas y conocimientos para la exploración y la mejor comprensión del cuerpo humano en relación al Alzheimer, por lo que dicha enfermedad sale a la luz como un área de investigación de gran interés.

En 1976 Davies y Malloney observan la pérdida de neuronas colinérgicas en la Enfermedad de Alzheimer, de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioscleróticos cerebrales [41-42].

En los ochenta la investigación en la Enfermedad de Alzheimer estuvo dirigida a determinar la función de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Y para ello se llevaron a cabo investigaciones en relación a las interacciones complejas de estas alteraciones en la enfermedad de Alzheimer en el cerebro. Por otra parte, se aumenta el conocimiento en cuanto a la composición química de las proteínas identificadas en el amiloide de las placas y la proteína tau en los ovillos.

En 1983, Coley, Price y DeLong proponen que la Enfermedad de Alzheimer es un desorden de inervación colinérgica cortical y un año después Hyman, Hoesen y Damasio proponen la hipótesis de la desconexión para la amnesia en la Enfermedad de Alzheimer [43-46].

McKhann y un grupo de expertos del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales, y la Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Conexos, establecen los criterios de Enfermedad de Alzheimer probable, posible y definitiva, lo cual permitió estandarizar los criterios diagnósticos al nivel internacional. En 1984 Glenner expuso su teoría del papel causal de la acumulación del β -amiloide en el cerebro en la Enfermedad de Alzheimer, que se ha visto involucrada en grandes controversias. Actualmente es una de las áreas en las que se centra la investigación de nuevos fármacos [47].

En 1985 el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento describe los criterios anatomopatológicos del diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, se establecen las bases de los descubrimientos relacionados con la genética de la Enfermedad de Alzheimer en el futuro.

En la década de los noventa el estudio de las Demencias y de la Enfermedad de Alzheimer estuvo caracterizada por el inicio de la era de los estudios genéticos, la creación de modelos animales y la identificación de factores de riesgo relacionados con las Demencias y la Enfermedad de Alzheimer, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las hiperlipoproteinemias, la enfermedad cerebrovascular y cardiaca isquémica, cuya detección temprana y control podrían retardar el

comienzo de las demencias en varios años y de esta forma reducir de manera sorprendente el número de enfermos.

En esta década comienza el aporte creciente de la genética y el hallazgo cada vez mayor de cromosomas y genes relacionados con las formas familiares de la enfermedad y asociados a formas tardías de comienzo.

La identificación de genes causantes de la Enfermedad de Alzheimer permitió establecer hipótesis, sobre las causas y la evolución de la enfermedad; incluso las denominadas formas de comienzo tardío (por encima de los 65 años) se reconocen como enfermedad multifactorial o compleja, es decir, su origen depende de la existencia simultánea de varios factores genéticos y ambientales.

En 1993, Strittmatter, Roses y otros, describen la asociación de la apolipoproteína E4 con la Enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo tardío. La identificación de este marcador de susceptibilidad a la enfermedad significó un paso de avance en la identificación ulterior de la función del gen de la APO E en el cerebro [48-49].

En 1993, con la aprobación de la tetrahidroaminoacridina (Cognex) se acaba con el pensamiento de que la Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad intratable.

Posteriormente se han aprobado inhibidores de la colinesterasa más seguros y eficaces, como el AriceptTM, ExelonTM y ReminylTM para casos con Enfermedad de Alzheimer leve a moderada [50].

Iniciando el siglo, en 2001, St George-Hyslop y otros descubren dos mutaciones diferentes en el gen de presenilina, que están implicadas en la Enfermedad de Alzheimer de tipo hereditario. Un año después se logra desarrollar la Enfermedad de Alzheimer en un ratón transgénico [51].

En este siglo se presenta la primera vacuna contra la Enfermedad de Alzheimer, la cual es desarrollada y usada en modelos de ratones con la enfermedad. En 2003 se comunican resultados esperanzadores en pacientes tratados con una vacuna frente al β - amiloide. Pero a pesar de esto este ensayo fue suspendido por causa del desarrollo de complicaciones en un grupo de enfermos. Las investigaciones con

la vacuna continúan después de un fracaso transitorio en su ensayo en voluntarios humanos [52-53].

En este siglo un nuevo medicamento es aprobado, bloqueador de los receptores NMDA, la memantina (Ebixa) para tratar pacientes en estadios moderados y severos, solo o en combinación con los inhibidores de la colinesterasa, este nuevo medicamento mejoró considerablemente la calidad de vida de estos pacientes [54].

Otro elemento de vital importancia en el estudio de las demencias vino de la mano del avance de los estudios estructurales (tomografía computadorizada y resonancia magnética nuclear) y funcionales del cerebro (tomografía de emisión fotónica simple y con emisión de positrones) que desde finales del siglo XX precipitó una vertiginosa carrera en la búsqueda de marcadores tempranos del deterioro cognitivo.

Resulta importante destacar que en este siglo los científicos han desarrollado un marcador radio químico conocido como el compuesto B de Pittsburgh (PiB). El compuesto se une a las placas β amiloide en el cerebro, las que pueden ser detectadas en las imágenes que brinda la tomografía de emisión de positrones. Los estudios iniciales mostraron que las personas con Enfermedad de Alzheimer captaban con mayor intensidad este compuesto en sus cerebros que adultos mayores cognitivamente normales [55].

En esta última década se han identificado tres nuevos genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío, estos son: CLU (clusterin, conocido también como apolipoprotein J), PICALM (fosfatidil inositol unido a la proteína clathrin), y CR1 (componente del complemento[3b/4b] receptor 1) [56-57].

Este año, en un artículo publicado por científicos de la Universidad de Emory (EE.UU.) se habla de la identificación de una enzima que impulsa la neurotoxicidad. Esta es una proteína capaz de matar células cerebrales, llamada alfa-sinucleína en el párkinson y tau en el alzhéimer, que, al interactuar con una enzima llamada asparagina endopeptidasa (AEP), se hace más viscosa y tóxica [170].

2.5 *Etapas del Alzheimer*

La enfermedad del Alzheimer pasa por diferentes fases. Es por ello que se van a resumir las diferentes etapas de la enfermedad en la tabla 2.2.

Los síntomas más comunes de la enfermedad son alteraciones del estado de ánimo y de la conducta, pérdida de memoria, dificultades de orientación, problemas del lenguaje y alteraciones cognitivas.

La pérdida de memoria llega hasta el no reconocimiento de familiares o el olvido de habilidades normales para el individuo. Otros síntomas son cambios en el comportamiento como arrebatos de violencia. En las fases finales se deteriora la musculatura y la movilidad, pudiendo presentarse incontinencia de esfínteres [50].

Tabla 2.2: Etapas del Alzheimer

Leve	<ul style="list-style-type: none">• Presenta una sintomatología ligera o leve.• El enfermo mantiene su autonomía y sólo necesita supervisión cuando se trata de tareas complejas.
Moderada	<ul style="list-style-type: none">• Presenta una sintomatología moderada.• El enfermo depende de un cuidador para realizar las tareas cotidianas.
Severa	<ul style="list-style-type: none">• Presenta una sintomatología en estado avanzado y terminal de la Enfermedad.• El enfermo es completamente dependiente y necesita ayuda para realizar hasta la más mínima tarea [58].

2.6 Alteraciones neuropsicológicas del Alzheimer

Las alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad de Alzheimer son muy diversas y afectan a diversas capacidades del ser humano. Todas ellas se presentan en la tabla 2.3.

Tabla 2.3: Alteraciones neuropsicológicas del Alzheimer

Memoria	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en la memoria reciente, remota, inmediata, verbal, visual, episódica y semántica.
Afasia	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en funciones de comprensión, de búsqueda y utilización del nombre adecuado para cada objeto, de fluidez verbal y de problemas a la hora de leer y escribir.
Apraxia	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro de la capacidad de construcción, de la capacidad de vestirse, apraxia ideomotora, o incapacidad de llevar a cabo una acción en respuesta a una orden verbal, y por último apraxia ideacional, o incapacidad para realizar tareas con múltiples pasos.
Agnosia	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración perceptiva y espacial. • Este perfil neuropsicológico recibe el nombre de Triple A o Triada afasia apraxiaagnosia. No todos los síntomas se dan desde el principio, sino que van apareciendo conforme avanza la enfermedad [59-60].

2.7 Métodos de diagnóstico del Alzheimer

Para diagnosticar el Alzheimer hay una serie de métodos usuales, de los cuales unos usan técnicas basadas en estudios de antecedentes familiares, otros usan técnicas de estudio basado en neuroimagen, y otros estudios se basan en test psicológicos, todos ellos se abordarán a continuación.

- Descartar causas médicas de deterioro, como hipotiroidismo, hipovitaminosis B y deficiencia de folatos, que simulen deterioro.
- La Neuroimagen, permite descartar procesos expansivos y brinda una idea del estado del parénquima encefálico. La Resonancia Magnética aporta más información, especialmente sobre el estado de la sustancia blanca, de importancia básica en la Demencia Vascular y permite valorar mejor la atrofia del hipocampo.
- El Estudio Neuropsicológico, es una aproximación clínica al paciente a través de una historia orientada al deterioro cognitivo y de pruebas normalizadas para la exploración de las diferentes Funciones Cognitivas. Tiene especial importancia en las etapas más iniciales del deterioro, donde los déficits cognitivos solo pueden ser detectados a través de herramientas sensibles.

El estudio Neuropsicológico permite cuantificar los déficits y de acuerdo al patrón de compromiso, aportar elementos para el diagnóstico etiológico presuntivo. También permite establecer una “línea de base” para futuras comparaciones y puede ser un documento médico-legal valioso.

- Determinación de Tau, pTau y Amiloide β 42 en LCR. El aumento de Tau/pTau junto con el descenso del A β 42 constituyen un patrón de biomarcadores en LCR característico de la Enfermedad de Alzheimer, con sensibilidad y especificidad para su diagnóstico mayor del 85% cuando se usan combinadas. Es sumamente útil para realizar el diagnóstico diferencial con patología psiquiátrica y con otros tipos de demencia.

- Identificación del A β 42 in vivo. Tras, la aparición del Pittsburgh B (PiB), un radioligando que se une al A β 42 en el cerebro, que permitió por primera vez evidenciar y calcular la “carga Amiloide” de un cerebro vivo, a través de la tomografía por emisión de positrones (PET scan). Sin embargo, al extenderse el uso de esta técnica, se observó que entre 20% y 30% de pacientes asintomáticos (sin deterioro cognitivo de ningún tipo), presentaban una importante carga Amiloide, y que ésta casi no tenía variación en diferentes estudios. Actualmente se piensa que el depósito de Amiloide es necesario, pero no suficiente para desarrollar la Enfermedad de Alzheimer [61].
- Identificación de los parámetros relacionados con la alteración de la fluidez semántica y fonológica.

A medida que la enfermedad progresa, la patología se extiende hacia la región temporal inferior y lateral, y regiones neocorticales, lo que podría explicar la disfunción temprana de la memoria semántica que se observa en pacientes que aún no presentan demencia en la EA prodrómica [107].

En los últimos años se ha visto que la alteración en la capacidad comunicativa es uno de los síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer; los cambios prosódicos del habla son un indicador temprano de ella. De esta manera, se ha estudiado la prosodia del habla espontánea en pacientes con EA, dada su facilidad de evaluación y el mínimo malestar que produce en el paciente [108]. En un estudio comparativo se menciona que los pacientes con EA leve a moderada requieren mayor tiempo para encontrar las palabras en su discurso y presentan mayor cantidad de frases vacías e indefinidas, las cuales son más cortas, menos complejas y con menos variedad de entonación. También, corrigen en menor medida sus errores [109].

2.8 Tratamiento actual del Alzheimer

Una vez realizado el diagnóstico, es importante comenzar con el tratamiento con la mayor brevedad posible, con el objetivo de frenar la enfermedad en las fases iniciales, donde aún se conservan la mayoría de las capacidades motoras y psicológicas. Para ello el primer paso es dar información a la familia acerca de la enfermedad del Alzheimer haciendo especial hincapié en las diferentes etapas de la enfermedad. Con el conocimiento de los síntomas, de la evolución y de las posibles complicaciones que pueden aparecer, la enfermedad se podrá abordar de una forma más efectiva, aunque por desgracia no existe un tratamiento que cure la enfermedad, solamente que retrase su avance.

Actualmente el tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer se efectúa en base al hecho fisiopatológico de la reducción de acetilcolina cortical. Se utilizan inhibidores de la acetilcolinesterasa central (donepecilo, rivastigmina y galantamina), que permiten un mayor tiempo de acción de la acetilcolina en la sinapsis. Dichos fármacos optimizan la funcionalidad y las actividades de la vida diaria, así como también aspectos conductuales de la enfermedad, retardando su aparición y logrando reducir su intensidad, lo cual resultaría en una mejoría de la calidad de vida del paciente [62].

2.9 El Alzheimer desde el arte

En 1995, a William Utermohlen, un artista norteamericano que vivía en Reino Unido, le diagnostican Alzheimer, enfermedad que trató de entender desde el punto de vista de un artista.

William Utermohlen era un pintor que había estudiado arte en algunas de las más prestigiosas escuelas de Estados Unidos e Inglaterra. Tras conocer el diagnóstico, quiso seguir pintando, con la idea de que sus cuadros sirviesen como prueba de la evolución de la enfermedad.

El tipo de pintura con el que decidió plasmar el avance de la enfermedad fue el autorretrato, que William Utermohlen había practicado habitualmente durante su trayectoria como pintor.

Desde su diagnóstico en 1995 hasta el 2000, se puede ver en sus cuadros el avance de la enfermedad, y los cambios en la pintura, debidos al deterioro cognitivo y a la pérdida de su identidad.

Vamos a hacer una muestra ordenada de sus obras para ver el avance de la enfermedad y el cambio drástico en la visión de si mismo que sufrió el artista.

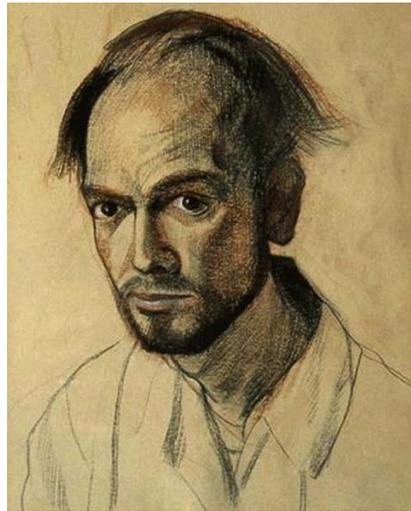


Figura 2.8: Autorretrato realizado el año 1967



Figura 2.9: Autorretratos realizados el año 1996

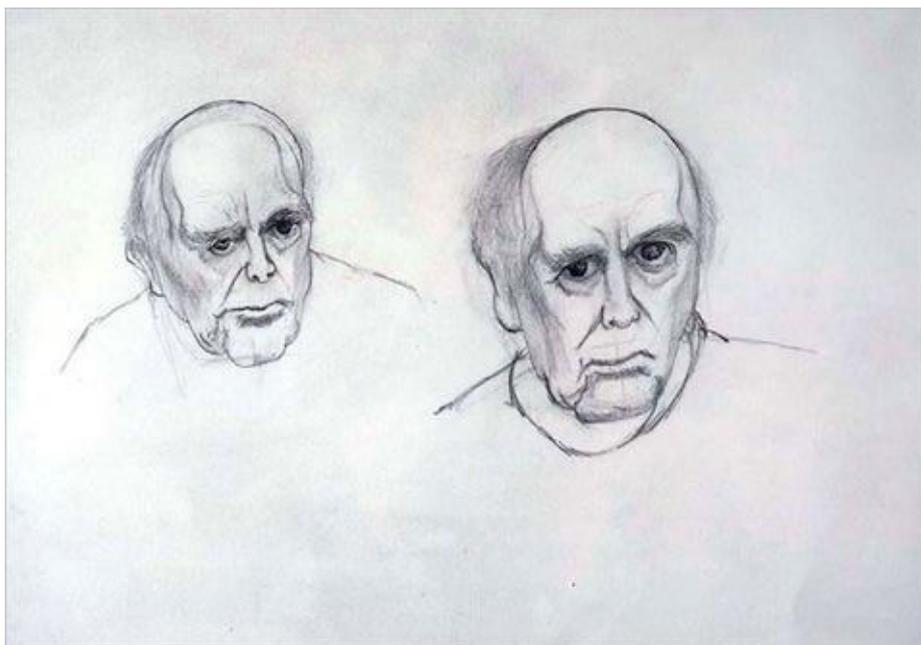


Figura 2.10: Autorretrato realizado el año 1966

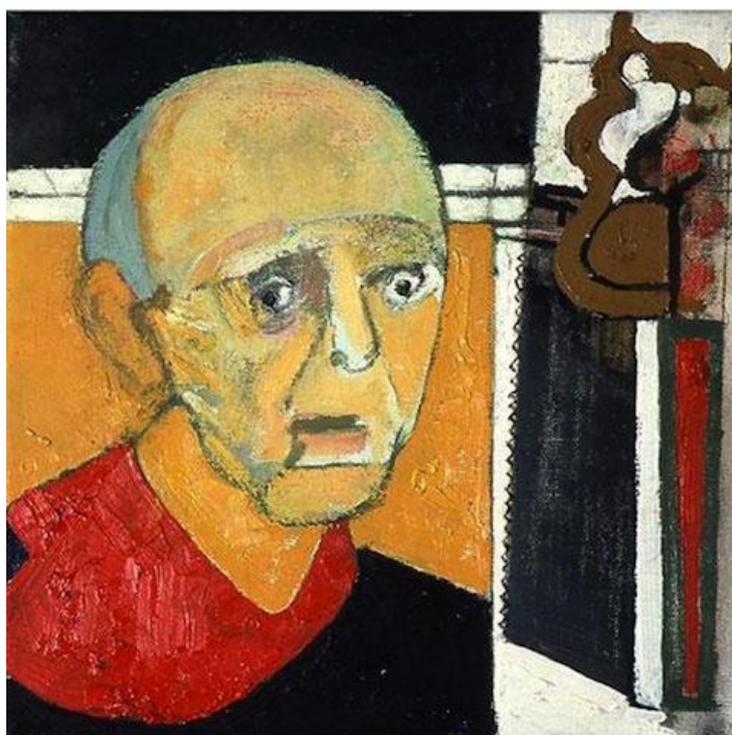


Figura 2.11: Autorretrato realizado el año 1997

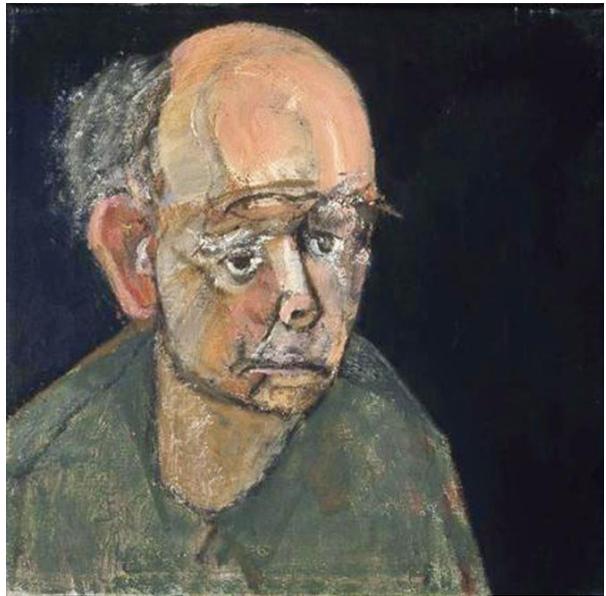
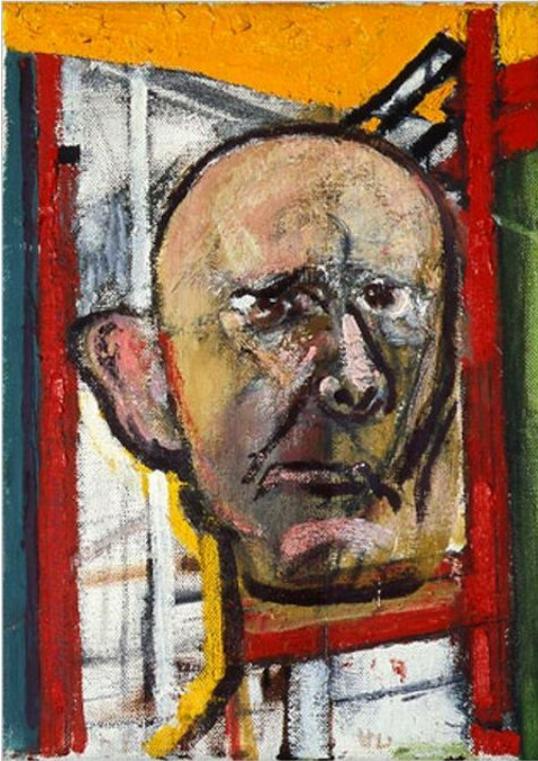


Figura 2.12: Autorretratos realizados el año 1998



Figura 2.13: Autorretrato realizado el año 1999



Figura 2.14: Autorretrato realizado el año 2000

En las imágenes se puede apreciar como el autor conforme avanza la enfermedad cambia la forma en que se ve a si mismo.

Su mujer argumentó, que en ocasiones se daba cuenta de sus errores, pero que no sabía la manera de solucionarlos.

El Alzheimer afecta a la forma en que visualizamos las cosas, por ello, el autor en su recorrido artístico, plasma el empeoramiento asociado al avance de la enfermedad. Además, plasma la forma en que se va deteriorando su visión de las cosas, pasando de usar colores, a solo usar lápiz en sus obras. Además de que en las últimas pinturas no se distingue un rostro, sino más bien un esbozo de su transformación, de su pérdida de control y de su deterioro mental [63].

DETERIORO COGNITIVO LEVE

3.1 Introducción

El término deterioro cognitivo leve (DCL) hace referencia a un estado inicial en el proceso de la demencia, en especial en el Alzheimer, aunque en otras ocasiones se considera el DCL como un estado independiente del Alzheimer. Es, por tanto, necesario y vital un acuerdo en el diagnóstico, mediante el conocimiento de los síntomas y causad del DCL para poder discriminar a los sujetos con envejecimiento normal, y aquellos que sufren un envejecimiento patológico.

En la actualidad existe un elevado interés en conocer las alteraciones cognitivas asociadas a la edad, que se encuentran en dos extremos, por una parte, aquellas alteraciones asociadas al envejecimiento normal, y aquellas que son atribuidas al envejecimiento asociado a la demencia.

Los años previos al diagnóstico del Alzheimer, en los que algunos síntomas se pueden asociar al deterioro cognitivo leve, son vitales, para un correcto diagnóstico, y una discriminación de otras demencias o enfermedades neurodegenerativas con síntomas similares.

3.2 Deterioro cognitivo leve

Como se menciona anteriormente, en los últimos años se ha intensificado el estudio detallado del deterioro cognitivo leve, para diferenciarlo de la enfermedad del Alzheimer en sus fases iniciales.

Múltiples especialistas estudian sujetos con deterioro cognitivo leve, aunque actualmente hay discrepancias en la forma de caracterizar clínicamente los sujetos de estudio, e incluso en la aprobación del concepto deterioro cognitivo leve.

Todo ello debido a que este se ubica dentro del grupo de los síntomas que son asociados también al olvido senil benigno o deterioro cognitivo asociado a la edad.

El diagnóstico del olvido senil benigno o el deterioro cognitivo asociado a la edad tenía muy poca precisión, y, además, asumía que el olvido en las personas de edad avanzada podía ser en cierta manera normal.

El DCL, hace referencia a una condición patológica que alude a un déficit cognitivo que distingue al sujeto del resto de sujetos que padecen demencia, pero cuya severidad no es suficiente para cumplir los criterios establecidos para determinar que dichos sujetos tienen demencia o Alzheimer.

Por ello se establecen una serie de criterios para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, que se reflejan en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Criterios de diagnóstico del deterioro cognitivo leve

Síntomas subjetivos de pérdida de memoria.
Estos síntomas son confirmados por terceros, informantes válidos. Habitualmente familiares.
El estudio neuropsicológico de la memoria muestra un descenso consistente pero moderado.
Las actividades de la vida diaria permanecen normales, por lo que no cumplen criterios de diagnóstico de demencia.
Esta situación no puede ser explicada por otra causa médica.

Por todo ello el correcto diagnóstico del DCL adquiere una gran importancia puesto que implica que se descartan otras causas de dicho deterioro mental, y por tanto otro enfoque tanto patológico como de tratamiento [64].

3.2.1 Diagnóstico

El diagnóstico de este proceso es algo complejo porque no existen unos criterios precisos para ello. A pesar de que en los últimos años se ha desarrollado un cierto consenso, los parámetros que delimitan este cuadro aún no se han definido claramente [65].

Entre los principales síntomas, uno de los más importantes, o de los que más padecen las personas con DCL, es el de la pérdida de memoria, que está presente desde el inicio sintomatológico, que normalmente suele ser detectada por un familiar. Además, también suelen pertenecer al cuadro clínico el olvido de nombres y la dificultad para encontrar la palabra adecuada en cada situación, así como la desorientación en entornos desconocidos, o la pérdida de objetos [66].

Por otra parte, a diferencia de lo que sucede en la demencia, las actividades de la vida diaria están intactas, o con una alteración bastante mínima. Debido a que en el DCL las alteraciones cognitivas tienen una intensidad insuficiente para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales o sociales.

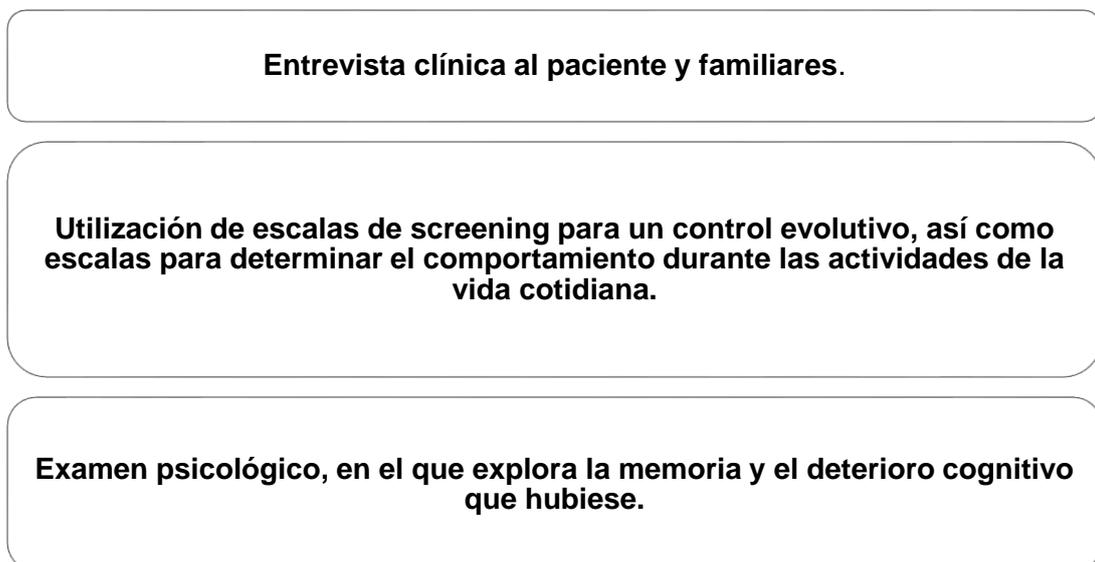
Los criterios diagnósticos citados anteriormente hacen posible identificar el DCL, lo que constituye el primer paso del procedimiento diagnóstico. En segundo lugar, hay que determinar el tipo de DCL, para su mejor estudio.

La exploración neuropsicológica pretende definir el estado cognitivo de un paciente, estudiando aquellas capacidades neuropsicológicas que no se han visto alteradas, frente a las que se han visto afectadas. Para una correcta exploración neuropsicológica, es necesario, entre otras cosas, un conocimiento de métodos de diagnóstico existentes para un estudio detallado de la patología. Es importante considerar que es necesario algo más que el uso de los test para el diagnóstico del DCL, y su diferenciación frente a la demencia [67].

A pesar de que aún no hay consenso a la hora de elegir el mejor instrumento de evaluación neuropsicológica del DCL, hay una amplia línea investigadora sobre ello. Destacan las pruebas de memoria episódica, lenguaje (capacidad nominativa y fluidez verbal) y funciones ejecutivas como los mejores indicadores de evolución de DCL a EA, junto con un estudio longitudinal de cada caso donde se valora la posible progresión del déficit.

Si bien se pueden usar diferentes instrumentos para la evaluación cognitiva del DCL, y a partir de los resultados, establecer un diagnóstico, hay que mencionar que los resultados de dichas evaluaciones son en muchos casos poco fiables, puesto que engloban en el mismo conjunto a los sujetos con DCL y a los sujetos con Alzheimer en las etapas iniciales. Por este motivo es necesaria una exploración neuropsicológica completa, la cual se divide en las etapas mostradas en la Tabla 3.2 [68].

Tabla 3.2: Etapas del estudio neuropsicológico



3.2.2 Marcadores de progresión hacia la demencia

Los pacientes con DCL tienen un alto riesgo de desarrollar una demencia. Las investigaciones mostraron que los sujetos con un diagnóstico de DCL tienen tres veces más riesgo de desarrollar Alzheimer en un periodo de 5 años [69-71].

Se han establecido diferentes marcadores que pueden usarse para el diagnóstico de aquellos pacientes con una alta probabilidad de desarrollar Alzheimer en el futuro [72]. Estos marcadores establecen las diferentes bases de diagnóstico y diferenciación de la enfermedad del Alzheimer y el DCL.

En primer lugar, se encuentran los marcadores biológicos, que buscan encontrar normalidad en las proteínas asociadas al Alzheimer, para determinar que la persona con DCL no sufrirá Alzheimer en un tiempo cercano [73].

Por otra parte, se encuentran los marcadores de conducta, en los que se observa que en la mayoría de casos en que el DCL deriva en Alzheimer, hay algún síntoma psicológico o de conducta en el historial clínico del paciente, como la depresión [74].

Por último, se encuentran los marcadores neuropsicológicos, que se centran en que la baja capacidad lingüística en etapas tempranas y un nivel de estudios pobre resulta ser también un factor a tener en cuenta puesto que es significativo en los casos de DCL que derivan en Alzheimer, demostrando que la educación y la actividad mental frecuente favorecen la conectividad cerebral y reducen por tanto las probabilidades de padecer DCL y Alzheimer [75-77].

3.2.3 Tratamiento

En cuanto al tratamiento del DLC, en el momento actual no tiene un tratamiento específico. Se usan los antioxidantes, y en particular la vitamina E o selegilina, o ambos a la vez, debido a su efecto neuroprotector que dichas sustancias muestran en el Alzheimer. Por otra parte, también existen técnicas de rehabilitación cognitiva, que basan su eficiencia en la acción del entrenamiento cerebral para evitar el deterioro de las neuronas [78-80].

SISTEMA FONADOR Y VOZ

4.1 Introducción

En este capítulo se explicarán diferentes aspectos relacionados con el habla y la señal acústica asociada a la misma. Para ello es necesario hacer una introducción acerca del habla y de sus principales parámetros.

El sistema de producción de habla es esencial en la comunicación humana. Todo ello surge en el momento en que los primeros humanos, en la lucha por la supervivencia, y en respuesta a los instintos básicos propios del ser humano, se vieron obligados a transmitir a su entorno sus emociones y sus pensamientos. Para ello, en principio usaban la mímica, gritos e interjecciones. Lo que poco a poco fue constituyendo el lenguaje biológico, y posteriormente el lenguaje hablado.

Es por ello que el habla, y como unidad de habla, la palabra, es imprescindible en la esencia humana, ya que es el distintivo entre humanos y animales, puesto que estos últimos son capaces de articular sonidos, pero no palabras.

La comunicación oral, por medio de la palabra, tiene ventajas prácticas con respecto a la comunicación escrita, las cuales definiremos en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Ventajas del habla en la comunicación

Facilidad y sencillez	•Es el mecanismo natural de comunicación humana, e incluso aquellas personas que no saben escribir son capaces de comunicarse oralmente.
Rapidez de aprendizaje	•Es el mecanismo más precoz de comunicación en los seres humanos.
Capacidad expresiva	•A la hora de transmitir carga emotiva presenta una mayor carga emotiva que el lenguaje escrito.

Por todo ello el lenguaje es fundamental para la interacción con el entorno que nos rodea, y para poder relacionarnos con los demás.

El habla, como señal acústica, se produce a partir de las ondas de presión que salen de la boca y las fosas nasales de un locutor. El proceso comienza con la generación de la energía suficiente (flujo de aire) en los pulmones, la modificación de ese flujo de aire en las cuerdas vocales y su posterior perturbación por algunas constricciones y configuraciones de los órganos superiores. Así, en el proceso fonador intervienen distintos órganos a lo largo del llamado tracto vocal, que comprende el área entre las cuerdas vocales, la laringe y las aberturas finales, los labios y las fosas nasales [81].

4.2 Fisiología de la laringe

La laringe está situada en el cuello, en la parte de delante de la faringe, y en la parte baja de la base de la lengua. Está formada por cartílagos que se unen por medio de ligamentos y se mueven debido a la acción de los músculos. Uno de los cartílagos, la epiglotis, tiene una función similar a la de una válvula, desplazándose hacia abajo para cubrir la glotis. Su función es la de impedir que los alimentos se introduzcan en la tráquea o en la laringe durante la deglución. La actividad de la epiglotis está controlada por el sistema nervioso. Por ello, si este falla, sustancias líquidas o sólidas pasan a la vía aérea.

Normalmente, cuando el sistema nervioso falla, y se desplazan restos a los pulmones, se expulsan mediante un ataque de tos, siempre que sean de un tamaño reducido [82].

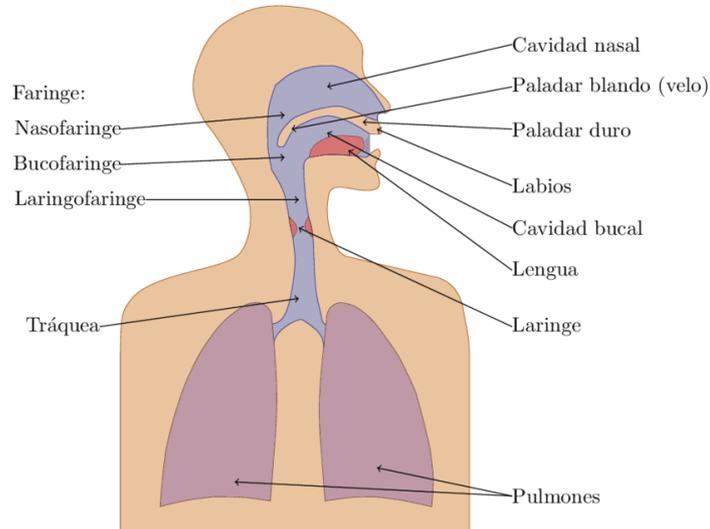


Figura 4.1: Fisiología del sistema fonador

En el interior de la laringe se encuentran las cuerdas vocales, que son unas estructuras con forma de membranas musculares alargadas que se abren y se cierran con el flujo de aire procedente de los pulmones con el objetivo de dejar pasar o de obstruir el paso de aire.

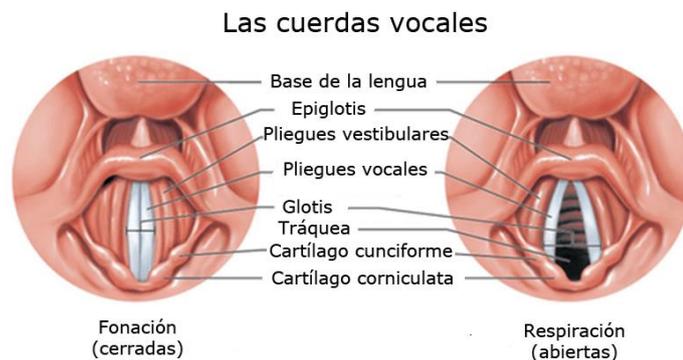


Figura 4.2: Fisionomía de las cuerdas vocales

4.3 Fonación

Cuando el aire es expulsado de los pulmones llega a las cuerdas vocales, que se encuentran cerradas, y pasa a través de ellas, haciéndolas vibrar, produciendo sonidos que las cavidades de resonancia modulan, teniendo como resultado la producción de sonidos vocales.

Estos sonidos vocales, combinados adecuadamente tienen como resultado la construcción de diferentes tipos de unidades fonéticas. Dichas unidades pueden ser, consonantes, fonemas o palabras.

Las cuerdas vocales están situadas sobre piezas de cartílago, que se mueven mediante tensión o relajación de las mismas, y que, según la rapidez con que se efectúe dicho movimiento permiten crear sonidos de frecuencias bajas, denominados graves, o sonidos de altas frecuencias, denominados agudos.

Dependiendo de si existe vibración en las cuerdas vocales, o los sonidos son producidos sin la vibración de las cuerdas, podemos clasificar los sonidos en sonoros o sordos.

La principal propiedad de los sonidos sonoros es que su onda resultante es periódica, repitiéndose un patrón de vibración que corresponde al ritmo de apertura y cierre de las cuerdas vocales. Por otra parte, los sonidos sordos se producen por una excitación debida a un flujo de aire que se comporta como ruido blanco, debido a que está compuesto por múltiples componentes espectrales. La onda resultante de estos sonidos es aperiódica, sin una regularidad apreciable en su estructura acústica.

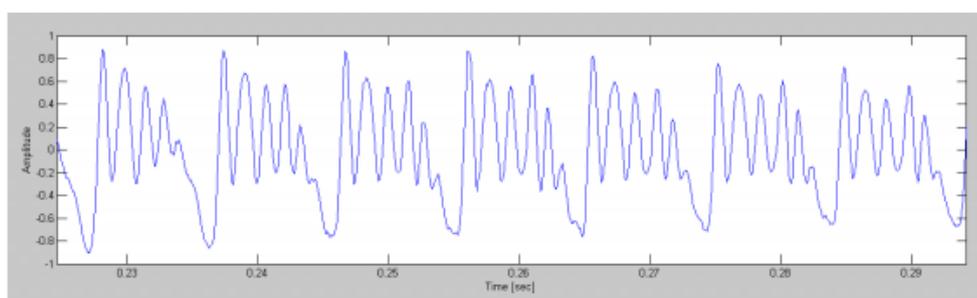


Figura 4.3: Sonido sonoro correspondiente a la vocal “a”

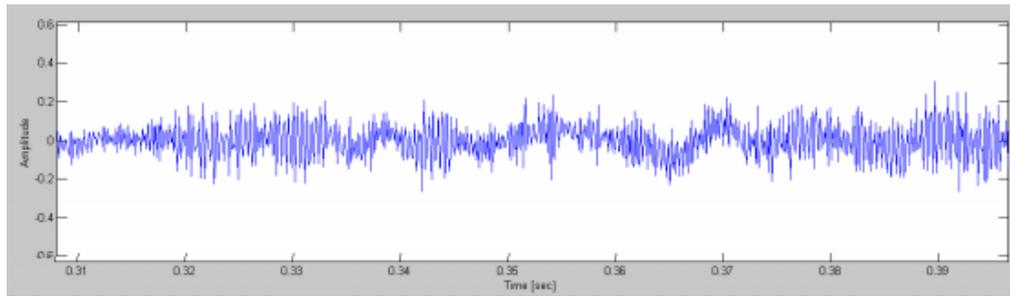


Figura 4.4: Sonido sordo correspondiente a la letra “s”

4.4 Cuerdas vocales

La cualidad de sonoridad de los sonidos sonoros se produce por la acción vibradora de las cuerdas vocales.

El mecanismo de la vibración se produce de la siguiente forma: Si suponemos que inicialmente las cuerdas vocales están juntas, la presión subglotal se incrementa lo suficiente para forzar a las cuerdas vocales a separarse. Al separarse, el aire pasa a través de ellas y la presión subglotal disminuye, momento en el que la fuerza de los músculos hace que las cuerdas vocales vuelvan a juntarse. Cuando las cuerdas vocales se juntan, el flujo de aire disminuye y la presión subglotal aumenta de nuevo, con lo que se vuelve a reproducir el ciclo, y esta vibración de las cuerdas vocales produce pulsos casi periódicos de aire que excitan el sistema por encima de la laringe [83].

Los procesos de cierre y apertura se llaman abducción y aducción respectivamente como se ilustra en la figura 4.5.

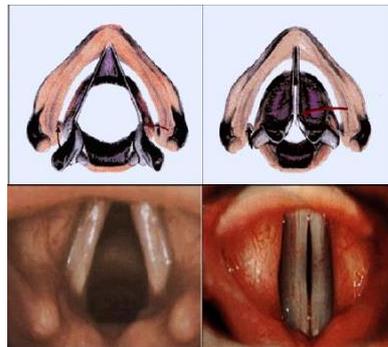


Figura 4.5: Abducción (izquierda) y aducción (derecha)

4.5 Cavidades resonantes

La calidad de los sonidos producidos por el sistema fonador está intrínsecamente relacionada con la posición de la lengua, los labios y la mandíbula, los cuales, trabajando en armonía con las cavidades resonantes modulan los sonidos que provienen de las cuerdas vocales para producir voz y puede articular palabras. Por todo ello las cavidades resonantes son indispensables para la emisión vocal.

Las cavidades resonantes más importantes son la orofaringe, la cavidad oral y la cavidad nasal.

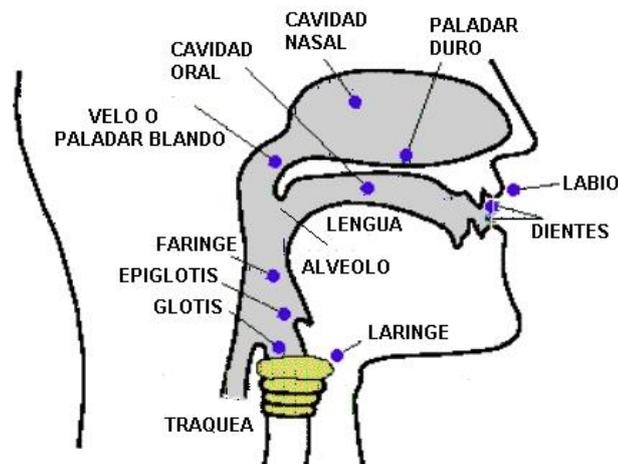


Figura 4.6: Diagrama del sistema fonador

4.6 Acústica de la voz

El sonido es una vibración mecánica de una masa o sistema de masas capaz de producir una sensación auditiva. Considerando esta vibración como un movimiento recurrente, se denomina frecuencia al número de vibraciones u oscilaciones de la masa o sistema de masas por segundo. El espectro de frecuencias audibles está comprendido entre los 20 y 20.000 Hz. La máxima diferencia entre el mayor valor y el mínimo del movimiento se denomina amplitud y la duración de una vibración completa, periodo [84].

La producción del habla se basa esencialmente en el fenómeno de la resonancia. La resonancia asociada a un sonido es la amplificación de la frecuencia resonante por la acción de un cuerpo pasivo denominado resonador.

La resonancia se produce debido a determinadas características físicas como, por ejemplo, la dimensión, la forma o el grado de rigidez, del objeto resonante. El resonador posee una frecuencia natural de vibración, de tal manera que, si un sonido que proviene de la fuente de energía externa posee la misma frecuencia, éste entra en resonancia por la combinación de ambas amplitudes en la misma frecuencia. Los sonidos de frecuencias mayores o menores a las del resonador también son amplificados, aunque en menor grado o eventualmente atenuados. Así, el tracto vocal actúa como resonador del sonido glotal.

Para que los espectros sonoros sean útiles en la comunicación oral, éstos deben ser modificados mediante variaciones en las cavidades de resonancia, amplificando o atenuando determinadas frecuencias de la fuente de energía sonora [85].

Los formantes representan una zona del espectro vocal donde la función de transferencia es máxima. Como el tracto vocal actúa como un resonador, su forma y tamaño condicionan la aparición de los formantes, los cuales, debido a la diferente fisionomía de cada persona, no son iguales en dos personas. Los cuatro primeros formantes se encuentran aproximadamente en los 500, 1500, 2500 y 3500 Hz.

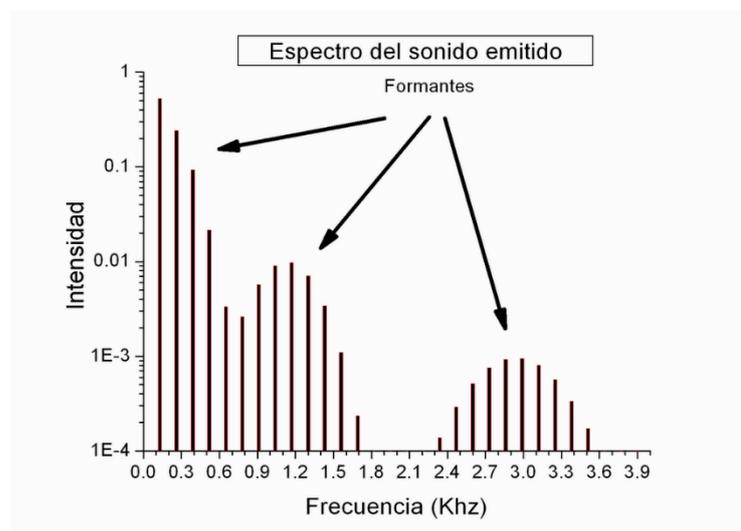


Figura 4.7: Formantes de un sonido

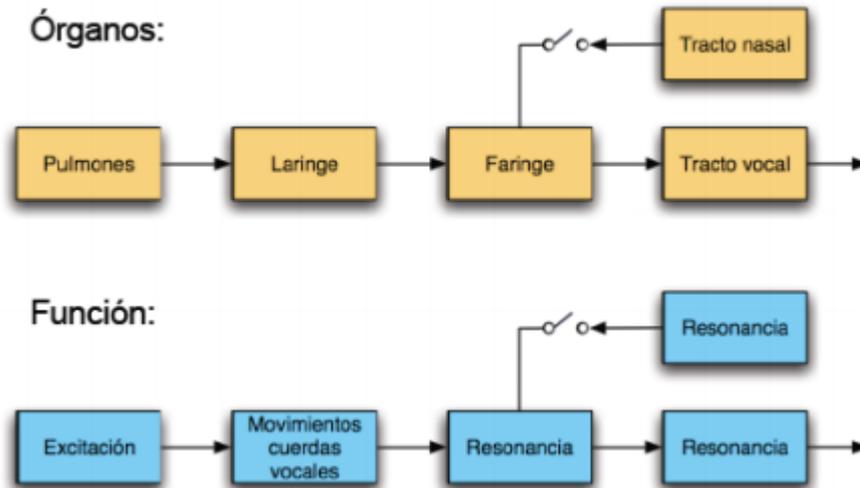


Figura 4.8: Resumen de los elementos implicados en la fonación y su función

El modelo emulador del sistema fonador más utilizado es el sistema basado en teorías acústicas lineales. El modelo de fuentes y filtros [86].

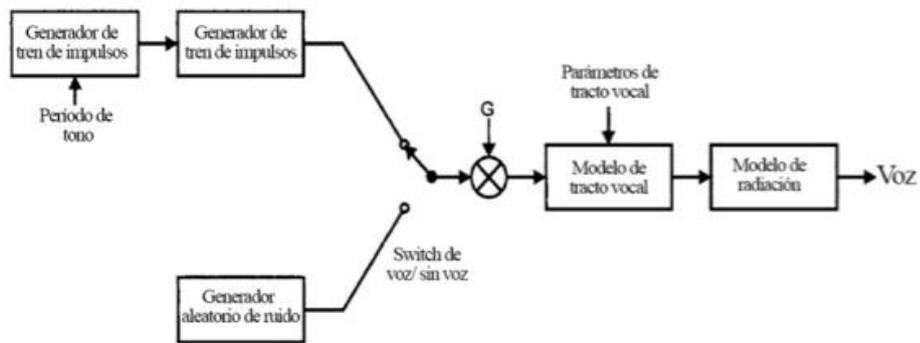


Figura 4.9: Modelo emulador del sistema fonador

BASE DE DATOS

5.1 Introducción

Para el estudio acústico de la enfermedad del Alzheimer es necesario disponer de una base de datos con un número de muestras suficientemente amplio y representativo de los objetos de estudio. En este caso tenemos dos objetos principales, los pacientes con Alzheimer y los sujetos de control, que no padecen la patología.

En el estudio del Alzheimer se han empleado técnicas diversas, que contemplan el estudio de la función cerebral y de los parámetros del comportamiento. Todo ello desde ámbitos muy diversos. En este proyecto se quiere abordar dicho estudio desde otro punto de vista, y por ello es necesario la recopilación de otro tipo de información, procedente de muestras acústicas grabadas in situ, que tras un procesado y un estudio determinarán si hay diferencia entre los dos objetos de estudio o no.

Es muy importante que las muestras sean tratadas de igual forma para que no haya diferencias en su recopilación y en su procesado, ya que, si esto sucediese, los resultados serían erróneos.

5.2 Base de datos empleada en el proyecto

La base de datos principal utilizada en el proyecto consta de dos objetos diferenciados. El primero es el de pacientes con Alzheimer, y el segundo es el de sujetos de control sin la patología. Dicha base de datos fue obtenida con la ayuda del software Prognosis, perteneciente al proyecto Prognosis de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, con el objetivo de investigar los parámetros acústicos principales de la enfermedad del Alzheimer, con el objetivo de establecer una clara diferenciación de la patología frente a la ausencia de la misma.

La base de datos se pondrá a disposición de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria con el objetivo de futuros estudios y de avances en la detección temprana del Alzheimer.

La base de datos está compuesta por personas mayores, en su mayoría a partir de 65 años, diferenciando claramente los individuos y las muestras tomadas.

La base de datos consta de 41 pacientes con la enfermedad del Alzheimer, y de 46 sujetos de control sin la patología.

Las grabaciones se realizaron en el entorno de los pacientes y de los sujetos de control, con el objetivo de que el resultado fuese lo más realista posible, ya que en un futuro se podría implementar una herramienta que teniendo en cuenta unos parámetros preestablecidos pueda, mediante una grabación determinar si el sujeto de estudio presenta rasgos característicos de una persona que padece la enfermedad, y todo ello sin necesidad de un recinto acondicionado acústicamente ni de unos equipos de medida sofisticados.

Para la obtención de las grabaciones se ha usado como herramienta principal un ordenador, y unos auriculares con micrófono, además de una grabadora externa, con el objetivo de que hubiese diversidad en la grabación.

Para la grabación de las primeras muestras se ha hecho uso de un software perteneciente a un proyecto de la universidad denominado Prognosis, (el cual más adelante denominaremos entrevistador automático) que muestra varios videos a

los sujetos de estudio, y posteriormente estos han de describir sus reacciones al video, o simplemente mencionar que han visto. Todo ello queda grabado para su posterior estudio.

Para la grabación del resto de muestras se ha empleado una grabadora, (a la que se llama más adelante entrevistador humano, ya que es un humano quien se encarga de recopilar la grabación) y se le ha pedido a cada uno de los sujetos de estudio que hablen de lo que quieran, con el objetivo de conseguir grabaciones de habla espontánea.

Para el etiquetado de las muestras principales recogidas por el software Prognosis se ha seguido la siguiente nomenclatura:

S1F1938_20160622_472298

Donde:

- Los caracteres 1-2 corresponden al grado de la enfermedad. Siendo 0 sin la patología, 1 con la patología leve, y 2, con la patología moderada.
- El siguiente carácter, el 3, corresponde al sexo del sujeto, siendo F para determinar que el sujeto es una mujer y M para determinar que el sujeto es un hombre.
- Los 4 siguientes caracteres, 4-7, corresponden al año de nacimiento del paciente.
- Posteriormente se pone un guion bajo y los 8 caracteres posteriores a dicho símbolo especifican la fecha en que se hizo la grabación, siendo 1-4 para el año, 5-6 para el mes y 7-8 para el día en el que se hizo la grabación.
- Y, por último, tras otro guion bajo, se pone un número para diferenciar las grabaciones del mismo día.

Así, por ejemplo, el fichero S1F1938_20160622_472298 corresponde a una mujer con la patología leve, nacida en 1938 y que fue realizada el 22 de junio de 2016.

En las siguientes tablas y gráficos se muestra más información relativa a la base de datos, en concreto, lo referente al etiquetado de locutores, y a la diversidad de los mismos.

Tabla 5.1: Etiquetado de los locutores en la base de datos

Día de grabación	Identificador	Sexo	Fecha de Nacimiento	Grado de la Enfermedad
14/07/2016	S1M1945_20160714_472298	Hombre	06/06/1938	Leve
15/07/2016	S1F1937_20160715_503069	Mujer	11/04/1937	leve

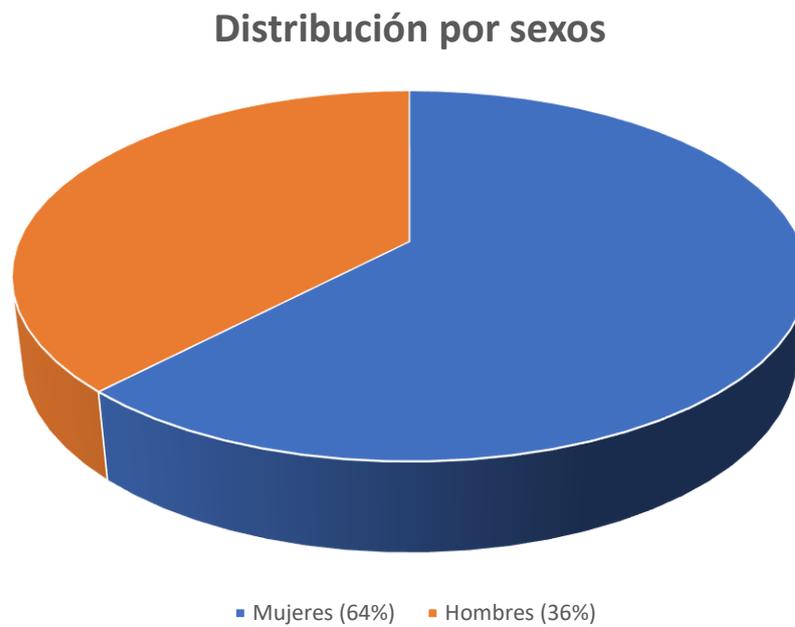


Figura 5.1: Distribución de muestras por sexo.

Distribución por presencia o ausencia de la enfermedad

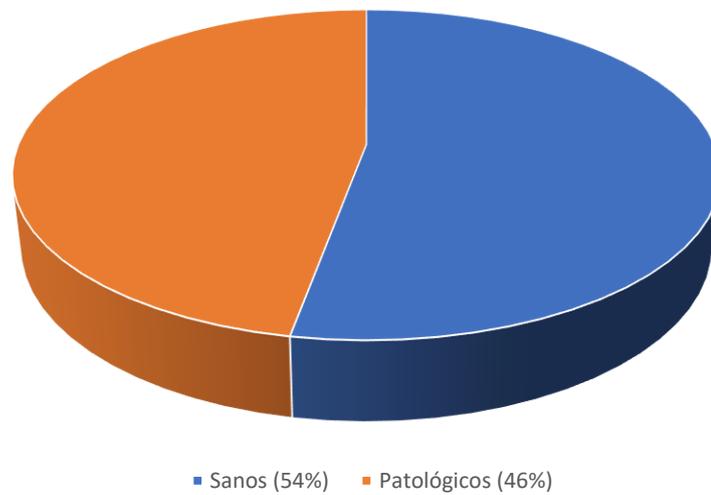


Figura 5.2: Distribución por presencia o ausencia de la enfermedad.

Distribución por grado de enfermedad

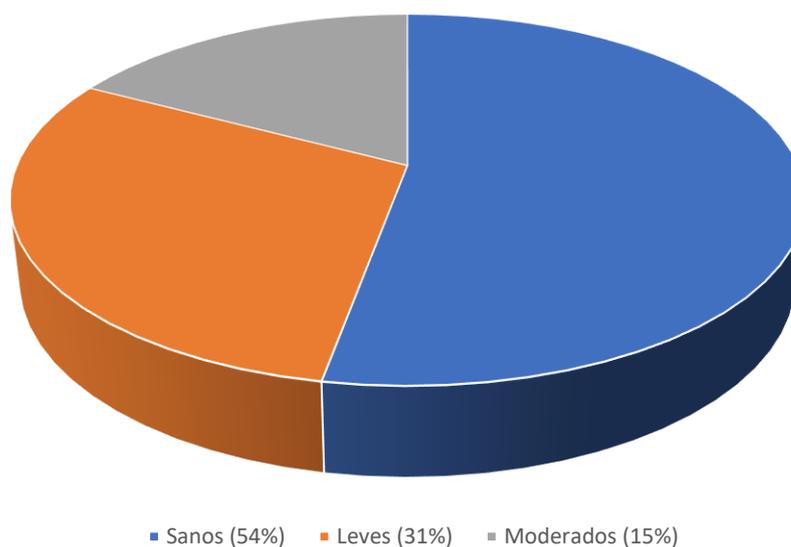


Figura 5.3: Distribución por grado de enfermedad.

5.3 Software usado en el proceso de grabación

El software usado en el proceso de grabación es el denominado Prognosis, que ha sido desarrollado por un grupo de investigación de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Su principal objetivo es el de realizar grabaciones para el estudio del Alzheimer. Para ello utiliza un conjunto de videos, que son mostrados a los sujetos que están siendo entrevistados para el estudio, y posteriormente graba las reacciones a cada uno de los videos mostrados.

Una vez iniciado el software Lo primero que muestra es una primera ventana en la que nos permite elegir el idioma, pudiendo seleccionar español o inglés.

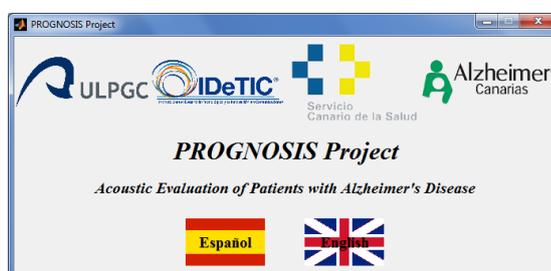


Figura 5.4: Primera ventana del software Prognosis

En segundo lugar, nos pide es que detallemos los datos personales del sujeto a estudiar, con el objetivo de que los archivos asociados al sujeto tengan un nombre determinado que lo caracterice y que lo diferencie del resto.

Figura 5.5: Ventana de datos personales del sujeto

Posteriormente se muestra un video de uno de los investigadores del proyecto explicando cómo va a ser la grabación y de que manera han de actuar los sujetos. Indicando, que en primer lugar deberán de pronunciar una vocal, en este caso la “a”, de forma sostenida. Y que, posteriormente deben de ver los videos que se les mostrarán. Y, tras lo cual, habrán de comentar lo que han visto y las sensaciones y comentarios que

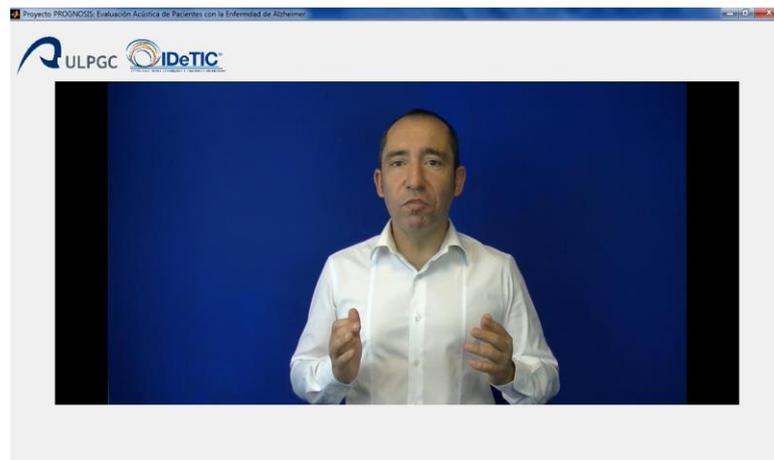


Figura 5.6: Fotograma del video explicativo del proceso

Tras el visionado de cada uno de los tres vídeos aleatorios con los que han de interactuar los sujetos de estudio, se presenta en pantalla una imagen que indica el tiempo grabado, así como una barra indicadora del tiempo restante de grabación, que se va llenando conforme avanza el tiempo.

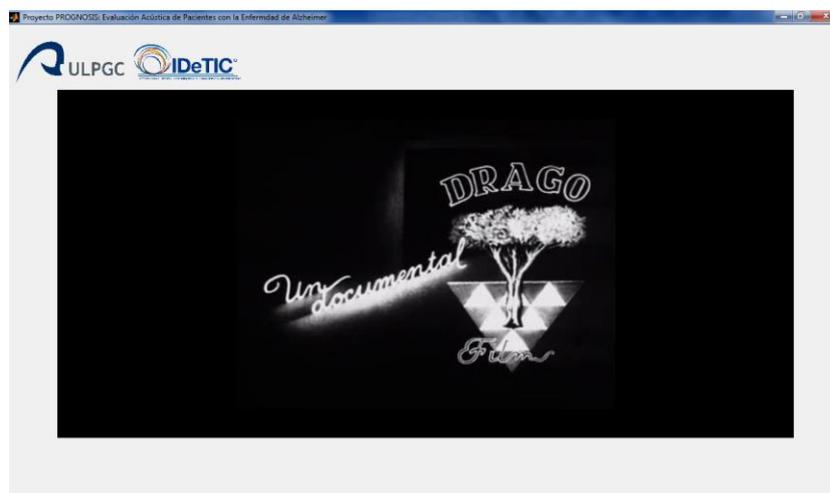


Figura 5.7: Fotograma de uno de los videos que se muestra a los sujetos



Figura 5.8: Ventana que indica el tiempo grabado

Tras la finalización de las grabaciones, el investigador que aparece al principio de la prueba, aparece en otro video, donde se le da las gracias al sujeto por participar en el estudio, y se vuelve a reiniciar todo el proceso a partir de la ventana de selección de datos personales

EMOCIONES

6.1 Introducción

Con el avance de las tecnologías en las últimas décadas en el procesado de audio, se hace necesario el uso de dichas tecnologías para el estudio de no solo parámetros relacionados con la prosodia, sino de parámetros relacionados con la emoción arousal, para el estudio en pacientes con Alzheimer.

La Real Academia Española de la lengua define emoción como la “alteración del ánimo intensa y pasajera, agradable o penosa, que va acompañada de cierta conmoción somática”. El carácter intenso y momentáneo de estas alteraciones hace difícil su detección por sistemas automáticos.

A pesar de los avances tecnológicos el reconocimiento de parámetros vocales, en el ámbito de las emociones se presenta un problema, que presenta varias fases del estudio emocional. En primer lugar, está el de la adquisición de muestras para el estudio, ya que encontrar muestras de cada una de las emociones sin adulterar, es tarea ardua. Por otra parte, está el problema de estimación y selección de parámetros, además de su clasificación, ya que hay que definir correctamente las

clases que son relevantes para el estudio, y posteriormente encontrar los parámetros que puedan permitir hacer una clasificación de manera precisa.

6.2 Emociones

Actualmente se usan dos modelos que hacen una primera aproximación de las distintas emociones, para su correcta categorización.

Uno de los dos tipos de modelo, es el modelado de emociones como dimensiones continuas, y tiene aplicaciones en el estudio de los parámetros acústicos del habla emocional arousal en pacientes con Alzheimer. El otro modelo existente, es el modelado de emociones como una estructura discreta inherente a las diferentes categorías emocionales. Tiene aplicaciones en tareas de reconocimiento y clasificación.

6.2.1 Emociones discretas

Una primera aproximación para modelar las emociones es utilizar un conjunto de clases o categorías discretas. Con ello se puede crear una lista donde se encuentran las emociones básicas, para estudiar los parámetros del habla emocional.

La idea teórica más extendida en el campo de la investigación de las emociones es la de que existe un número de emociones primarias, fundamentales o primitivas, y que el resto de emociones deriva de estas emociones primitivas [87-88].

Las emociones que derivan de las primitivas o primarias, serían las secundarias, que se obtendrían como combinación de las emociones primarias [89-90].

La idea de que las emociones secundarias pueden ser construidas en base a unas primarias viene dada por René Descartes [110].

Sin embargo, no existe una lista única que recopile las emociones básicas o primarias. Los diversos estudios que se han realizado, no tienen como resultado el mismo número de emociones básicas, y, por tanto, hay varios modelos dentro del modelado discreto de las emociones. Aunque la mayoría se centra en cuatro

emociones primitivas o básicas, que son: enfado, miedo, tristeza y alegría. También existen otras teorías en las que el número de emociones primarias es seis, siendo dichas emociones primitivas: alegría, enfado, miedo, tristeza, sorpresa y repugnancia/indignación.

Algunas clasificaciones extienden la lista distinguiendo entre enfado intenso y moderado, o añadiendo otras emociones como aburrimiento, desprecio o incluso amor. Sin embargo, en otras investigaciones, simplemente distinguen entre habla emocional o habla no emocional, que sería neutral [91].

6.2.2 Emociones continuas

Las emociones también pueden caracterizarse en términos de dimensiones continuas que definen un espacio con un pequeño número de dimensiones dentro del cual puede ubicarse cualquier tipo de emoción. Esta es una representación simple y capaz de representar una amplia variedad de emociones. El espacio de representación se llama espacio de activación-evaluación [92-93].

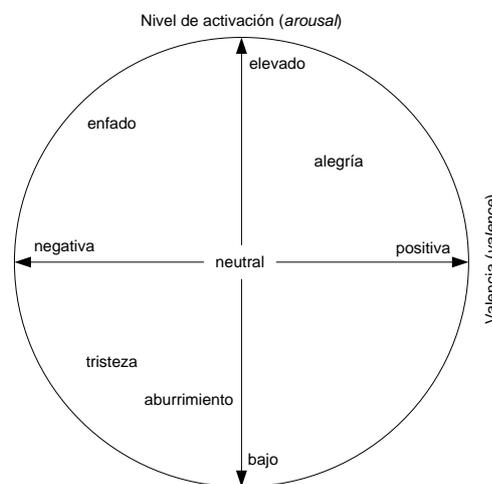


Figura 6.1: Espacio de activación-evaluación

Las dos dimensiones más comunes en la representación de emociones en una dimensión continua son el nivel de activación y la valencia. El nivel de activación usualmente se representa en el eje vertical, y está relacionado con la intensidad de la emoción. La valencia, se representa como el eje horizontal y está relacionada con la forma en que la emoción se percibe, pudiendo ser negativa o positiva.

Los estados emocionales tienen una clara dependencia con la forma de actuar de la persona. Por tanto, los estados emocionales pueden medirse en términos del nivel de activación [94].

Tomando como base la gráfica anterior podemos caracterizar un conjunto de emociones situadas en el gráfico de la figura 6.2.

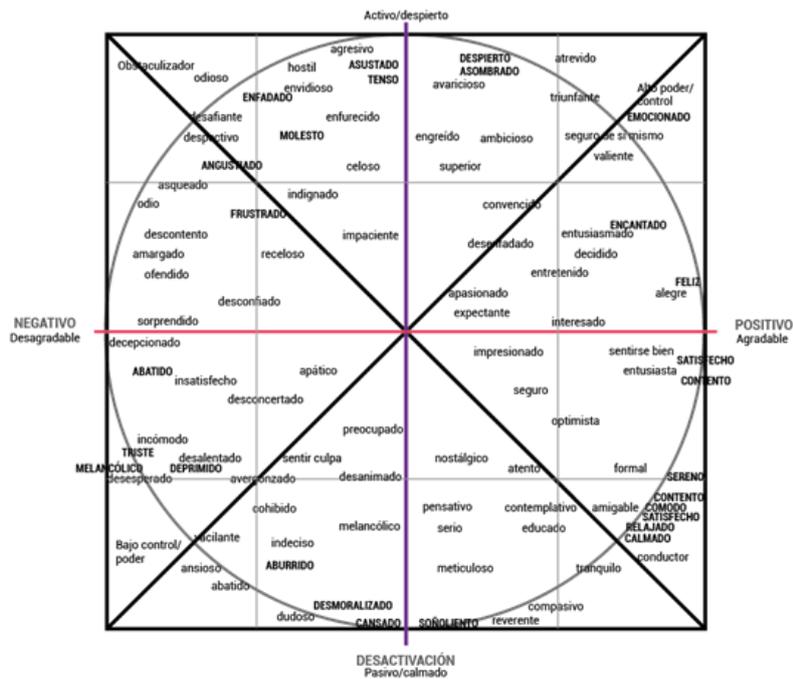


Figura 6.2: Emociones según el grado de activación y la valencia

6.2.3 Emociones globales

Si bien la expresión de emociones mediante la voz no es igual para todos los individuos del mundo, principalmente debido a las diferencias en el lenguaje y a las culturas, ya que la prosodia lingüística no es igual en todas las lenguas. Se han conseguido reconocer las distintas emociones independientemente de la lengua en que se haga el estudio. Por ello queda determinado que se pueden hacer algoritmos genéricos para el estudio de las principales características de las emociones independientemente del lenguaje usado, y únicamente haciendo modificaciones en algunos de sus parámetros de funcionamiento [95-96].

6.3 Estudio del habla emocional mediante bases de datos

Para el estudio emocional de parámetros es necesaria una base de datos compuesta por muestras que comprendan todas las emociones, con el objetivo de estudiar sus características.

En el ámbito de la psicoacústica y reconocimiento mediante voz, se han utilizado bases de datos que contienen distintos tipos de muestras, siendo estas diferentes en el proceso de obtención. Debido a ello las bases de datos actuales se clasifican en tres grandes tipos. Muestras reales, muestras inducidas, y muestras generadas por actores [97-99].

6.3.1 Muestras reales

El acceso a muestras reales de calidad es limitado. Debido a esto su uso no es habitual en el estudio de emociones y de reconocimiento mediante voz. Pero por otra parte si ha sido utilizado en algunas investigaciones psicoacusticas sobre las medidas de parámetros de la voz para su posterior codificación.

La grabación de muestras reales presenta varios factores adversos, que hacen que sea arduo conseguir muestras válidas para un estudio detallado de las emociones.

En primer lugar, grabar una muestra real con el consentimiento de la persona es complejo, debido a que normalmente cuando suceden las conversaciones emocionales, puede ser que no se tenga acceso a ellas o que sí se tenga acceso, pero teniendo en cuenta que el acceso a dichas conversaciones sin consentimiento es un delito hace esto una dificultad añadida a la extracción de muestras. Y cuando aun teniendo permiso de los locutores se accede a dichas grabaciones, la calidad no suele ser buena, debido a que, si se introducen agentes externos como micrófonos o grabadoras, las personas implicadas en la conversación cambian su forma natural de actuar y de hablar, debido a que se sienten condicionados por los agentes externos anteriormente mencionados.

Se han propuesto soluciones, como la de emplear sesiones en presencia de psiquiatras y psicólogos como una fuente de datos válida, pero es necesario obtener la cooperación de médicos y pacientes. También es posible obtener datos a partir de la radio y la TV, pero para su estudio es necesario que se den las mismas frases o expresiones con diferentes emociones, y eso es muy complejo. Y, por último, otro problema de naturaleza humana es que normalmente las emociones varían drásticamente y a veces incluso se mezclan, por lo que es complicado su estudio independiente.

Debido a los problemas mencionados anteriormente, aunque para un estudio en profundidad sería necesario el uso de muestras reales, no se han realizado muchos estudios usando muestras reales, y se han optado por las que se explicarán a continuación para su uso en la mayoría de estudios de emociones y voz [100].

6.3.2 Muestras extraídas por inducción de emociones

Otro tipo de muestras incluidas en las bases de datos son las muestras extraídas por inducción de emociones. Aquí entra en juego un concepto muy importante, el de la ética, puesto que para inducir ciertas emociones habría que ser cauto en la delgada línea que separa lo ético y moral de lo que no es ético para la obtención de resultados esperados. Por otro lado, al inducir un estado emocional, el proceso puede ser el mismo para dos personas, pero no extraer la misma emoción, como en el caso de querer generar un estado de enfado, el proceso podría ser el mismo, pero una persona podría enfadarse y la otra podría ponerse triste o asustarse [101-102].

A pesar de lo mencionado anteriormente se han hecho estudios relacionados con la inducción de emociones, para sistemas de reconocimiento de usuarios en sistemas de diálogo automático y en estudios de las emociones en hombres y mujeres [103].

6.3.3 Muestras extraídas por simulación de actores

Debido a lo mencionado anteriormente acerca de la obtención de muestras reales e inducidas de calidad, y de forma ética, se hace necesaria la búsqueda de otra manera de extracción de muestras. En este caso el modelo de muestras generado a partir de actores que simulan emociones.

Por todo ello el modelo más utilizado para el estudio de emociones es el que comprende muestras simuladas por actores.

El modelo de muestras extraídas por simulación de actores ha sido objeto de discusión debido a que hay autores que opinan que no es una buena forma de extracción de parámetros y de estudio emocional debido a que no es una aproximación precisa de la expresión natural de emociones, y por otro lado, hay autores que defienden su uso.

Los resultados de estudios efectuados con datos simulados han tenido resultados buenos, y han permitido un estudio en profundidad de las emociones.

Las sentencias empleadas son semánticamente neutras para evitar que influya el significado u otros aspectos lingüísticos a la hora del estudio de parámetros [104-105].

6.4 Parámetros básicos de los estudios emocionales

Actualmente existen numerosos estudios acerca de los indicadores de emociones a nivel fisiológico y a nivel articulatorio en la fonación. El estudio que nos ocupa se centrará principalmente en el estudio acústico temporal del nivel arousal emocional.

Durante más de la mitad del siglo XX, el punto de vista que más se aplicaba a las emociones era el de que la expresión vocal de emociones solo dependía de la prosodia, y por tanto solo se consideraban parámetros fonéticos.

Durante la década de los 50, multitud de investigadores reconocieron, que dicho enfoque no era correcto, aunque actualmente sigue presente en parte de los

estudios relacionados con las emociones. Por lo que, el efecto paralingüístico se empezó a tener en cuenta, además del efecto prosódico.

La prosodia puede analizarse principalmente a partir del contorno del pitch, del contorno de la intensidad (o energía) y de las duraciones fonales [111].

Los efectos paralingüísticos pueden analizarse a partir de medidas relacionadas principalmente con la frecuencia fundamental y con la calidad de la voz debida al sistema fonador, pues la articulación de palabras está íntimamente relacionada con la tasa de articulación y la tensión muscular, que se ven afectadas por el comportamiento del sistema nervioso autónomo en distintos estados emocionales.

Los efectos asociados a la prosodia y a los fenómenos paralingüísticos no pueden estudiarse por separado ya que ciertos parámetros dependen de ambos factores para su correcto estudio y posterior extracción de parámetros.

Las medidas clásicas que podemos realizar a partir de la señal de voz son principalmente medidas relacionadas con el pitch o frecuencia fundamental, medidas de la intensidad o energía y medidas temporales (tasa de articulación, ritmo o pausas). Estudios más recientes proponen enriquecer este conjunto de características considerando otros parámetros, como relacionados con la calidad de voz, en concreto los primeros formantes y la concentración de energía en diferentes bandas de frecuencia, o incluso los coeficientes LPC ó MFCC (Mel-Frequency Cepstral Components) [112-117].

6.5 Tipos de emociones según sus parámetros básicos

Hay multitud de parámetros acústicos que son indicadores potenciales del estado emocional de un sujeto, aunque actualmente no hay unos indicadores que permitan caracterizar con total certeza una determinada emoción. Es por ello que hay tablas donde se especifican, a modo genérico las principales variaciones en los parámetros relevantes en el estudio de emociones, pero sin incurrir en datos numéricos exactos, con el objetivo de dar una aproximación práctica para la caracterización de emociones.

6.5.1 Neutralidad

En un estado natural, las personas presentan una emoción neutral, en la cual los cambios en la frecuencia fundamental son lentos y el contorno del pitch es relativamente plano y continuo. Por otro lado, los valores de la frecuencia fundamental son bajos y espectro es estrecho comparado con el que tendría cualquier otra emoción. Además, la mayor parte de la energía se concentra en bajas frecuencias, que, a diferencia de otros estados emocionales, presentan la mayor cantidad de energía en las altas frecuencias [124-125].

		Alegría	Enfado	Miedo	Tristeza
f_0	Media	>	>>	>>	<
	Rango	>	><	>>	<
	Variabilidad	><	><	>>	<
	Contorno	>	<	>>	<
	Regularidad	>>	<<	>	=
f_1	Intensidad Media		<		
	Ancho de banda	>	>	<<	<
f_2	Intensidad Media		<		
	Ancho de banda	>	>	<<	<
Intensidad (energía)	Media	>	>>	>	<<
	Rango	>	>	>	<
	Variabilidad	>	>	>	<
	Energía en alta frecuencia	>	>>	>>	<
Temporales	Tasa de articulación	>	>	>>	<

Figura 6.3: Variación de parámetros acústicos con respecto al neutral

Tabla 6.1: Consideraciones para el mejor entendimiento de la Figura 6.3

Para una mejor comprensión de la figura hay que tener en cuenta las siguientes premisas.

- El símbolo '>' indica aumento.
- Los símbolos dobles indican una mayor intensidad en el cambio.
- El símbolo '><' indica que dependiendo de los estudios, los resultados obtenidos son contradictorios.
- f_0 es la frecuencia fundamental.
- f_1 es el primer formante.
- f_2 es el segundo formante.

6.5.2 Alegría

Como se observa en la Figura 6.3, se produce un aumento en el tono medio, aunque no de gran significación, si lo comparamos con el del estado de enfado. Y además, aumenta el rango o espectro de frecuencias y la velocidad de locución e intensidad. Por otro lado, aumenta la concentración de energía en altas frecuencias y el ritmo del discurso es regular.

6.5.3 Enfado

El enfado, como se observa en la Figura 6.3, tiene como consecuencia un incremento abrupto del tono medio, así como un aumento del rango, y una velocidad de locución rápida. Por otro lado, aumenta significativamente la concentración de energía en altas frecuencias.

6.5.4 Miedo

El miedo, como se observa en la figura, tiene como consecuencia un incremento del tono medio, un rango mayor, y un gran número de cambios en la curva tonal, y una velocidad de locución rápida. Por otro lado, aumenta significativamente la concentración de energía en altas frecuencias.

6.5.5 Tristeza

La tristeza, como se observa en la figura, tiene como consecuencia una curva tonal más baja, un rango más estrecho, y una velocidad de locución lenta. Por otro lado, la concentración de energía en frecuencias altas también desciende.

6.6 Alzheimer y emociones

Los cambios físicos y cognitivos en la vejez son de sencilla identificación, pero cuando hablamos de procesos emocionales, es más complejo. Puesto que requieren de un adecuado planteamiento que los haga evidentes.

Los sentimientos negativos son menos frecuentes en personas mayores, mientras que, por otro lado, los positivos se ven incrementados o se mantienen sin cambios. Es por ello que se presenta un sesgo que genera un mejor recuerdo de la información positiva frente a la negativa. Todos estos cambios cognitivos y emocionales tienen implicaciones en la memoria [172].

La evolución del efecto que ejerce la emoción sobre la memoria se refleja en las diferencias encontradas según la edad en el procesamiento de la información emocional. Los sujetos adultos jóvenes tienden a reconocer un mayor número de estímulos visuales negativos que positivos, pero conforme nos hacemos mayores este patrón de respuesta se invierte. Todos estos cambios, que dentro del envejecimiento no patológico modulan la interacción con el entorno, son importantes para mantener la calidad de vida del anciano y le permiten orientar la satisfacción personal al recuerdo de lo positivo.

En la enfermedad de Alzheimer (EA) el estado afectivo se deteriora progresivamente desde la etapa asintomática hasta la fase terminal. Los pacientes ya no perciben su entorno con la misma base emotiva que antes de enfermar, y es posible que este nuevo estado afectivo sea progresivo y detectable de manera previa, mediante un análisis básico de los déficits en el procesamiento de la información emocional que evolucionarán a un mayor grado de deterioro cognitivo y emocional durante el transcurso de la enfermedad. La pérdida de memoria es uno de los primeros síntomas de diagnóstico en la EA y, por lo tanto, con base en el razonamiento anterior, las diferencias respecto a la población normal en el recuerdo de la información emocional (valencia y arousal) podrían estar presentes de manera previa a cualquier otro síntoma [171].

EXTRACCIÓN DE PARÁMETROS

7.1 Introducción

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran una mezcla de déficit expresivos y receptivos. Generalmente muestran una falta de iniciativa en el habla, lentitud en las respuestas, descritas algunas veces como una negativa a responder [126-127]. Una vez iniciado, el lenguaje puede ser locuaz y tortuoso, siendo de fluencia incompleta y careciendo de coherencia. El examen del contenido muestra un lenguaje vago, sin sentido, incoherente o ininteligible. La perseverancia es un hallazgo habitual, que puede aparecer en forma de una simple repetición de una misma palabra o sílaba, o recurrencia de grupos de frases o textos. La tendencia a perseverar puede ser interpretada como la incapacidad para redirigir la atención.

El hallazgo más frecuente es un empobrecimiento del vocabulario y la dificultad en encontrar las palabras. Las partes del lenguaje están afectadas en diversos grados: los nombres más que los adjetivos y los adjetivos más que los verbos. El uso de las preposiciones y conjunciones puede estar relativamente intacto. Las palabras más comunes tienden a ser más fácilmente reproducidas.

En relación a la fluencia de palabras, no es tanto la pérdida del abastecimiento de palabras sino un deterioro de la capacidad de búsqueda de las mismas a la hora de usarlas. Los errores que cometen los pacientes de Alzheimer parecen reflejar en gran parte las dificultades que tienen en encontrar palabras. Así, es común encontrar en estos pacientes, que, en lugar de la palabra exacta, se expresen con términos genéricos y aproximaciones, y además, con términos indefinidos. Las parafasias son frecuentes tanto las fonéticas como las semánticas.

Para el estudio estadístico del deterioro lingüístico que sufren los pacientes con Alzheimer, y cuantificar las diferencias entre sujetos con y sin la patología es necesario obtener medidas y extraer de dichas medidas los parámetros relevantes que permitan diferenciar diferentes tipos de sujetos, o clases.

En el caso del Alzheimer, y particularizando para el estudio y procesado de la voz, esto significa que debemos obtener un conjunto de medidas que caractericen cada una de las muestras del estudio.

Para el estudio del Alzheimer, vamos a basarnos en las dificultades de fluidez que padecen y en los problemas que sufren para encontrar las palabras adecuadas a cada situación, lo que se traduce en un mayor tiempo empleado para expresarse durante el tiempo de locución. Todo ello, en términos acústicos, implica que el tiempo asociado al silencio será mayor que el asociado al habla, que en sujetos que no padecen la enfermedad. Por ello en los siguientes pasos se va a realizar un estudio temporal, con la hipótesis inicial de que las personas con Alzheimer tienen una menor fluidez lingüística asociada al habla espontánea, y por tanto eso significará que sus tiempos de silencio frente a los de habla serán mayores que los de los sujetos sin la patología. Y, por otra parte, que en el caso de que los tiempos asociados al habla de locución sean similares, se observará, que en relación al tiempo total de la grabación el tiempo de silencio seguirá siendo mayor.

7.1.1 Pre-procesado de las muestras

Tras la adquisición de las muestras de los sujetos de estudio lo primero que hay que hacer es un pre-procesado previo para que la extracción de características se de con las mismas condiciones en todas las muestras. Asegurando que los resultados sean precisos y fiables.

Para ello, una vez se han tomado las muestras, y se han organizado en la base de datos, se pre-procesan por separado, tomando un criterio lo más objetivo posible para ello. Hay que mencionar, que en esta parte tiene vital importancia el criterio de la persona que haga las diferentes acciones sobre cada una de las muestras, debido a que para el pre-procesado se usa el software Audacity [166]. Que permite la edición de las muestras sin alterar la relación entre los sonidos sonoros y los sordos, que más adelante pasaremos a llamar segmentos activos e inactivos.

Todas las muestras han sido pre-procesadas con detalle, con el objetivo de eliminar aquellos sonidos que no corresponden a las muestras de voz objeto de estudio. Dichos sonidos pueden ser debidos a ruido de fondo o a interferencias por parte de objetos externos a la grabación.

Hay que hacer hincapié en que las muestras no han sido cortadas a partir del inicio de las mismas. Solo han sido cortados los fragmentos del inicio o final que no aportan información para el estudio. Tampoco han sido filtradas puesto que el software de extracción de características tiene un detector de umbral de ruido adaptativo, por lo que, si se elimina el ruido de fondo, el adaptador tomará el umbral más bajo como el nuevo umbral de ruido, y todas las muestras de audio que se encuentren por encima, las tomará como muestras de audio totalmente válidas. Teniendo como resultado erróneo, que parte del ruido que no se haya filtrado con anterioridad será tomado como parte sonora y por tanto el resultado de la extracción será no válido.

Para evitar que el umbral de detección se vea alterado y que no tome como muestras sonoras las partes indeseadas se ha hecho una atenuación al umbral de ruido de cada uno de los fragmentos no deseados de cada una de las grabaciones.

Para ello se detallará un ejemplo del proceso seguido para cada grabación.

1. En primer lugar, se abre la muestra a pre-procesar con el software Audacity, tal y como se ve en la siguiente figura.

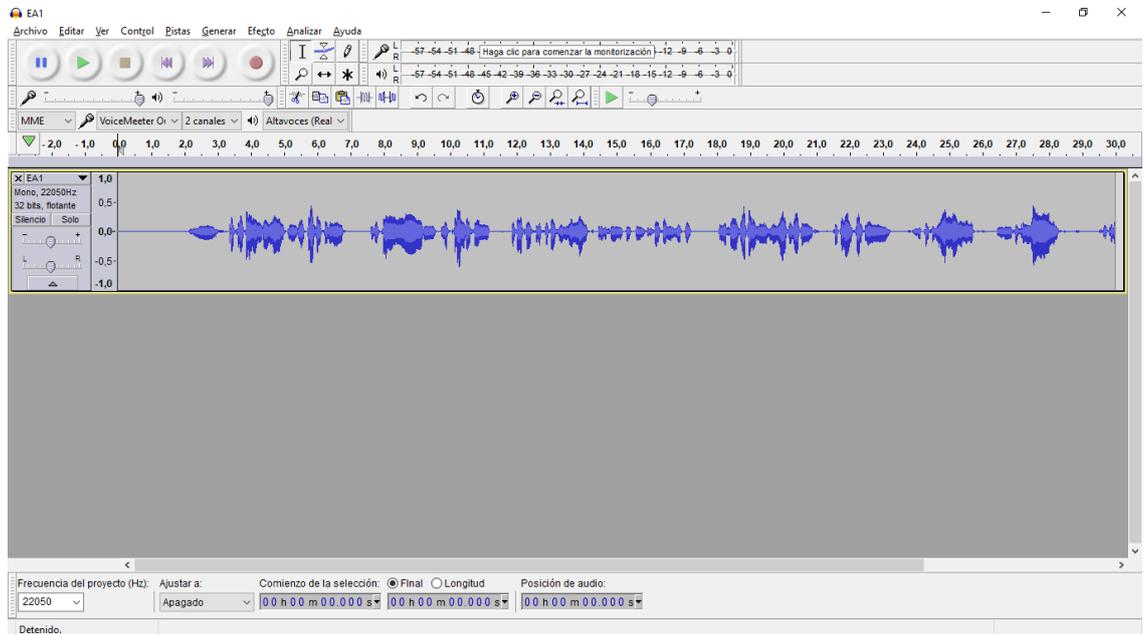


Figura 7.1: Entorno del Software de Pre-procesado

2. Se buscan en la muestra los sonidos que se quieren atenuar con el objetivo de dejar únicamente las muestras asociadas a los segmentos de habla, que son los que se quieren estudiar. Para ello, se ha escuchado cada una de las muestras, y se ha observado la forma de onda de la señal detenidamente para determinar aquello que corresponde a sonido válido para la extracción de características y descartar aquello que es sonido no deseado. Un ejemplo es el resaltado en la figura siguiente, que es el sonido resultante de un evento puntual producido por un chasquido.

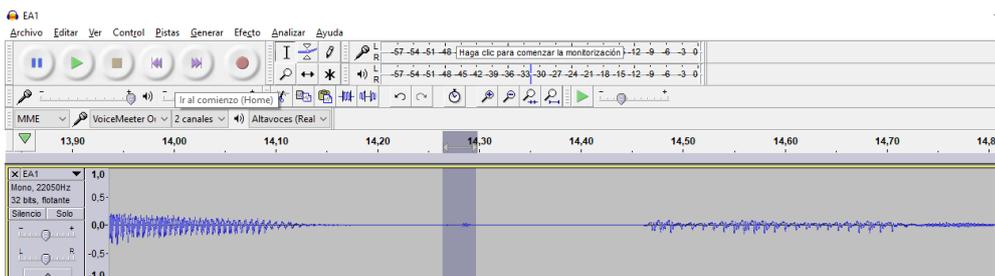


Figura 7.2: Fragmento de ruido en la muestra a pre-procesar

- Tras la selección de lo que se quiere atenuar, se aplica el efecto “Amplificar”, que permite atenuar el fragmento seleccionado hasta el umbral de ruido, quedando como resultado la siguiente figura.

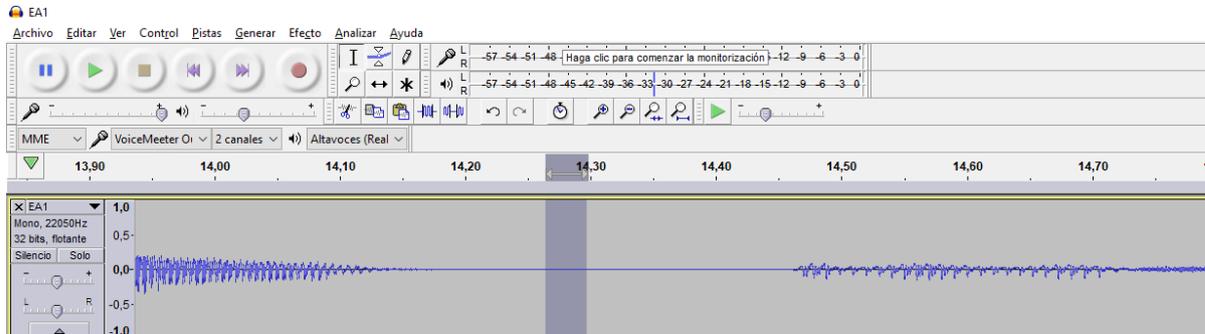


Figura 7.3: Fragmento de ruido atenuado

7.1.2 Algoritmo de extracción de parámetros

Tras el pre-procesado inicial, la señal obtenida se hace pasar por un detector de actividad de voz (VAD, Voice Activity Detector), que analiza la señal y devuelve los segmentos de habla o activos, discriminando el resto, ya que son fragmentos no activos o inactivos, y se harán las medidas sobre estos fragmentos de habla.

A modo introductorio de explicación, lo que se quiere hacer es seleccionar aquellas partes en las que hay sonido, y descartar aquellas en las que no hay, que en este caso son los periodos de silencio, en los que los sujetos de estudio no hablan o hacen pausas para respirar.

Todo ello se hace por tramas, es decir, se selecciona trama a trama las partes de audio, y se discriminan trama a trama aquellas que no lo son.

Por último, los resultados son almacenados en un vector de índices, donde se indican el índice inicial y el final de cada una de las muestras de audio.

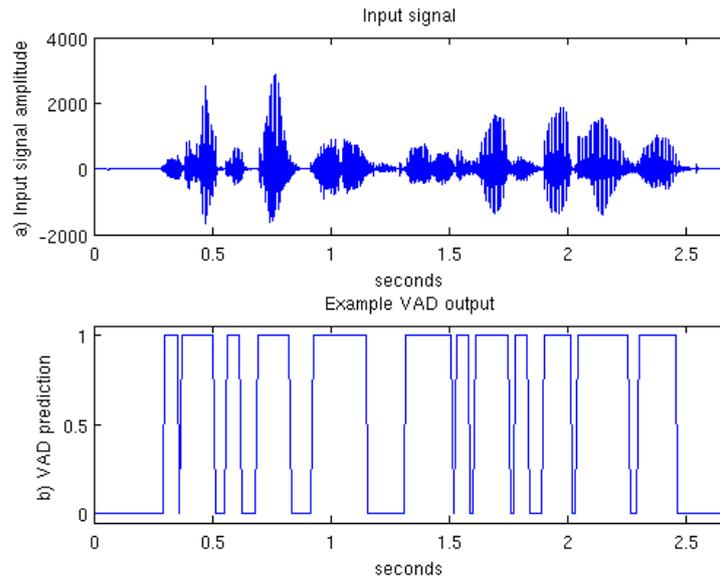


Figura 7.4: Ejemplo de VAD

Durante la fase de análisis de la señal, se obtienen las medidas acústicas necesarias para la extracción de parámetros propiamente dicha. Todo ello para poder determinar con mayor precisión el inicio y el final de cada trama sonora.

Para este motivo, la señal se analiza en ventanas cortas, con el objetivo de discriminar el ruido de la forma más precisa. Hay que recordar que la señal de voz no es estacionaria, pero analizada en segmentos muy cortos (con una duración de 10 a 40 ms) puede considerarse prácticamente estacionaria, una propiedad que simplifica su análisis ya que suponemos que sus parámetros acústicos son constantes en cada trama. Para hacer más precisas las medidas, se pone un intervalo de guarda antes y después de detectar una señal que puede ser una señal de audio, o una señal de silencio, debido a que un chasquido podría no ser sonido útil, pero si no ponemos este intervalo lo detectaría como tal y los resultados no serían precisos. Le hemos puesto un umbral de tiempo mínimo de 50 ms para ambos casos. Y por tanto si transcurrido dicho tiempo la señal sigue siendo catalogada como sonido, se tomará dicho fragmento como trama sonora, y si, por el contrario, transcurrido este tiempo la señal es catalogada como ruido o no sonora, pues se considerará que la trama es no sonora.

Finalmente, en la fase de extracción de parámetros se obtiene el vector en el que se han almacenado cada uno de los índices que caracterizan cada una de las muestras de audio, y se extraen los parámetros necesarios para, posteriormente extraer los resultados que se van a estudiar en el estudio estadístico [128].

7.1.2.1 Adaptación del VAD a nuestro proyecto

Los algoritmos de detección de actividad de voz (VAD) son un elemento esencial en cualquier aplicación de procesado de voz, pues se encargan de diferenciar entre segmentos de señal con contenido útil denominados segmentos activos y, por otra parte, silencios o ruido de fondo, denominados segmentos inactivos. Las características deseables de un algoritmo de VAD son las siguientes:

- Debe basarse en una regla de decisión apropiada, en una propiedad física de la señal de voz que pueda emplearse para proporcionar un juicio consistente a la hora de clasificar segmentos de señal en segmentos activos o inactivos.
- Baja complejidad computacional, ya que se trata de una etapa de simple pre-procesado de la señal y, sobre todo, con aplicaciones en tiempo real.
- Maximización del ancho de banda que ahorra el algoritmo. Es preferible perder algún segmento pequeño de voz que identificar como activo algún segmento correspondiente a ruido.
- Adaptabilidad a cambios en el ruido de fondo no estacionario, lo cual mejora la robustez del algoritmo.

<i>Dominio</i>	<i>Algoritmo</i>	<i>Regla de decisión</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Dominio del tiempo	<i>Linear Energy-Based Detector (LED)</i>	Basada en energía	Simplicidad Compresión elevada Calidad de voz aceptable	Baja calidad de voz en entornos con ruido no estacionario Recortes de la señal con baja SNR Problemas con fonemas fricativos
	<i>Adaptive LED (ALED)</i>	Basada en energía con umbral adaptativo	Simplicidad Compresión elevada Calidad de voz aceptable	Recortes de la señal con baja SNR Problemas con fonemas fricativos
	<i>Weak-Fricatives Detector (WFD)</i>	Basada en el número de cruces por cero	Simplicidad Reconoce fonemas fricativos débiles	Puede tomar decisiones erróneas ya que tramas de ruido y de voz pueden tener igual número de cruces por cero
Dominio de la frecuencia	<i>Linear Sub-Band Energy Detector (LSED)</i>	Basada en la concentración de energía en diferentes bandas de frecuencia	Compresión media	Coste computacional Bajo rendimiento con SNR baja Problemas con fonemas de baja energía
	<i>Spectral Flatness Detector (SFD)</i>	Basado en la varianza del espectro	Eficiente con baja SNR	Coste computacional
	<i>Comprehensive VAD (CVAD)</i>	Combinación de los algoritmos anteriores	Explota varias características de la voz Mejor calidad de voz	Complejidad Coste computacional

Figura 7.5: Diferentes algoritmos de VAD

La diferenciación entre segmentos activos e inactivos se realiza en base a las características de la señal de voz. La señal se divide en tramas y a cada trama se asocia un valor real no negativo. En los algoritmos de VAD en el dominio del tiempo, dicho valor es la energía a corto plazo de la trama y/o el número de cruces por cero de la señal dentro de la ventana de análisis. En los algoritmos en el dominio de la frecuencia, este valor es el espectro y la varianza del espectro de una trama a otra.

Si el valor calculado excede un cierto umbral, el segmento de señal correspondiente se clasifica como activo; en otro caso, se clasifica como inactivo. Para una revisión detallada de los algoritmos de VAD típicos, puede consultarse [129].

Además, de usar el algoritmo de VAD, se han introducido funciones y se ha quitado alguna de las existentes con el objetivo de adaptar el VAD a nuestro proyecto. En esencia lo que se ha introducido en el algoritmo es la eliminación del código inicial, la función que mostraba por pantalla cada trama sonora, para agilizar el proceso, y, además, se han implementado las funciones necesarias para la extracción de los parámetros que nos interesan, que posteriormente son almacenados en un documento de texto, por orden, con el mismo nombre que el fichero original, en la carpeta especificada. Que posteriormente se pasará a un Excel para su introducción y estudio en Stata.

A modo ilustrativo se hará una pequeña descripción de los pasos seguidos por el VAD, y los resultados que se obtendrán.

1. Se detectan cada una de las tramas sonoras de la muestra procesada por el VAD.
2. Se genera el vector de índices donde se indica cada uno de los inicios y finales de cada una de las tramas sonoras de la muestra de estudio.

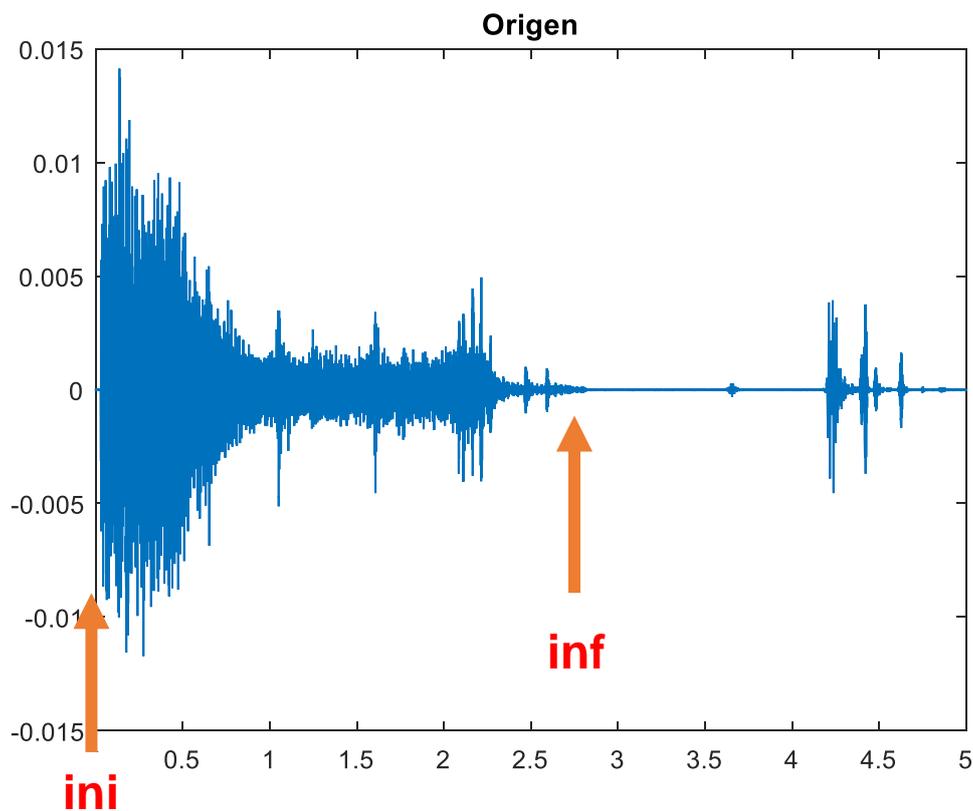


Figura 7.6: Ejemplo de inicio y final de una trama sonora o activa

3. Se hace una resta del valor final menos el inicial de cada una de las tramas sonoras, tal como se indica en la figura 7.6, usando el siguiente código:

```
DGOLPES=inf-ini;
```

4. Este resultado hay que pasarlo al dominio temporal, y por tanto hay que dividirlo por la frecuencia de muestreo. En Matlab usamos el siguiente código:

```
DomTemp= DGOLPES/Fs
```

5. Posteriormente tenemos que calcular las tramas sordas, puesto que nos hacen falta para el cálculo de los parámetros de estudio. Para ello usamos el siguiente código:

```
DSILENCIOS=ini(2:end-1)-inf(1:end-2);
```

6. Tras tener los dos parámetros principales de estudio se efectúan las operaciones explicadas a continuación.

- **Media**

- Calculamos la media aritmética del tiempo de todas las tramas, tanto para las sonoras como para las sordas.

- **Varianza**

- Calculamos la varianza de todas las tramas sonoras o de silencio de la muestra de estudio.

- **Skewness**

- Calculamos la varianza de todas las tramas sonoras o de silencio de la muestra de estudio.

- **Kurtosis**

- Calculamos la kurtosis de todas las tramas sonoras o de silencio de la muestra de estudio.

- **Relación entre habla y silencio**

- Calculamos la relación entre el tiempo total de audio frente al tiempo total de silencio.

- **Tiempo de habla**
 - Calculamos el tiempo total de audio de la muestra, sumando el tamaño de cada una de las tramas de audio.

 - **Tiempo de silencio**
 - Calculamos el tiempo total de silencio de la muestra, sumando el tamaño de cada una de las tramas de silencio.

 - **Tiempo total de la muestra**
 - Calculamos el tiempo total de la muestra, con una doble intención. La primera es la del posterior estudio estadístico, y la segunda, una forma de comprobar que se ha estudiado y dividido toda la muestra de estudio en tramas sonoras y sordas sin que quede nada fuera del estudio.
7. Tras obtener los parámetros es necesarios almacenarlos en un txt. para su posterior paso a un documento Excel.

Hay que mencionar que se ha hecho un código eficiente que permite el procesado de un número elevado de muestras con la única premisa de incluir en la carpeta ficheros_originales, todas las muestras de estudio, y posteriormente ejecutar el programa, que añadirá todos los documentos txt. asociados a todas y cada una de las muestras por orden, a una nueva carpeta, creada también durante el código, llamada ficheros_transformados, añadiendo el título de la muestra procesada, con el objetivo de su posterior identificación.

De tal forma que el archivo original es de tipo WAV, mientras que el archivo resultante del procesado de la muestra es txt.

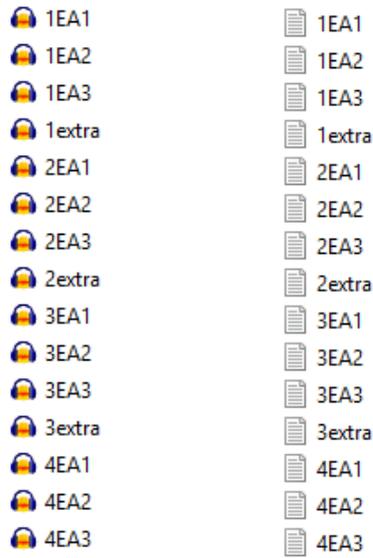


Figura 7.7: Archivos antes y después del procesado



Figura 7.8: Muestra de audio en formato WAV

8.9542706e-01 1.7492063e-01 1.5799066e+00 1.9327695e-02

Figura 7.9: Muestra en formato txt.

Siendo los datos de la figura 7.9, cada uno de los resultados de las operaciones mencionadas antes, para cada uno de los fragmentos de audio y de silencio de la muestra de estudio.

Por tanto, se ha convertido una muestra de audio en datos tangibles para el estudio de parámetros y la caracterización necesaria para hallar las conclusiones del estudio.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

8.1 Introducción

El presente Trabajo Fin de Grado pretende analizar en profundidad los parámetros extraídos en el capítulo anterior, con el objetivo de comprobar si hay una clara diferenciación temporal en la fluidez verbal entre los sujetos sanos y los sujetos con la patología del Alzheimer.

Los datos utilizados se han obtenido de las grabaciones efectuadas a los sujetos de estudio, posteriormente pre-procesadas y cuyos parámetros más importantes se han extraído como se ha explicado en el apartado anterior mediante Matlab.

El objetivo es estudiar la diferencia temporal de las tramas sonoras y las tramas sordas de los sujetos, clasificados por poblaciones, según presenten la enfermedad del Alzheimer o no. Tras esto se va a hacer una diferenciación más exhaustiva, atendiendo al sexo y al año de nacimiento, con el objetivo de ver que población presenta una mayor diferencia temporal, para futuros estudios y enfoques clínicos de la enfermedad. Además, se va a comprobar cuál de los métodos de grabación es más discriminante a la hora de determinar la diferenciación temporal, con el

objetivo de publicar un artículo, en el que se detallen los resultados obtenidos por el software prognosis, creado en un proyecto de la universidad.

8.2 Presentación de los datos

Como se ha comentado antes, los datos se han tomado de los resultados obtenidos tras la extracción de características mediante Matlab, y se han convertido de archivos de audio a archivos .txt, con los que haremos la base de datos en Excel y con los que el programa de estudio estadístico trabajará para hacer el estudio correspondiente.

8.2.1 Ámbito de la investigación

El ámbito de la investigación fusiona el campo de la medicina y el de las telecomunicaciones, junto con el de la teoría estadística, con el objetivo de abordar un nuevo estudio del Alzheimer, que complemente los existentes, y que brinde otro modelo discriminante de la enfermedad, más cómodo, menos invasivo y más sencillo a la par que novedoso.

8.2.2 Universo

La población objeto de estudio está constituida por el conjunto de personas que no padecen la patología del Alzheimer, mayores de 60 años en su mayoría, y de personas con dicha patología, también mayores de 60 años, distribuidos en pacientes con patología leve y pacientes con patología moderada.

8.2.3 Período de estudio

Los datos se recogen durante los años de 2016 y 2017.

8.2.4 Descripción de las variables principales

Para la composición del marco muestral se utiliza el modelo de datos extraído de Matlab. La población objeto de estudio se divide a efectos del diseño de la muestra en los siguientes grupos principales de variables.

- **Sexo**
 - 0 → Mujeres
 - 1 → Hombres
- **Enfermedad**
 - 0 → Sujeto sano
 - 1 → Sujeto con Alzheimer
- **Grado**
 - 0 → Sin la Patología
 - 1 → Con la patología en estado leve
 - 2 → Con la patología en estado moderado
- **Año Nacimiento**
- **MediaHabla**
 - Este parámetro es el valor medio de todos los fragmentos sonoros de la muestra.
- **MediaSilencio**
 - Este parámetro es el valor medio de todos los fragmentos sordos de la muestra.
- **VarHabla**
 - Este parámetro representa la varianza de todos los fragmentos sonoros de la muestra.
- **VarSilencio**
 - Este parámetro representa la varianza de todos los fragmentos sordos de la muestra.
- **RelHabSil**
 - Este parámetro representa la relación entre la parte sonora de toda la muestra frente a la parte sorda.

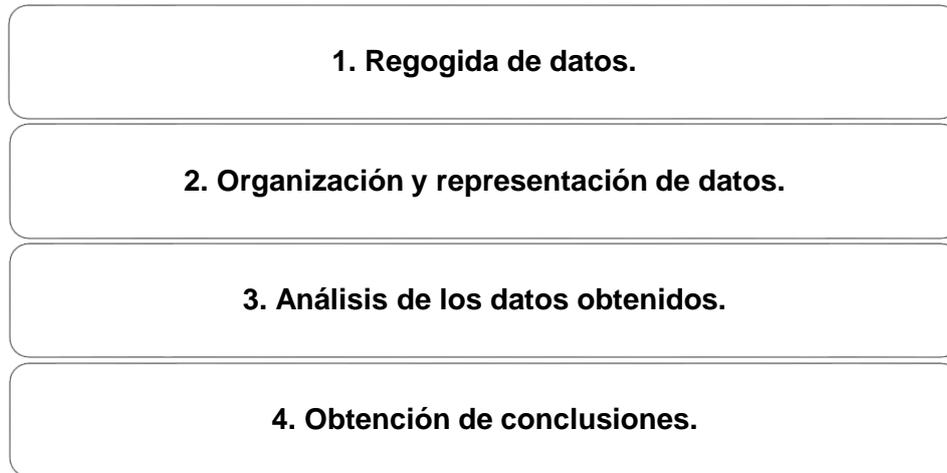
- **SKWHabla**
 - Este parámetro representa el Skewness de los fragmentos sonoros.
- **SKWSilencio**
 - Este parámetro representa el Skewness de los fragmentos sordos.
- **KRTHabla**
 - Este parámetro representa la Kurtosis de los fragmentos sonoros.
- **KRTSilencio**
 - Este parámetro representa la Kurtosis de los fragmentos sordos.
- **Thabla**
 - Este parámetro representa el tiempo total hablado en la muestra, que equivale al tiempo de fragmentos sonoros.
- **Tsilencio**
 - Este parámetro representa el tiempo total de silencio en la muestra, que equivale al tiempo de fragmentos sordos.
- **Ttotal**
 - Este parámetro representa el tiempo total de la muestra, como suma de fragmentos sonoros y sordos.

8.2.5 Algunos conceptos básicos de estadística

Antes de comenzar con el estudio estadístico es necesaria una introducción a la estadística para un mejor entendimiento del proceso y de los resultados [138].

La estadística trata del recuento, ordenación y clasificación de los datos obtenidos mediante observaciones, para poder hacer comparaciones y sacar conclusiones.

Un estudio estadístico consta de las siguientes fases:

Tabla 8.1: Fases del estudio estadístico

8.2.5.1 Conceptos importantes en estadística

Población

Una población es el conjunto de todos los elementos que se someten a un estudio estadístico.

Individuo

Un individuo o unidad estadística es cada uno de los elementos que componen la población.

Muestra

Una muestra es un conjunto representativo de la población de referencia, el número de individuos de una muestra es menor que el de la población.

Muestreo

El muestreo es la reunión de datos que se desea estudiar, obtenidos de una proporción reducida y representativa de la población.

Valor

Un valor es cada uno de los distintos resultados que se pueden obtener en un estudio estadístico. Si lanzamos una moneda al aire 5 veces obtenemos dos valores: cara y cruz.

Dato

Un dato es cada uno de los valores que se ha obtenido al realizar un estudio estadístico.

Variable Aleatoria Continua

Una variable aleatoria continua, es aquella que puede asumir cualquier valor dentro de un determinado rango.

8.2.5.2 Conceptos para entender las variables

Media

La media \bar{x} (también llamada promedio o media aritmética) de un conjunto de datos (X_1, X_2, \dots, X_n) es una medida de posición central. La definimos como el valor característico de la serie de datos resultado de la suma de todas las observaciones dividido por el número total de datos.

$$\text{Media}(\bar{X}) = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} \quad [\text{Ec. 8.1}]$$

Varianza

En el ámbito de la estadística, solemos emplear la varianza de variables aleatorias estando vinculada a la dispersión de la misma. Las medidas de dispersión en matemáticas se encargarán de expresar la variabilidad de una distribución a través de un número.

La varianza establecerá la variabilidad de la variable aleatoria. En el caso de una varianza muestral estaremos ante el cálculo de la varianza de una comunidad o grupo de población en base a una muestra [139].

$$\sigma_n^2 = \frac{1}{n} \sum_{i < j} (x_i - x_j)^2 \quad [\text{Ec. 8.2}]$$

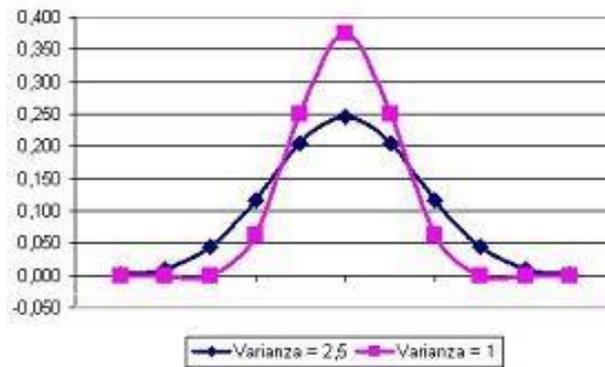


Figura 8.1: Ejemplo de varianza

Skewness

El Skewness o asimetría es el grado en que los datos no son simétricos. El hecho de que el valor de la asimetría sea 0, positivo o negativo, revela información sobre la forma de los datos. A medida que los datos se vuelven más simétricos, el valor de su asimetría se acerca a cero.



Figura 8.2: Tipos de Skewness

Los datos con asimetría positiva o asimétricos hacia la derecha se llaman así porque la "cola" de la distribución apunta hacia la derecha y porque el valor de asimetría es mayor que 0 (es decir, positivo). Un ejemplo claro de este caso sería el del salario. Puesto que muchas personas en una misma empresa tienen un salario bajo, mientras que solo unas pocas personas tienen salarios muy altos.

Los datos asimétricos hacia la izquierda o con asimetría negativa se llaman así porque la "cola" de la distribución apunta hacia la izquierda y porque el valor de asimetría es negativo. Los datos asociados a los fallos suelen tener una asimetría

de este tipo. Si consideramos el caso de los coches, podemos observar que muy pocos se averiarán inmediatamente, mientras que muchos durarán un tiempo considerablemente largo en averiarse.

Kurtosis

La kurtosis mide la mayor o menor concentración de datos alrededor de la media.

$$\text{Kurtosis} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4}{Ns^4} - 3 \quad [\text{Ec. 8.3}]$$

Si este coeficiente es nulo, la distribución se dice normal (similar a la distribución normal de Gauss) y recibe el nombre de mesocúrtica. Por el contrario, si el coeficiente es positivo, la distribución se llama leptocúrtica, más puntiaguda que la anterior. Hay una mayor concentración de los datos en torno a la media. Y, por último, si el coeficiente es negativo, la distribución se llama platicúrtica y hay una menor concentración de datos en torno a la media. Sería más achatada que la primera.

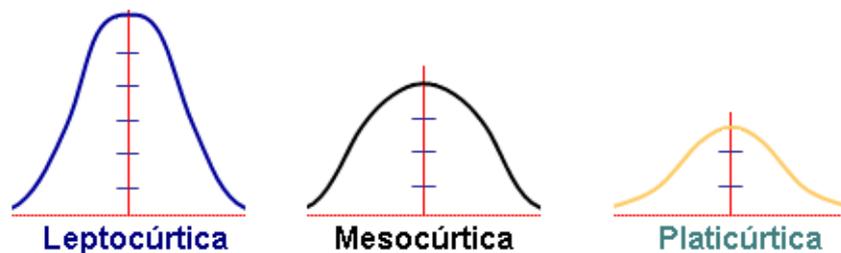


Figura 8.3: Tipos de Kurtosis

8.3 *Estudio estadístico*

Para la realización del estudio de las variables antes mencionadas vamos a hacer uso del programa Stata.

En primer lugar, hay que crear un documento Excel con todas las variables a estudiar, indicando en cada columna la variable que estamos describiendo y poniendo todos los datos asociados a cada una de las muestras a estudiar.

Tabla 8.2: Orden de las variables de estudio

Sexo
Enfermedad
Grado
Año Nacimiento
MediaHabla
VarHabla
VarSilencio
RelHabSil
SKWHabla
SKWSilencio
KRTHabla
KRTSilencio
Thabla
Tsilencio
Ttotal

En segundo lugar, hay que importar todas las variables en Stata

The screenshot shows the Stata Editor window with a dataset containing 27 variables and 322 observations. The variables are listed in the right-hand pane, and the data grid is visible in the main window. The variables include:

- Nombre
- Sexo
- Enfermedad
- Grado
- AñoNacimiento
- MediaHaba
- MediaSilencio
- VarHaba
- VarSilencio
- RelHab611
- SKWHaba
- SKWSilencio
- KRTHaba
- VarSilencio
- RelHabSil
- SKWHaba
- SKWSilencio
- KRTHaba

Figura 8.4: Datos tras la importación a Stata

En este apartado se quiere hacer un estudio exhaustivo de la enfermedad del Alzheimer, utilizando diferentes parámetros de medida, y para ello se van a hacer tres estudios usando diferentes poblaciones y formas de obtención de las muestras, con el objetivo triple, de averiguar si existen diferencias notorias entre las personas sanas y las personas con la patología del Alzheimer, ver, en que caso es más significativa dicha diferenciación, y que forma de recopilación de los datos es más precisa para la discriminación.

8.3.1 Estudio no paramétrico

En primer lugar, vamos a hacer un estudio no paramétrico, suponiendo que no sabemos el tipo de distribución que sigue nuestra base de datos inicial.

Las técnicas estadísticas de estimación de parámetros, intervalos de confianza y prueba de hipótesis son, en conjunto, denominadas estadística paramétrica, y son aplicadas básicamente a variables continuas. Estas técnicas se basan en especificar una forma de distribución de la variable aleatoria y de los estadísticos derivados de los datos.

En un estudio estadístico existen dos tipos de estadística para describir la distribución de estudio. En primer lugar, está la estadística paramétrica, en la que se asume que la población de la cual la muestra es extraída es normal o aproximadamente normal. Esta propiedad es necesaria para que la prueba de hipótesis sea válida.

En segundo lugar, en el caso de que no se pueda determinar la distribución original ni la distribución de los estadísticos, teniendo como consecuencia que no tengamos parámetros para estimar, y solo tengamos distribuciones para hacer las comparaciones, llamaremos a esta estadística, estadística no paramétrica.

La estadística no paramétrica es una rama de la estadística que estudia las pruebas y modelos estadísticos cuya distribución subyacente no se ajusta a los llamados criterios paramétricos. Su distribución no puede ser definida a priori, pues son los datos observados los que la determinan. La utilización de estos métodos se hace recomendable cuando no se puede asumir que los datos se ajusten a una distribución conocida, cuando el nivel de medida empleado no sea, como mínimo, de intervalo.

En ese apartado vamos a centrarnos en demostrar que existe una clara diferenciación entre los pacientes con Alzheimer y los sujetos sin la patología. Para ello vamos a utilizar tres pruebas no paramétricas para determinar si se cumple el supuesto de que hay diferencia entre los sujetos con la patología y sin la patología [140].

8.3.1.1 Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

Cuando se trata de variables medibles, al menos pertenecientes a una escala ordinal y que puedan suponerse poblaciones continuas, la prueba no paramétrica más potente es la de Wilcoxon.

La hipótesis nula del contraste postula que las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución de probabilidad. Por el contrario, la hipótesis alternativa establece que hay diferencias respecto a la tendencia central de las poblaciones.

El contraste se basa en el comportamiento de las diferencias entre las puntuaciones de los elementos de cada par asociado, teniendo en cuenta no sólo el signo, sino también la magnitud de la diferencia.

Compara si las diferencias entre pares de datos siguen una distribución simétrica entorno a un valor. Si las dos muestras proceden de la misma población, es de esperar que las diferencias entre cada par de observaciones se distribuyan de forma simétrica entorno al cero. Además, trabaja sobre rangos de orden, es decir, utiliza las posiciones que ocupan los datos una vez ordenados.

En nuestro caso el comando en Stata para la realización de dicho estudio no paramétrico es el siguiente:

ranksum MediaHabla if Grado!=2, by(Grado)

Vamos a exponer en tablas las comparaciones que se han realizado de todas y cada una de las variables, y los resultados obtenidos.

Hay que mencionar que para que el resultado sea aceptado y se rechace la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las variables de estudio se ha de cumplir que la probabilidad de z sea menor del 0.05%, o que el error esté por debajo del 95%.

Tabla 8.3: Resultados de la prueba de Wilcoxon

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad
z	7,194	-2,931	3,405	-5,881	5,047	-8,554	-7,764	-7,697	-7,632	0	-6,487
Prob z	0	0,0034	0,0007	0	0	0	0	0	0	0,6956	0

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1	Grado 0 /1
z	6,153	-3,101	2,633	-5,873	4,556	-8,011	-7,464	-7,098	-7,288	-8,889	-6,499
Prob z	0	0,0019	0,0085	0	0	0	0	0	0	0,3738	0

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2	Grado 0 /2
z	5,205	-1,100	2,945	-2,809	3,242	-4,997	-4,204	-4,687	-4,219	0,670	-3,063
Prob z	0	0,2714	0,0032	0,005	0,0012	0	0	0	0	0,5029	0,0022

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2
z	0,636	1,172	1,009	1,412	0,03	1,041	1,011	0,932	0,722	1,116	1,701
Prob z	0,5248	0,2413	0,3131	0,158	0,9758	0,2977	0,312	0,3514	0,4702	0,2645	0,089

En este caso se han puesto las celdas de color verde cuando la hipótesis nula no se cumpla, y por tanto haya una clara diferencia entre las poblaciones de estudio, y en rojo aquellas en las que no existe diferencia.

En la mayoría de los estudios que relacionan pacientes con Alzheimer y pacientes sin la patología queda demostrado que hay una clara diferencia, por lo que la hipótesis inicial de que hay una diferencia significativa entre las poblaciones queda demostrada.

Por otra parte, si nos fijamos en el apartado en el que se comparan las poblaciones correspondientes con los Grados 1 y 2 a los que pertenecen los pacientes con Alzheimer podemos ver que se cumple la hipótesis nula de que no hay diferencia, resultado que es esperado.

Además, si observamos que la columna relacionada con el tiempo de habla total asociado a cada muestra, vemos como se cumple la hipótesis nula, lo cual no es coherente con el supuesto inicial de que hay una diferencia en los tiempos de habla de los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología.

Esto se explica debido a que la base de datos usada tiene un mayor número de muestras cortas de aproximadamente 20 segundos, y muy pocas muestras que tienen una duración mayor, por lo que los tiempos hablados suelen ser en esas grabaciones cortas mucho más significativos que en las grabaciones más extensas debido a su menor número en el estudio. Y, por ende, suelen tener una duración similar. Por ello, en el estudio paramétrico que se explica después se agrupan las muestras asociadas a cada individuo, para que el estudio sea lo más discriminativo posible [141].

8.3.1.2 Prueba de Kruskal-Wallis

En estadística, la prueba de Kruskal-Wallis (de William Kruskal y W. Allen Wallis) es un método no paramétrico para probar si un grupo de datos proviene de reemplazados por categorías.

Este contraste permite decidir si puede aceptarse la hipótesis de que k muestras independientes proceden de la misma población o de poblaciones idénticas con la

misma mediana. El único supuesto necesario es que las distribuciones subyacentes de las variables sean continuas y que éstas hayan sido medidas por lo menos en una escala ordinal.

Sean n_1, n_2, \dots, n_k los tamaños de cada una de las muestras y n el total de observaciones. Para el cálculo del estadístico de prueba se ordenan las n observaciones de menor a mayor y se les asignan rangos desde 1 hasta n . A continuación, se obtiene la suma de los rangos correspondientes a los elementos de cada muestra, R_j y se halla el rango promedio. Si la hipótesis nula es cierta, es de esperar que el rango promedio sea aproximadamente igual para las k muestras; cuando dichos promedios sean muy diferentes es un indicio de que la hipótesis nula es falsa.

En nuestro caso el comando en Stata para la realización de dicho estudio no paramétrico es el siguiente:

kwallis MediaHabla if Grado!=2, by(Grado)

Vamos a exponer en tablas las comparaciones que se han realizado de todas y cada una de las variables, y los resultados obtenidos.

Hay que mencionar que para que el resultado sea aceptado y se rechace la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las variables de estudio se ha de cumplir que la probabilidad asociada al Chi cuadrado sea menor del 0.05%, o que el error esté por debajo del 95%. Y además ha de cumplir que el valor del Chi cuadrado sea mayor de 1.

Tabla 8.4: Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado
Chi-squared	52,186	9,831	12,556	36,488	25,473	73,944	61,432	59,669	59,020	1,538	44,669
Probability	0,0001	0,0073	0,0019	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,4635	0,0001
Chi-squared with ties	52,187	9,832	12,556	36,491	25,475	73,944	61,441	59,67	59,027	1,538	44,672
Probability	0,0001	0,0073	0,0019	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,4635	0,0001

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1
Chi-squared	37,862	9,618	6,931	34,491	20,756	64,172	55,701	50,384	53,105	0,791	42,228
Probability	0,0001	0,0019	0,0085	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,3738	0,0001
Chi-squared with ties	37,862	9,619	6,931	34,496	20,757	64,172	55,712	50,385	53,113	0,791	42,231
Probability	0,0001	0,0019	0,0085	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,3738	0,0001

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2
Chi-squared	27,094	1,209	8,672	7,886	10,51	24,969	17,671	21,693	17,794	0,449	9,381
Probability	0,0001	0,2715	0,0032	0,005	0,0012	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,5029	0,0022
Chi-squared with ties	27,095	1,209	8,672	7,888	10,512	24,97	17,678	21,964	17,799	0,449	9,383
Probability	0,0001	0,2714	0,0032	0,005	0,0012	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,5029	0,0022

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2
Chi-squared	0,404	1,373	1,017	1,993	0,001	1,084	1,022	0,868	0,522	1,245	2,892
Probability	0,5248	0,2413	0,3131	0,158	0,9761	0,2977	0,312	0,3514	0,4702	0,2645	0,089
Chi-squared with ties	0,404	1,373	1,017	1,993	0,001	1,084	1,022	0,868	0,522	1,245	2,892
Probability	0,5248	0,2413	0,3131	0,158	0,9761	0,2977	0,312	0,3514	0,4702	0,2645	0,089

En este caso se han puesto las celdas de color verde cuando la hipótesis nula no se cumpla, y por tanto haya una clara diferencia entre las poblaciones de estudio, y en rojo aquellas en las que no existe diferencia.

En la mayoría de los estudios que relacionan pacientes con Alzheimer y pacientes sin la patología queda demostrado que hay una clara diferencia, por lo que la hipótesis inicial de que hay una diferencia significativa entre las poblaciones queda demostrada.

Por otra parte, si nos fijamos en el apartado en el que se comparan las poblaciones correspondientes con los Grados 1 y 2 a los que pertenecen los pacientes con Alzheimer podemos ver que se cumple la hipótesis nula de que no hay diferencia, resultado que es esperado.

Además, si observamos que la columna relacionada con el tiempo de habla total asociado a cada muestra, vemos como se cumple la hipótesis nula, lo cual no es coherente con el supuesto inicial de que hay una diferencia en los tiempos de habla de los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología.

Este suceso tiene una idéntica explicación al anterior, por lo que aceptamos la diferencia, y corregiremos lo observado en el estudio no paramétrico [142].

8.3.1.3 Prueba de la mediana

La prueba de la mediana es una prueba no paramétrica que podemos considerar un caso especial de la prueba de chi-cuadrado, pues se basa en esta última. Su objetivo es comparar las medianas de dos muestras y determinar si pertenecen a la misma población o no.

Para ello, se calcula la mediana de todos los datos conjuntamente. Después, se divide cada muestra en dos subgrupos: uno para aquellos datos que se sitúen por encima de la mediana y otro para los que se sitúen por debajo. La prueba de chi-cuadrado determinará si las frecuencias observadas en cada grupo difieren de las esperadas con respecto a una distribución de frecuencias que combine ambas muestras.

Esta prueba está especialmente indicada cuando los datos sean extremos o estén sesgados.

En estadística se llama sesgo de un estimador a la diferencia entre su esperanza matemática y el valor numérico del parámetro que estima. Un estimador cuyo sesgo es nulo se llama insesgado o centrado. Esto quiere decir que los datos están condicionados por el entrevistador, ya que puede tender a hacer una recopilación de datos dependiente de alguna preferencia propia.

En nuestro caso el comando en Stata para la realización de dicho estudio no paramétrico es el siguiente:

median MediaHabla if Grado!=2, by(Grado) medianties(below)

Vamos a exponer en tablas las comparaciones que se han realizado de todas y cada una de las variables, y los resultados obtenidos.

Hay que mencionar que para que el resultado sea aceptado y se rechace la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las variables de estudio se ha de cumplir que la probabilidad asociada al Chi cuadrado de Pearson sea menor del 0.05%, o que el error esté por debajo del 95%. Y además ha de cumplir que el valor del Chi cuadrado sea mayor de 1.

Tabla 8.5: Resultados de la prueba de la mediana

Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad	Enfermedad
Pearson chi2(1)	39,7681	6,1377	9,942	22,3696	18,3116	60,1276	39,7681	48,1866	39,7681	0,0507	36,9783
Probability	0	0,013	0,002	0	0	0	0	0	0	0,822	0
Continuity corrected Pearson chi2(1)	38,3605	5,5924	9,2446	21,317	17,3605	58,3938	38,3605	47,1866	38,3605	0,0127	35,6214
Probability	0	0,018	0,002	0	0	0	0	0	0	0,91	0
Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado
Pearson chi2(1)	40,4284	8,1084	10,7024	22,7894	18,9502	60,1778	40,871	48,8164	40,2273	0,0564	37,8609
Probability	0	0,017	0,005	0	0	0	0	0	0	0,972	0
Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1	Grado 0/1
Pearson chi2(1)	23,4527	7,1734	5,479	19,669	16,7887	42,6351	35,2918	41,5071	29,5804	0	38,3365
Probability	0	0,007	0,019	0	0	0	0	0	0	0,996	0
Continuity corrected Pearson chi2(1)	22,2528	6,517	4,9074	18,5718	15,7762	41,0121	33,8167	39,906	28,2313	0,0146	36,7984
Probability	0	0,011	0,027	0	0	0	0	0	0	0,904	0
Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2	Grado 0/2
Pearson chi2(1)	15,5287	0,801	4,9002	3,7295	4,9002	22,0373	13,3824	16,5393	13,3824	0,0061	6,8748
Probability	0	0,371	0,027	0,053	0,027	0	0	0	0	0,938	0,009
Continuity corrected Pearson chi2(1)	14,1975	0,5217	4,1654	3,0922	4,1654	20,4457	12,1486	15,1643	12,1486	0,0089	5,999
Probability	0	0,47	0,041	0,079	0,041	0	0	0	0	0,925	0,014
Variables	MediaHabla	MediaSilencio	VarHabla	VarSilencio	RelHabSil	SKWHabla	SKWSilencio	KRTHabla	KRTSilencio	Thabla	Tsilencio
Comparación	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2	Grado 1/2
Pearson chi2(1)	0,0347	0,6737	0,0347	0,3123	0,3123	0,8675	2,8107	0,8675	2,8107	0,0347	4,1986
Probability	0,852	0,412	0,852	0,576	0,576	0,352	0,094	0,352	0,094	0,852	0,04
Continuity corrected Pearson chi2(1)	0	0,04026	0	0,1388	0,1388	0,5552	2,2208	0,5552	2,2208	0	3,47
Probability	1	0,526	1	0,709	0,709	0,456	0,136	0,456	0,136	1	0,062

En este caso se han puesto las celdas de color verde cuando la hipótesis nula no se cumpla, y por tanto haya una clara diferencia entre las poblaciones de estudio, y en rojo aquellas en las que no existe diferencia.

En la mayoría de los estudios que relacionan pacientes con Alzheimer y pacientes sin la patología queda demostrado que hay una clara diferencia, por lo que la hipótesis inicial de que hay una diferencia significativa entre las poblaciones queda demostrada.

Por otra parte, si nos fijamos en el apartado en el que se comparan las poblaciones correspondientes con los Grados 1 y 2 a los que pertenecen los pacientes con Alzheimer podemos ver que se cumple la hipótesis nula de que no hay diferencia, resultado que es esperado.

Además, si observamos que la columna relacionada con el tiempo de habla total asociado a cada muestra, vemos como se cumple la hipótesis nula, lo cual no es coherente con el supuesto inicial de que hay una diferencia en los tiempos de habla de los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología.

Este suceso tiene una idéntica explicación al anterior, por lo que aceptamos la diferencia, y corregiremos lo observado en el estudio no paramétrico [143].

8.3.2 Estudio paramétrico

En este apartado se va a realizar el estudio paramétrico de las muestras, y para ello hay que demostrar que es realizable dicho estudio. Esto quiere decir que en primer lugar hay que demostrar normalidad en las variables a estudiar. O al menos en los residuos de dicha variable.

En este caso vamos a centrarnos en el estudio estadístico que permita no solo afirmar que hay diferencia entre los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología, si no también que permita cuantificar cuanta es la diferencia entre ambas poblaciones.

Usaremos dos variables nuevas representadas en la tabla 8.6:

Tabla 8.6: Variables nuevas en el estudio estadístico

$$\text{Tasa_habla} = \text{Thabla}/\text{Ttotal}$$

$$\text{Tasa_silencio} = \text{Tsilencio}/\text{Ttotal}$$

Esto nos permitirá hacer un contraste del porcentaje de tiempo hablado o de silencio respecto del total.

Como se indicó anteriormente para poder realizar el estudio paramétrico es necesario demostrar que la variable de estudio es normal, o al menos, que los residuos asociados a dicha variable son normales.

Para ello vamos a explicar que es una distribución normal, y que condiciones se deben cumplir para que una variable tenga una distribución normal, así como las consecuencias de los residuos en una regresión lineal.

Distribución Normal

La distribución de probabilidad denominada distribución normal es la más importante dentro de las distribuciones estadísticas.

La distribución normal también se denomina campana de Gauss, pues al representar su función de probabilidad, esta tiene forma de campana.

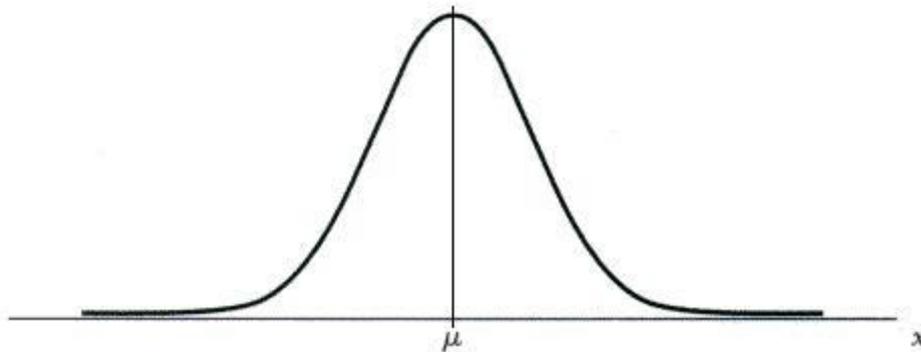


Figura 8.5: Ejemplo de campana de Gauss

Multitud de variables aleatorias continuas, siguen una distribución normal o aproximadamente normal. Una de las características más importantes de esta distribución, es que múltiples distribuciones de probabilidad, tanto discretas como continuas se pueden aproximar a una distribución normal bajo ciertas condiciones.

Dichas condiciones son las siguientes:

- La curva de la distribución normal tiene forma de campana, y un solo pico en el centro de la distribución. De esta manera, la media aritmética y la mediana son iguales y se localizan en el pico. Teniendo como consecuencia que tanto a derecha como a izquierda del punto central se encuentra la mitad del área total de la campana.
- La distribución de probabilidad normal es simétrica por tanto respecto a su media, debido a que se encuentra en el punto máximo de la campana.

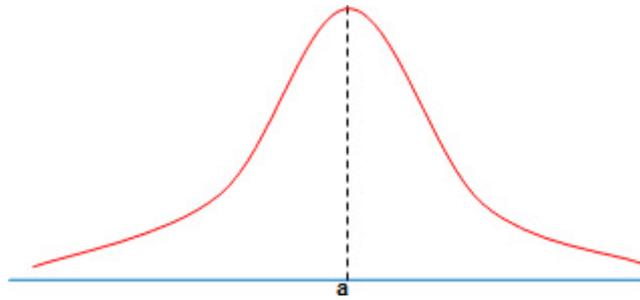


Figura 8.6: Distribución de probabilidad normal

- La campana tiene como característica, que, a partir del punto máximo, conforme se alejan los valores de dicho valor, la gráfica tiene un decrecimiento lento, y además es asintótica, por lo que los valores se acercan a cero a la vez que se alejan del punto de máximo valor de la campana, pero no llegan a 0.

Tras explicar las características principales de una distribución normal hay que recalcar que no solo existe una única distribución normal, ya que cada una de las distribuciones puede tener una media distinta, y por tanto el número de distribuciones normales existentes es el mismo que el de aquellas distribuciones con una media distinta.

Para ubicar todas las distribuciones normales en una sola, se utiliza una sola distribución normal, y se le llama estándar, y tiene como característica que su media es 0 y su desviación estándar es 1, de forma que todas las demás distribuciones normales pueden convertirse en una distribución normal estándar, restando la media de cada observación y dividiendo por la desviación estándar [144].

Regresión lineal

El análisis de regresión lineal es una técnica estadística utilizada para estudiar la relación entre variables. Se adapta a una amplia variedad de situaciones.

Tanto en el caso de dos variables como en el de más variables (Caso que estudiaremos posteriormente), el análisis de regresión lineal puede utilizarse para cuantificar la relación entre una variable llamada dependiente (en nuestro caso

tasa_habla o tasa_silencio), y una o más variables llamadas independientes o predictoras.

Una forma de determinar si existe o no dependencia entre variables, y de cuantificarla en el caso de que exista, es gráficamente, representando los pares de valores observados. A dicho gráfico se le llama nube de puntos o diagrama de dispersión.

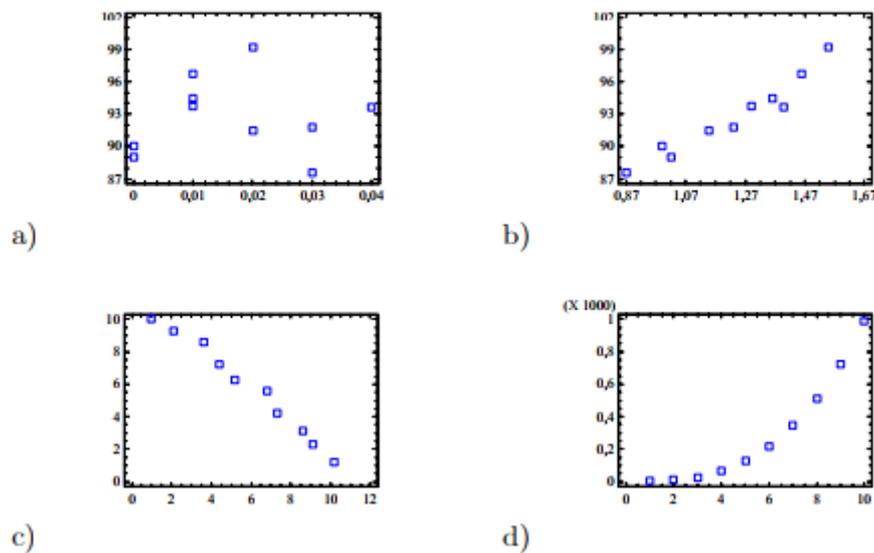


Figura 8.7: Ejemplo de diagramas de dispersión

En la figura 8.7 se pueden observar distintos tipos de diagramas de dispersión.

El modelo a, representa el caso en el que no hay relación entre las variables.

El modelo b, representa el caso en el que hay relación lineal positiva.

El modelo c, representa el caso en el que hay relación lineal negativa.

El modelo d, representa el caso en el que existe una fuerte relación, pero no es lineal.

La estructura del modelo de regresión lineal es la siguiente:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + e \quad \text{[Ec. 8.4]}$$

Esta expresión admite que todos los factores o causas que influyen en la variable independiente pueden dividirse en dos grupos. El primero contiene una variable explicativa, y el segundo incluye un conjunto de factores no controlados que englobaremos bajo el nombre de perturbación o error aleatorio, ϵ , que provoca que la dependencia entre las variables dependiente e independiente no sea perfecta, si no que esté sujeta a incertidumbre.

Lo que se desea en un modelo de regresión es que estos errores aleatorios sean de media cero para cualquier valor de C . Esto permite que la varianza de los errores sea constante, que la distribución de dichos errores sea normal, y que los errores sean independientes unos de otros [145].

Residuos en una regresión lineal

Una vez calculado el error asociado a la regresión lineal podemos verificar si se cumplen las hipótesis estructurales del modelo de regresión lineal. Las estimaciones del error se conocen como los residuos, y la forma de saber si se verifican las suposiciones básicas es haciendo un análisis de los residuos.

Para ello hay que verificar si los residuos siguen una distribución normal.

Para comprobar si los residuos siguen una distribución normal existen dos métodos, el primero, mediante una gráfica en la que se representen los residuos, debajo de una curva de distribución normal, con el objetivo de ver si existe similitud entre las dos gráficas. Y, en segundo lugar, mediante los contrastes de hipótesis de bondad de ajuste, que permiten valorar numéricamente la normalidad.

En el estudio que se presenta a continuación se ha hecho el estudio de ambas formas para una mayor precisión de los resultados.

Si se cumple que los residuos siguen una distribución normal, se puede establecer que la regresión hecha es correcta y que por tanto la variable de estudio cumple la hipótesis de que sus residuos siguen una distribución normal [146-147].

8.3.2.1 Muestras agrupadas por individuo

Como se comentó anteriormente se va a hacer un análisis paramétrico de las variables **tasa_habla** y **tasa_silencio** con el objetivo de comprobar si existe una clara diferencia entre los sujetos que padecen Alzheimer, y los sujetos que no padecen la patología.

En esta base de datos se usa el entrevistador automático Prognosis, y el entrevistador humano en conjunto para el estudio estadístico.

En este caso se va a estudiar la base de datos que comprende a todos los individuos, diferenciados por un identificador. Esto es debido principalmente a lo mencionado en el estudio no paramétrico, en el que las muestras asociadas a un mismo individuo contribuían de forma independiente al estudio, y, por tanto, generando un tiempo de habla en múltiples ocasiones, similar. Para ello hemos agrupado las muestras por individuos, con el objetivo de que al estudio contribuya cada individuo con el tiempo total hablado y el tiempo total de silencio, haciendo más preciso el estudio, y por tanto de manera que se asemeje a la realidad.

En segundo lugar, tras comprobar en el estudio no paramétrico que existe una clara diferencia entre las dos poblaciones de estudio, es necesario cuantificar la diferencia existente, y para ello vamos a realizar una regresión lineal, y posteriormente, para comprobar que la regresión es correcta, vamos a realizar el estudio de los residuos asociados a dicha regresión.

En primer lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_habla**.

```

. reg tasa_habla SExo AñoNacimiEnto i.Grado

```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	69
Model	.094261819	4	.023565455	F(4, 64)	=	6.72
Residual	.224596365	64	.003509318	Prob > F	=	0.0001
Total	.318858184	68	.004689091	R-squared	=	0.2956
				Adj R-squared	=	0.2516
				Root MSE	=	.05924

tasa_habla	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
SExo	-.0414723	.0149385	-2.78	0.007	-.0713153 -.0116293
AñoNacimiEnto	.0014998	.0010436	1.44	0.156	-.0005849 .0035845
Grado					
1	-.0436491	.0186526	-2.34	0.022	-.0809119 -.0063863
2	-.1296946	.0453396	-2.86	0.006	-.2202707 -.0391184
_cons	-2.00446	2.031272	-0.99	0.327	-6.062392 2.053473

Figura 8.8: Resultados de Stata

El programa Stata muestra como resultado la tabla que se presenta arriba.

De todos los parámetros que se muestran, nos vamos a centrar en la tabla de abajo, y concretamente en las columnas en las que se aprecian las variables de estudio, así como los coeficientes, en los que como resultado se encuentran las diferencias entre las variables de estudio, y, por último, en la columna de $P > |t|$, que nos permite observar si la diferencia es aceptable y por tanto válida.

En primer lugar, vamos a explicar las variables de estudio.

Las variables de estudio son Sexo, AñoNacimiento y Grado.

Se han usado estas variables para cuantificar, en primer lugar, si hay diferencia en el tiempo de habla de mujeres frente al de hombres, posteriormente se ha usado la variable AñoNacimiento, para ver si hay diferencia según el año en el que nacieron los sujetos de estudio, y en tercer lugar, lo más importante, hacer una diferenciación entre los sujetos que no padecen la patología, los sujetos con Alzheimer leve, y los sujetos con Alzheimer moderado.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando el entrevistador humano y el automático:

- **Los hombres hablan un 4% menos que las mujeres.**
- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve hablan un 4% menos que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado hablan un 13% menos que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea válida, ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05. Por ello, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han insertado en la tabla, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

Para ello como se mencionó anteriormente se va a hacer un abordaje doble, en primer lugar, mediante una gráfica de los residuos bajo una gráfica de una distribución normal, y en segundo lugar se va a estudiar numéricamente la normalidad de los residuos.

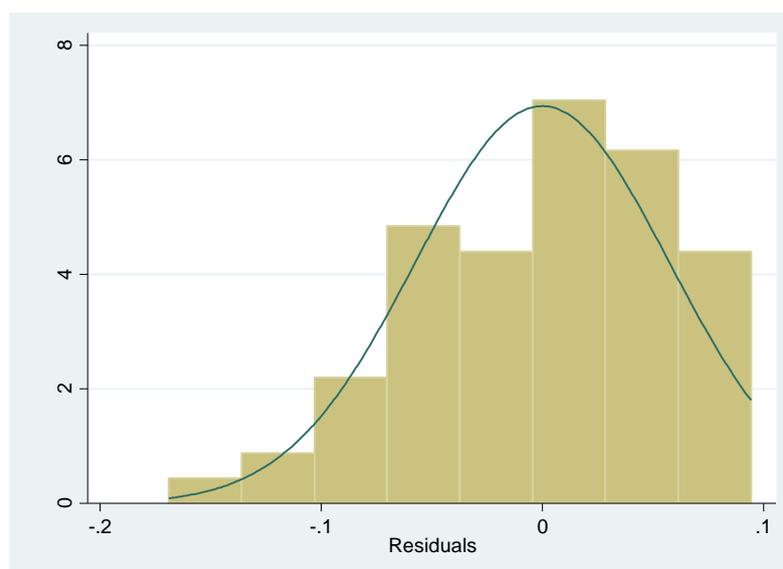


Figura 8.9: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

Estos test son los siguientes:

Tabla 8.7: Test para el estudio de la normalidad

Sktest
Swilk
Sfrancia

```

. sktest residuos

                Skewness/Kurtosis tests for Normality
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
Variable |         Obs   Pr(Skewness)   Pr(Kurtosis)   adj   joint   Prob>chi2
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
residuos |          69     0.0499         0.7798         4.09     0.1294

. histogram residuo, normal
(bin=8, start=-.16890579, width=.03291314)

. swilk residuos

                Shapiro-Wilk W test for normal data
-----+-----+-----+-----+-----+-----+
Variable |         Obs         W         V         z         Prob>z
-----+-----+-----+-----+-----+-----+
residuos |          69     0.97055         1.792         1.267         0.10250

. sfrancia residuos

                Shapiro-Francia W' test for normal data
-----+-----+-----+-----+-----+-----+
Variable |         Obs         W'         V'         z         Prob>z
-----+-----+-----+-----+-----+-----+
residuos |          69     0.97273         1.835         1.171         0.12082
    
```

Figura 8.10: Tabla de estudio de normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

En segundo lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_silencio**.

```
. reg tasa_silencio SExo AñoNacimiEnto i.Grado
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	69
Model	.094844113	4	.023711028	F(4, 64)	=	6.83
Residual	.22225825	64	.003472785	Prob > F	=	0.0001
				R-squared	=	0.2991
				Adj R-squared	=	0.2553
Total	.317102363	68	.00466327	Root MSE	=	.05893

tasa_silencio	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
SExo	.0412582	.0148605	2.78	0.007	.0115709 .0709454
AñoNacimiEnto	-.0015685	.0010381	-1.51	0.136	-.0036424 .0005054
Grado					
1	.0428979	.0185552	2.31	0.024	.0058295 .0799662
2	.1292433	.0451029	2.87	0.006	.0391398 .2193468
_cons	3.13887	2.020671	1.55	0.125	-.8978853 7.175625

Figura 8.11: Resultados de Stata

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando el entrevistador automático y el humano:

- Los hombres tienen un 4% más de tiempo de silencio que las mujeres.
- El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.
- Según el grado:
 - Los sujetos con Alzheimer leve tienen un 4% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.
 - Los sujetos con Alzheimer moderado tienen un 13% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P>|t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P>|t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han puesto, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

Para ello, igual que antes vamos a estudiar los residuos desde dos perspectivas diferentes, en primer lugar, mediante una gráfica de los residuos bajo una gráfica de una distribución normal, y en segundo lugar se va a estudiar numéricamente la normalidad de los residuos.

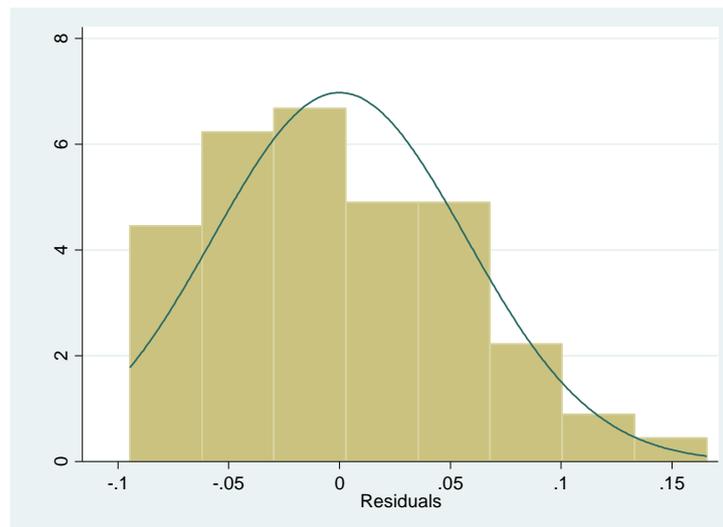


Figura 8.12: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

```
. sktest residuos
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
residuos	69	0.0612	0.8428	3.69	0.1576

```
. swilk residuos
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
residuos	69	0.97185	1.712	1.169	0.12127

```
. sfrancia residuos
```

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
residuos	69	0.97426	1.732	1.060	0.14460

Figura 8.13: Tabla de estudio de normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

8.3.2.2 Muestras de hombres

Al igual que antes, se va a hacer un análisis paramétrico de las variables **tasa_habla** y **tasa_silencio**, con el objetivo de comprobar si existe una clara diferencia entre los sujetos que padecen Alzheimer, y los sujetos que no padecen la patología.

En este caso se va a estudiar la base de datos perteneciente a los hombres, con el objetivo de comprobar si el efecto del Alzheimer en el habla de los hombres es significativo o no.

Al igual que en el caso anterior, en este caso se usan las muestras tomadas por el entrevistador automático y el entrevistador humano juntas para el estudio estadístico.

En primer lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_habla**.

La tabla que muestra Stata, tiene el mismo aspecto que las mostradas anteriormente, pero para agilizar la explicación del estudio, hablaremos de los resultados directamente.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando el entrevistador automático y el entrevistador humano:

- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve hablan un 6% menos que los sujetos sin la patología.**

Hay que mencionar que no aparecen los sujetos con Alzheimer moderado en la regresión debido a que el número de muestras existentes en la base de datos de los hombres no es suficiente para hacer una comparación válida.

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han puesto, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

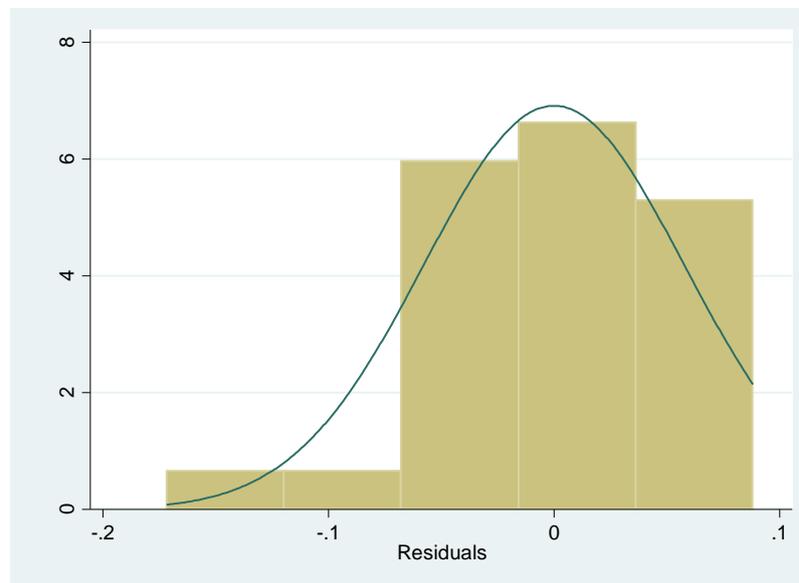


Figura 8.14: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

```
. sktest residuo
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
residuo	29	0.0390	0.1514	5.91	0.0522

```
. swilk residuo
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
residuo	29	0.93941	1.878	1.300	0.09674

```
. sfrancia residuo
```

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
residuo	29	0.93473	2.245	1.478	0.06966

Figura 8.15: Tabla de estudio de normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

En segundo lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_silencio**.

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando ambos entrevistadores en conjunto:

- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve tienen un 6% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**

Al igual que antes, los sujetos con Alzheimer moderado no son mostrados debido a que el número de muestras existentes en la base de datos de los hombres no es suficiente para hacer una comparación válida.

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han puesto, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

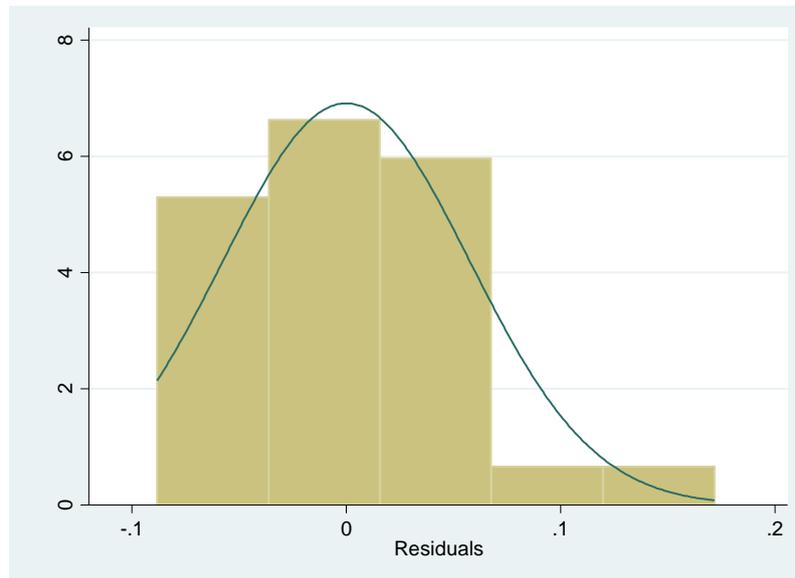


Figura 8.16: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

```
. sktest residuo
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
residuo	29	0.0390	0.1514	5.91	0.0522

```
. swilk residuo
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
residuo	29	0.93941	1.878	1.300	0.09674

```
. sfrancia residuo
```

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
residuo	29	0.93473	2.245	1.478	0.06966

Figura 8.17: Tabla de estudio de normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

8.3.2.3 Muestras de mujeres

Al igual que antes, se va a hacer un análisis paramétrico de las variables **tasa_habla** y **tasa_silencio**, con el objetivo de comprobar si existe una clara diferencia entre los sujetos que padecen Alzheimer, y los sujetos que no padecen la patología.

En este caso, al igual que en los anteriores se usará la base de datos generada por el entrevistador humano y el entrevistador automático para el estudio estadístico.

En este caso se va a estudiar la base de datos perteneciente a las mujeres, con el objetivo de comprobar si el efecto del Alzheimer en el habla de las mujeres es significativo o no.

En primer lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_habla**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando ambos entrevistadores:

- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve hablan un 3.8% menos que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado hablan un 13.6% menos que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han puesto, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

Para ello como se mencionó anteriormente se va a hacer un abordaje doble, en primer lugar, mediante una gráfica de los residuos bajo una gráfica de una distribución normal, y en segundo lugar se va a estudiar numéricamente la normalidad de los residuos.

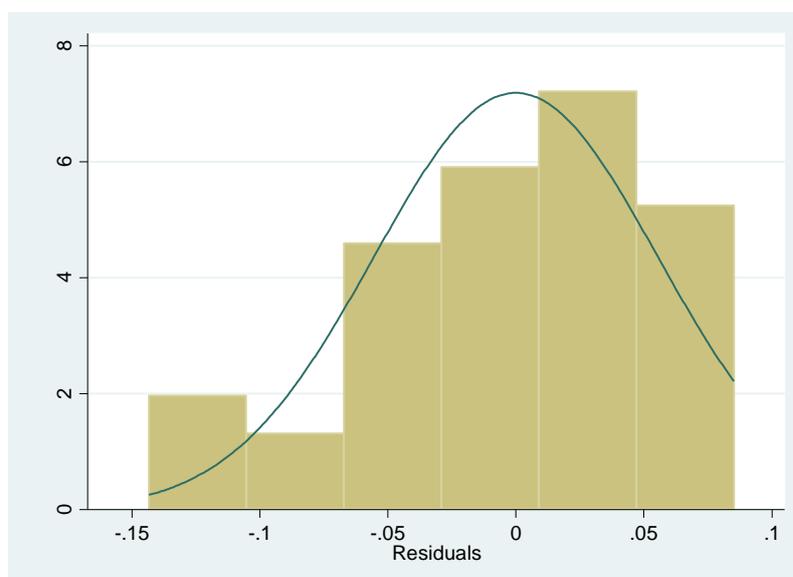


Figura 8.18: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

```
. sktest residuo
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
residuo	40	0.0867	0.7642	3.25	0.1973

```
. swilk residuo
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
residuo	40	0.96146	1.523	0.886	0.18782

```
. sfrancia residuo
```

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
residuo	40	0.96564	1.506	0.763	0.22273

Figura 8.19: Tabla estudio de normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

En segundo lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_silencio**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando ambos entrevistadores:

- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve tienen un 3.8% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado tienen un 13.6% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos. Esto es debido a que en la base de datos hay sujetos con Alzheimer que no recordaban su edad o año de nacimiento, y por tanto esos valores no se han puesto, y no se han incluido en la regresión.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

Estudio de los residuos

Tras la realización de la regresión, es necesario verificar que dicha regresión es correcta, y para ello vamos a estudiar los residuos.

Para ello, igual que antes vamos a estudiar los residuos desde dos perspectivas diferentes, en primer lugar, mediante una gráfica de los residuos bajo una gráfica de una distribución normal, y en segundo lugar se va a estudiar numéricamente la normalidad de los residuos.

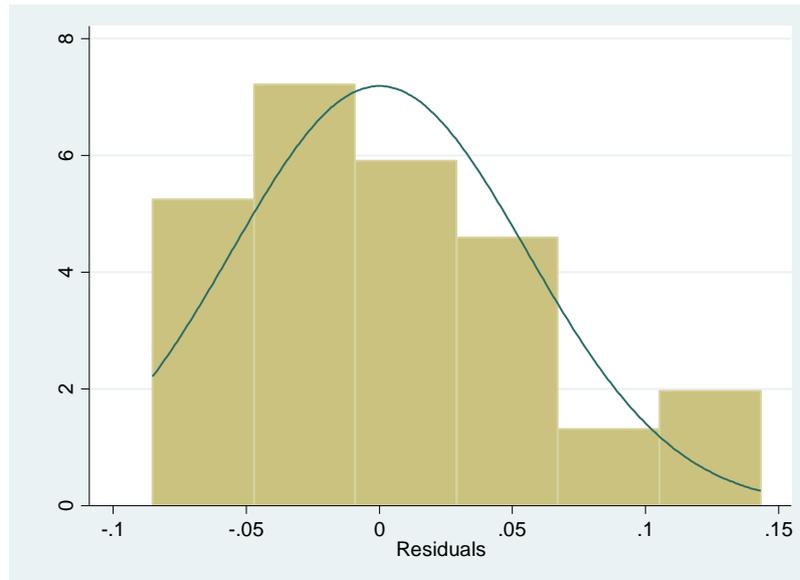


Figura 8.20: Gráfica de los residuos bajo una curva de distribución normal

Como se observa en la gráfica, la distribución de los residuos parece seguir una distribución normal, pero vamos a demostrarlo numéricamente.

Para ello utilizaremos los test disponibles en Stata, que permiten comprobar si la distribución estudiada es normal.

```
. sktest residuo
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	Prob>chi2
residuo	40	0.0867	0.7642	3.25	0.1973

```
. swilk residuo
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
residuo	40	0.96146	1.523	0.886	0.18782

```
. sfrancia residuo
```

Shapiro-Francia W' test for normal data					
Variable	Obs	W'	V'	z	Prob>z
residuo	40	0.96564	1.506	0.763	0.22273

Figura 8.21: Tabla estudio normalidad

Observando la columna del final, en todos los casos tanto la probabilidad del chi cuadrado como la de la probabilidad de z ha de ser mayor que 0.05, para poder aceptar normalidad en los residuos.

Por tanto, podemos asumir la normalidad de los residuos, y por tanto la regresión efectuada es correcta, así como sus resultados.

8.3.2.4 Muestras Entrevistador Humano

De aquí en adelante, y por tener un número suficientemente grande de muestras vamos a suponer normalidad, que además ha sido demostrada en el resto de casos anteriores.

En este caso se va a estudiar la base de datos que comprende las muestras efectuadas por el entrevistador humano, con el objetivo de hacer una comparación entre el entrevistador humano y el entrevistador automático.

En primer lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_habla**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando sólo el entrevistador humano:

- **Los hombres hablan un 4.3% menos que las mujeres.**
- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve hablan un 2% menos que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado hablan un 19% menos que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

En segundo lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_silencio**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando sólo el entrevistador humano:

- **Los hombres tienen un 4% más de tiempo de silencio que las mujeres.**
- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve tienen un 2% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado tienen un 19% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

8.3.2.5 Muestras Entrevistador automático

En este caso se va a estudiar la base de datos que comprende las muestras efectuadas por el entrevistador automático, con el objetivo de hacer una comparación entre el entrevistador humano y el entrevistador automático.

En primer lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_habla**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando sólo el entrevistador automático:

- **Los hombres hablan un 2% menos que las mujeres.**
- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve hablan un 8% menos que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado hablan un 10% menos que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

En segundo lugar, vamos a estudiar la variable **tasa_silencio**.

Explicación de los resultados

Según la columna de los coeficientes las diferencias entre las variables son las siguientes usando sólo el entrevistador automático:

- **Los hombres tienen un 2% más de tiempo de silencio que las mujeres.**
- **El año de nacimiento no es una variable diferenciadora.**
- **Según el grado:**
 - **Los sujetos con Alzheimer leve tienen un 9% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**
 - **Los sujetos con Alzheimer moderado tienen un 10% más de tiempo de silencio que los sujetos sin la patología.**

Tras la observación de la columna de los coeficientes hay que observar la columna de la probabilidad de $P > |t|$.

De esta columna, y teniendo en cuenta que para que la hipótesis, y por tanto la regresión sea adecuada ha de cumplir que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05, deducimos que la variable AñoNacimiento no establece una diferenciación válida entre los sujetos.

Por otro lado, el resto de variables cumplen el supuesto de que $P > |t|$ ha de ser menor de 0.05 y por tanto los resultados extraídos de ello son los arriba mencionados.

ESTUDIO AROUSAL EMOCIONAL

9.1 Introducción

En la fase inicial del estudio de la enfermedad del Alzheimer, los investigadores se centraban en el estudio del deterioro cognitivo, y en especial en el relacionado con el deterioro de la memoria, asociado a los cambios en las estructuras temporales mesiales izquierdas, como síntoma predominante durante las primeras fases de la enfermedad. Actualmente se está empezando a dar una clara importancia a las fases iniciales del Alzheimer, con el objetivo de identificar marcadores neurológicos y neuropsicológicos tempranos, capaces de ofrecer información que facilite el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. El interés por identificar marcadores preclínicos del Alzheimer está justificado por la ausencia de síntomas fiables y válidos que faciliten el diagnóstico temprano, antes de la aparición de déficits irreversibles, para su correcto tratamiento y retraso de los síntomas [148-151].

Diversos estudios han demostrado que el estudio del lenguaje en pacientes con Alzheimer muestra características específicas años antes del diagnóstico confirmatorio [152].

Como hemos visto anteriormente el Alzheimer afecta a la capacidad cerebral, haciendo que se vea afectada la memoria y la autonomía de las personas que padecen la enfermedad.

Se ha estudiado también profusamente la prosodia del habla espontánea en pacientes con Alzheimer, dada su facilidad de evaluación y el mínimo malestar que produce en el paciente [153-154].

La mayoría de estos estudios se han centrado en la prosodia emocional comprensiva. Éstos han puesto de manifiesto que los sujetos con Alzheimer muestran alteraciones en la prosodia emocional comprensiva, déficits que se producen en las fases iniciales de la enfermedad, y que son más evidentes que los que se producen en otras capacidades lingüísticas, y, que se agravan conforme avanza la demencia. Otros estudios, por el contrario, no informan haber encontrado relación entre la enfermedad del Alzheimer y el reconocimiento de prosodia emocional. Es preciso señalar que las alteraciones en estados emocionales están presentes, aunque en menor medida, presentes en ancianos sin patología neurodegenerativa, en los que los procesos de identificación emocional, especialmente vocal, se ven afectados por la edad [155-159].

La importancia del estudio de la prosodia estriba en que ésta influye decisivamente en el sistema de comunicación. En el habla no solo percibimos la melodía, los cambios en la altura tonal, producida por las variaciones en la frecuencia de abertura y cierre de las cuerdas vocales, sino también el resultado de los cambios de ritmo, velocidad, entonación, pausas, intensidad y otros cambios espectrales, que se manifiestan mediante incrementos en la intensidad de las vocales y sus picos sonoros, que son percibidos por el oyente como variaciones melódicas, e interpretados subjetivamente como señales de carácter paralingüístico, esenciales para la comprensión e interpretación del enunciado, así como para señalar el estado afectivo y motivacional del hablante [160-161].

En este estudio se ha utilizado el lenguaje espontáneo como herramienta para hacer una discriminación entre sujetos con Alzheimer y sujetos sin la patología, usando la base temporal como parámetro discriminador. Es por ello que se va a realizar una interpretación de los resultados obtenidos basándose en estudios

realizados que tienen dos resultados diferentes, para además de afirmar que existe una razón discriminante entre los grupos de estudio, existe una relación con el habla arousal emocional.

9.2 Dos enfoques diferentes en la prosodia emocional

En las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer, algunas de las estructuras cerebrales más importantes asociadas con el procesamiento emocional están dañadas, como el hipocampo o la amígdala.

La mayoría de los estudios sistemáticos que han examinado el procesamiento emocional en el Alzheimer han llegado a la conclusión de que el reconocimiento emocional tanto de la cara como de la voz estaba alterado [162].

A pesar del deterioro en el reconocimiento emocional, los médicos clínicos fomentan el uso de expresiones faciales y prosodia para comunicarse con personas con la enfermedad del Alzheimer. La música, a través de la musicoterapia, también se usa en clínicas.

En los estudios relacionados con la prosodia, se usan oraciones de control, en las diferentes emociones, con el objetivo de caracterizar los parámetros pertinentes asociados a cada emoción, y con ello determinar si hay un deterioro emocional en los sujetos con Alzheimer frente a los sujetos sin la patología.

Vamos a citar dos estudios, en los que los resultados son diferentes, para posteriormente hacer una interpretación de los resultados obtenidos en nuestro estudio de parámetros temporales.

El primer estudio, estudia el reconocimiento de emociones faciales, emociones mediante la voz, y la música en la demencia de tipo Alzheimer [158].

En este estudio hay 7 participantes con Alzheimer y 16 sin la patología, todos mayores de 65 años.

El procedimiento en el que nos centraremos del estudio es en el de la prosodia.

Se hizo un estudio en base a sesenta oraciones con contenidos semánticos emocionales que evocaban las diferentes emociones.

Tras el estudio de todos los parámetros relacionados con la prosodia, los resultados fueron que los participantes con Alzheimer no diferían en la prosodia emocional a la hora de reconocer y de expresar emociones.

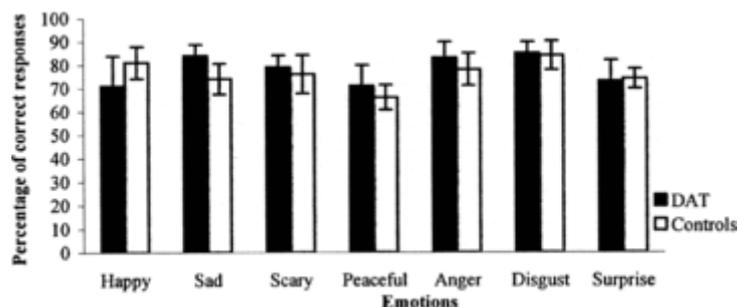


Figura 9.1: Resultados del análisis prosódico en el estudio [158]

Por otro lado, el segundo estudio, analiza los patrones de prosodia expresiva en pacientes con la enfermedad del Alzheimer [163].

En este estudio participaron 42 sujetos divididos en dos grupos, todos ellos mayores de 60 años.

	Grupo	
	EdA	Control
N	25	17
Hombres	16%	35%
Mujeres	84%	65%
Edad media (DT)	80,68 (5,79)	61,65 (4,58)
MMSE corregido media (DT)	14,6 (8,31)	29,17 (0,79)
Nivel de estudios		
Años de escolarización	7	12
Sin estudios	12%	0%
Estudios básicos	72%	29%
Secundaria	12%	24%
Universitarios	4%	35%

Figura 9.2: Datos de los participantes en el estudio [163]

El método de estudio consistía en leer una frase de un libro, en este caso <<En un lugar de La Mancha...>>. Todo ello se cuantificó usando el programa Praat, ya que es usado en el estudio de la prosodia lingüística con regularidad.

Los resultados muestran que las variables relacionadas con los patrones prosódicos, clarifican que el grupo de pacientes con Alzheimer tienen una mayor duración del núcleo vocálico, y el nivel de fonación es inferior. Por otro lado las variables más relacionadas con el habla prosódica ponen de manifiesto que el habla en pacientes con Alzheimer es más lenta, puesto que el tiempo empleado en las pausas es mayor, y por tanto el tiempo de silencio con respecto al tiempo total de la grabación es superior que en los sujetos sin la patología.

9.3 Análisis de los datos obtenidos en nuestro estudio

Tomando como base nuestra base de datos y los datos obtenidos en el estudio estadístico, podemos afirmar que nuestro estudio sigue el enfoque del segundo estudio mencionado antes, en el que se demuestra que hay una diferencia en la prosodia, y basándonos en el mencionado estudio emocional, también argumenta que hay una clara diferenciación en el estado emocional en los pacientes con Alzheimer, por lo que queda demostrado, desde un punto de vista emocional, que la prosodia emocional es un parámetro discriminante en el estudio de la enfermedad, puesto que hay un 14% más de tiempo de silencio en el habla de los pacientes con Alzheimer, dato que es relevante para discriminar a ambos grupos y por tanto que caracteriza la enfermedad para un diagnóstico precoz en las etapas iniciales.

CONCLUSIONES

10.1 Conclusiones

En el presente Proyecto Fin de Grado se ha creado una base de datos de pacientes con Alzheimer, así como el código necesario para extraer los parámetros necesarios para su estudio estadístico. La investigación se basa en el estudio de los parámetros acústicos del habla, desde un punto de vista temporal, que determina las diferencias existentes entre los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología atendiendo a la razón médica del deterioro cognitivo de las capacidades lingüísticas.

La realización de este estudio sobre una población de 87 individuos, siendo 41 sujetos con Alzheimer, y 46 sin la patología, ha generado una base de datos de 323 archivos, y partiendo de la hipótesis de que existe una clara diferenciación entre los sujetos con Alzheimer y los sujetos sin la patología, se ha comprobado la veracidad de la hipótesis y se ha cuantificado dicha diferencia.

La relevancia de las diferencias se ha contrastado mediante una regresión lineal, la cual hace una diferenciación clara en la que se demuestra que los sujetos con Alzheimer tienen una tasa de habla menor que los sujetos que no padecen la

patología, por lo que queda demostrado que los sujetos con Alzheimer, con deterioro cognitivo, tardan más en procesar la información, debido al deterioro cerebral, y por ende tardan más en buscar las palabras adecuadas, lo que se traduce en un mayor tiempo de silencio en relación al tiempo total de la locución. Todo ello afirma nuestro supuesto inicial, demostrando que es posible hacer una diferenciación clara entre ambas poblaciones, pudiendo aplicarse al ámbito médico para discriminar pacientes con Alzheimer de personas sin la patología.

Para la recopilación de grabaciones se ha usado un software denominado Prognosis, perteneciente a un proyecto de la universidad, en el que con la ayuda de unos videos se interactúa con los sujetos de estudio, y posteriormente se recopilan las grabaciones. Además, el resto de grabaciones han sido realizadas por un entrevistador humano, que mediante una grabadora recopila información de habla espontanea del sujeto de estudio.

Posteriormente se han clasificado las grabaciones para la creación de la base de datos, que permita diferenciar entre las diferentes poblaciones de estudio, con el objetivo de hacer un estudio estadístico detallado en el que se aborden todos los tipos de variaciones posibles,

De la base de datos se ha hecho un estudio estadístico en el que queda claro que las personas con Alzheimer hablan menos que las que no padecen la patología, y se ha demostrado para todos los casos posibles.

En cuanto a los resultados obtenidos hay que mencionar que se ha demostrado que en el estudio no paramétrico se aprecian diferencias entre los dos grupos de estudio, y que en el estudio paramétrico se cuantifica que en la base de datos total se demuestra que los hombres hablan un 4% menos que las mujeres, que el año de nacimiento no es una variable diferenciadora en este estudio, y que los pacientes con Alzheimer leve hablan un 4% menos que los sujetos sin la patología, y que por otro lado, los pacientes con Alzheimer moderado hablan un 13% menos que los sujetos sin la patología.

En el estudio de la base de datos de hombres, se demuestra que los pacientes con Alzheimer leve hablan un 6% menos que los sujetos sin la patología. Por otro lado, en la base de datos de mujeres se demuestra que los pacientes con Alzheimer

leve hablan un 3.8% menos que los sujetos sin la patología, y que los pacientes con Alzheimer moderado hablan un 13.6% menos que los sujetos sin la patología.

Con respecto al entrevistador humano, se demuestra que los hombres hablan un 4.3% menos que las mujeres, y que los pacientes con Alzheimer leve hablan un 2% menos que los sujetos sanos, y que los pacientes con Alzheimer moderado hablan un 19% menos que los sujetos sin la patología.

Por último, en el entrevistador automático se demuestra que los hombres hablan un 2% menos que las mujeres, y que los pacientes con Alzheimer leve hablan un 8% menos que los sujetos sanos, y los pacientes con Alzheimer moderado hablan un 10% menos que los sujetos sin la patología.

Hay que mencionar que el último estudio estadístico, pretendía demostrar, teniendo como objetos de estudio el entrevistador software o el entrevistador humano, aquel que hacía patente en mayor medida la diferencia entre los sujetos con Alzheimer y aquellos que no padecen la patología, y los resultados obtenidos muestran que el entrevistador humano tiene una mayor razón discriminadora en la diferenciación de ambas poblaciones. Hay que tener en cuenta que el tiempo de cada una de las muestras recabadas por el entrevistador humano con la grabadora, es mucho mayor que el tiempo de cada una de las muestras recopiladas por el entrevistador automático, lo que hace que la comparación no esté en igualdad de condiciones. Por tanto, es necesario hacer las grabaciones del entrevistador humano, de mayor brevedad, en futuros estudios, con el objetivo de poder establecer una correcta comparación.

Por otra parte, en el estudio de la intensidad emocional arousal, se ha cumplido el primer objetivo de hacer un estudio de las diferentes emociones, así como de sus métodos de estudio a nivel acústico, y de su caracterización. Tras ello, se ha llevado a cabo una interpretación de los resultados obtenidos, en comparación con estudios emocionales en la prosodia de pacientes con Alzheimer. Comprobando que hay estudios en los que los resultados demuestran que hay diferencia en la prosodia emocional y estudios en los que no se hallan diferencias en la prosodia emocional. Tras ello, se ha comparado la base de datos generada en este proyecto y se ha demostrado, que la prosodia emocional es un parámetro característico y

discriminante en la enfermedad del Alzheimer, como se demuestra en uno de los estudios citados en el capítulo 9. Por lo que todos los objetivos iniciales de este proyecto se han cumplido con éxito, estableciendo las diferencias entre los sujetos con la patología de Alzheimer, y los sujetos sin la patología, que abre el camino al diagnóstico desde el punto de vista acústico a una enfermedad que está cobrando una gran importancia en la actualidad debido a su crecimiento exponencial y a la inexistencia de cura a día de hoy.

Por tanto, el objetivo del presente TFG se ha cumplido, demostrando y cuantificando que hay una clara diferencia entre los sujetos con Alzheimer y los que no padecen la patología.

10.2 Líneas futuras

En primer lugar, para un estudio exhaustivo con mayor precisión en los resultados, habría que aumentar el número de datos de la base de datos existente. En primer lugar, añadiendo nuevas muestras de ambas poblaciones, y en segundo lugar, estudiando e incluyendo nuevos parámetros de caracterización acústica para abordar la enfermedad desde más puntos de vista, con el objetivo de parametrizar todo aquello que permita hacer una diferenciación y una clasificación de los sujetos de estudio.

Como se menciona en el párrafo anterior, los nuevos parámetros, que se añadirían serían como complemento de los existentes, con el objetivo de cuantificar, y de discriminar aspectos que diferencien totalmente a las dos poblaciones, con el posible objetivo final de la creación de una herramienta que tras introducir una muestra de audio asociada a un individuo, determine si el sujeto de estudio pertenece a la población con Alzheimer, o a la población sin la patología, y así agilizar el proceso del control evolutivo, o al menos permitir una primera valoración por parte de un especialista, sin tener que incurrir en pruebas costosas o invasivas.

Como futura alternativa a la herramienta a crear, se podría utilizar la inteligencia artificial, como método para, que con una base de datos lo suficientemente grande, genere unos parámetros clasificatorios, para poder distinguir entre individuos con Alzheimer e individuos sin la patología, y que a su vez los parámetros se ajusten

cada vez que se incluya una nueva muestra a la base de datos, con el objetivo de que conforme la base de datos crezca, también crezca su efectividad y su porcentaje de acierto.

Por otra parte, se plantea la creación no solo de una herramienta discriminadora, si no de una que se encargue de hacer todo el pre-procesado, el procesado de las muestras, la recopilación de parámetros, y posteriormente, que, en base a un estudio estadístico, genere un resultado con todos los datos, para un completo análisis de cada una de las muestras, haciendo el proceso más corto y más eficiente.

Con respecto al estudio emocional, para un estudio futuro, se creará una base de datos con las diferentes emociones, con el objetivo de hacer un estudio emocional en pacientes con Alzheimer, basado no únicamente en la prosodia, y usando más parámetros característicos para el correcto estudio de la enfermedad a nivel emocional.

Y, por último, se planea escribir un artículo asociado a los resultados, y haciendo la comparación del entrevistador automático y el entrevistador manual, tras haber hecho las pertinentes mejoras, para su publicación en una revista científica.

BIBLIOGRAFÍA

11.1 Bibliografía

[1] Lopez-Pousa, S., & Alberca, R. (2006). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Editorial Médica Panamericana.

[2] Figuera, L., Mulet, B., Sánchez-Casas, R. M., Estragó, M. R., Cardús, M. A., & Alquézar, A. L. (2005). Deterioro cognitivo anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, 17(2), 250-256.

[3] Álvarez, I., Górriz, J. M., Ramírez, J., Salas-Gonzalez, D., López, M., Segovia, F., ... & Prieto, B. (2009, June). Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machines. In *International Work-Conference on Artificial Neural Networks* (pp. 973-980). Springer Berlin Heidelberg.

[4] Khachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42(11), 1097-1105.

[5] Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, Å. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully

changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of general psychiatry*, 69(1), 98-106.

[6] Laske, C., Sohrabi, H. R., Frost, S. M., López-de-Ipiña, K., Garrard, P., Buscema, M., ... & Bridenbaugh, S. A. (2015). Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(5), 561-578.

[7] Becker, J., & Overman, A. (2002). El déficit de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer. In II Conferencia Barcelona-Pittsburg. [Versión electrónica], *Revista de Neurología* (Vol. 35, No. 8, pp. 777-783).

[8] López-de-Ipiña, K., Solé-Casals, J., Eguiraun, H., Alonso, J. B., Travieso, C. M., Ezeiza, A., ... & Beitia, B. (2015). Feature selection for spontaneous speech analysis to aid in Alzheimer's disease diagnosis: A fractal dimension approach. *Computer Speech & Language*, 30(1), 43-60.

[9] Lopez-de-Ipiña, K., Alonso-Hernández, J. B., Solé-Casals, J., Travieso-González, C. M., Ezeiza, A., Faundez-Zanuy, M., ... & Beitia, B. (2015). Feature selection for automatic analysis of emotional response based on nonlinear speech modeling suitable for diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurocomputing*, 150, 392-401.

[10] Alonso, J. B., Cabrera, J., Medina, M., & Travieso, C. M. (2015). New approach in quantification of emotional intensity from the speech signal: emotional temperature. *Expert Systems with Applications*, 42(24), 9554-9564.

[11] Lopez-de-Ipiña, K., Alonso, J. B., Travieso, C. M., Eguiraun, H., Ecay, M., Ezeiza, A., ... & Martinez-Lage, P. (2013, June). Automatic analysis of emotional response based on non-linear speech modeling oriented to Alzheimer disease diagnosis. In 2013 IEEE 17th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES) (pp. 61-64). IEEE.

[12] Mirheidari, B., Blackburn, D., Reuber, M., Walker, T., & Christensen, H. (2016, September). Diagnosing people with dementia using automatic conversation analysis. In *Proceedings of Interspeech* (pp. 1220-1224). ISCA.

- [13] Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. D. J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261.
- [14] Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., & Peña-Casanova, J. (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17(1), 17-32.
- [15] Guimerà, A., Gironès, X., & Cruz-Sánchez, F. F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*, 35(1), 21-48.
- [16] Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*, 51(8), 471-480.
- [17] Morris C, Maisto A. *Introducción a la psicología*. 12a ed. México: Pearson educación;2005.p.44-45.
- [18] Ferri, C. and Jacob, K. (2017). Dementia in low-income and middle-income countries: Different realities mandate tailored solutions.
- [19] Rovira, E. R. (2004). *Salud y personas mayores: la discriminación sanitaria del mayor*. Academia de Medicina de Cantabria.
- [20] Alzheimer's, A. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 332.
- [21] Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12(4), 459-509.
- [22] Rodríguez, I. M., Carrasco, A. M., Calvente, M. G., Cuadra, P. G., Jiménez, E. G., & Fernández, L. L. (2000). Cuidadores familiares de personas con enfermedad neurodegenerativa: perfil, aportaciones e impacto de cuidar. *Atención primaria*, 26(3), 139-144.

[23] Anon, (2017). [online] Available at: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.65UP.TO?end=2016&start=1960&view=map> [Accessed 27 Nov. 2017].

[24] Chiu, M. J., Chen, T. F., Yip, P. K., Hua, M. S., & Tang, L. Y. (2006). Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(7), 556-562.

[25] Chiu, M. J., Chen, T. F., Yip, P. K., Hua, M. S., & Tang, L. Y. (2006). Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(7), 556-562.

[26] Torack, R. M. (1979). Adult dementia: history, biopsy, pathology. *Neurosurgery*, 4(5), 434-442.

[27] Borson, S., Brush, M., Gil, E., Scanlan, J., Vitaliano, P., Chen, J., ... & Roques, J. (1999). The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 54(11), M534-M540.

[28] Berrios, G. E. (1994). Dementia: historical overview. In *Dementia* (pp. 5-19). Springer US.

[29] Rabins, P. V., & Folstein, M. F. (1982). Delirium and dementia: diagnostic criteria and fatality rates. *The British Journal of Psychiatry*, 140(2), 149-153.

[30] Papasozomenos, S. C. (1989). Tau protein immunoreactivity in dementia of the Alzheimer type: II. Electron microscopy and pathogenetic implications. Effects of fixation on the morphology of the Alzheimer's abnormal filaments. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 60(3), 375-389.

[31] Hachinski, V., & Munoz, D. G. (1997). Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: cause, effect or epiphenomenon?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 826(1), 1-6.

- [32] Graeber, M. B., Kösel, S., Egensperger, R., Banati, R. B., Müller, U., Bise, K., ... & Mehraein, P. (1997). Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*, 1(1), 73-80.
- [33] Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences*, 32(2), 275-279.
- [34] Möller, H. J., & Graeber, M. B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 248(3), 111-122.
- [35] Knapp, M. J., Knopman, D. S., Solomon, P. R., Pendlebury, W. W., Davis, C. S., Gracon, S. I., ... & Baumel, B. (1994). A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 985-991.
- [36] Sanders, S., & Morano, C. (2008). Chapter 8; Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Journal of gerontological social work*, 50(S1), 191-214.
- [37] Crow, T. J., Cross, A. J., Cooper, S. J., Deakin, J. F. W., Ferrier, I. N., Johnson, J. A., ... & Corsellis, J. A. N. (1984). Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology*, 23(12), 1561-1569.
- [38] Corsellis, J. A. N. (1970). The limbic areas in Alzheimer's disease and in other conditions associated with dementia. In *Ciba Foundation Symposium-Alzheimer's Disease and Related Conditions* (pp. 37-50). John Wiley & Sons, Ltd.
- [39] Kidd, M. (1963). Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature*, 197(4863), 192-193.
- [40] KIDD, M. (1964). Alzheimer's disease—an electron microscopical study. *Brain*, 87(2), 307-320.
- [41] Davies, P., & Maloney, A. J. F. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *The Lancet*, 308(8000), 1403.

[42] Yates, C. M., Simpson, J., Gordon, A., Maloney, A. F. J., Allison, Y., Ritchie, I. M., & Urquhart, A. (1983). Catecholamines and cholinergic enzymes in pre-senile and senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. *Brain research*, 280(1), 119-126.

[43] Vellas, B., Coley, N., Ousset, P. J., Berrut, G., Dartigues, J. F., Dubois, B., ... & Touchon, J. (2012). Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 11(10), 851-859.

[44] Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 45(3), 358-368.

[45] Coyle, J. T., Price, D. L., & DeLong, M. R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219(4589), 1184-1190.

[46] Whitehouse, P. J., Price, D. L., Clark, A. W., Coyle, J. T., & DeLong, M. R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of neurology*, 10(2), 122-126.

[47] McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.

[48] Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. A., ... & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.

[49] Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., & Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(5), 1977-1981.

- [50] Cutler, N. R., Murphy, M. F., Nash, R. J., Prior, P. L., & Luna, D. M. (1990). Clinical Safety, Tolerance, and Plasma Levels of the Oral Anticholinesterase 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-9-aminoacridin-1-ol-maleate (HP 029) in Alzheimer's Disease: Preliminary Findings. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(6), 556-561.
- [51] Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y. A., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., ... & Tsuda, T. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754-760.
- [52] Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science*, 297(5580), 353-356.
- [53] Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., ... & Müller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325(6106), 733-736.
- [54] Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Möbius, H. J. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1333-1341.
- [55] Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., & Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Revista Española de geriatría y Gerontología*, 45(3), 150-155.
- [56] Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. A., ... & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- [57] Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M. L., ... & Jones, N. (2009). Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 41(10), 1088-1093.

- [58] Berciano Blanco J. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Demencias. Enfermedad de Alzheimer. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 15ª edición. Madrid, España: Editorial Elsevier, 2006: vol II:1486-1489.
- [59] Hawkins, D. B., & Graff-Radford, N. R. (2007). The ability to pun may be retained in Alzheimer disease. *Neurocase*, 13(1), 50-54.
- [60] Romano, M., Nissen, M. D., Del Huerto, N., & Parquet, C. (2007). Enfermedad de Alzheimer. *Revista de posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 75, 9-12.
- [61] Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-21.
- [62] Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., Celesia, G. G., & Siegel, G. (2000). Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Archives of neurology*, 57(10), 1439-1443.
- [63] Maurer, K., & Prvulovic, D. (2004). Paintings of an artist with Alzheimer's disease: visuoconstructural deficits during dementia. *Journal of neural transmission*, 111(3), 235-245.
- [64] Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Cummings, J. L. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- [65] Bidzan L, Pachalska M, Bidzan M. Predictors of clinical outcome in MCI. *Med Sci Monit* 2007; 13: 398-405.
- [66] Nelson AP, O'Connor MG. Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS Spectr* 2008; 13: 56-64.
- [67] Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Gich J. Test neuropsicológicos. Barcelona: Masson; 2004.

- [68] Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Cummings, J. L. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- [69] Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 399-404.
- [70] Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63: 494-506.
- [71] Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59: 198-205.
- [72] Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 38-48.
- [73] Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, PampliegaPérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50: 193-200.
- [74] Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garcés M, Fages EM, Andreu-Catalá M. Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol* 2006; 38: 323-6.
- [75] Sánchez JL, Rodríguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on neuropsychologic functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 113-22.
- [76] Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 296-302.

[77] Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2015-28.

[78] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A Controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1216-22.

[79] Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6(1): 5-11.

[80] Lorenzo J, Fontán L. La Rehabilitación de los trastornos cognitivos. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 1339.

[81] Macías, J. (2006). El sistema de producción de habla.

[82] Mesa-Marrero, M., Hernández-Montero, E., de Frias-Berzosa, B., & Rivas-Lacarte, P. (2013). Parálisis bilateral de cuerdas vocales secundaria a espondilodiscitis cervical estafilocócica. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 64(6), 434-436.

[83] Doderó, A., Hortas, M., & Wilder, F. (2005). Metodología de estudio de alteraciones de la voz y baremos de incapacidad vocal. *Cuadernos de Medicina Forense*, 4(1), 41-51.

[84] Gil-Loyzaga, P., & Pujol, R. (2005). Fisiología del receptor y la vía auditiva. *Fisiología Humana* 3ª Ed. JAF Tresguerres. Edit. McGraw Hill-Interamericana, 217-228.

[85] Soto, E., Vega, R., Chávez, H., & Ortega, A. (2003). Fisiología de la audición: la cóclea. Universidad Autónoma de Puebla. Recuperado de: <http://www.fisiologia.buap.mx/online/DrSotoE/COCLEA>, 202003.

[86] Luna, C., Bevacqua, I., & Salvay, N. (2011). Análisis del sistema de fonación humano. Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional de Córdoba.

- [87] Cowie, R., & Cornelius, R. R. (2003). Describing the emotional states that are expressed in speech. *Speech communication*, 40(1), 5-32.
- [88] Scherer, K. R. (2013). Vocal markers of emotion: Comparing induction and acting elicitation. *Computer Speech & Language*, 27(1), 40-58.
- [89] Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general psychology*, 2(3), 271.
- [90] Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: Emotion, rationality and the human brain*.
- [91] Bartneck, C. (2002, November). Integrating the occ model of emotions in embodied characters. In *Workshop on Virtual Conversational Characters* (pp. 39-48).
- [92] Ekman, P., Friesen, W. V., O'sullivan, M., Chan, A., Diacoyanni-Tarlatzis, I., Heider, K., ... & Scherer, K. (1987). Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *Journal of personality and social psychology*, 53(4), 712.
- [93] Russell, J. A. (1997). *How shall an emotion be called?*
- [94] Darwin, C., & Prodger, P. (1998). *The expression of the emotions in man and animals*. Oxford University Press, USA.
- [95] Laukka, P. (2004). *Vocal expression of emotion: discrete-emotions and dimensional accounts* (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis).
- [96] Burkhardt, F., Audibert, N., Malatesta, L., Türk, O., Arslan, L., & Auberge, V. (2006, May). Emotional prosody-does culture make a difference. In *Speech Prosody* (Vol. 2, No. 5).
- [97] Batliner, A., Fischer, K., Huber, R., Spilker, J., & Nöth, E. (2000). Desperately seeking emotions or: Actors, wizards, and human beings. In *ISCA Tutorial and Research Workshop (ITRW) on Speech and Emotion*.

[98] Burkhardt, F., Paeschke, A., Rolfes, M., Sendlmeier, W. F., & Weiss, B. (2005, September). A database of german emotional speech. In *Interspeech* (Vol. 5, pp. 1517-1520).

[99] Wilting, J., Krahmer, E., & Swerts, M. (2006, September). Real vs. acted emotional speech. In *INTERSPEECH* (Vol. 2006, p. 9th).

[100] Neiberg, D., Elenius, K., & Laskowski, K. (2006). Emotion recognition in spontaneous speech using GMMs. In *Ninth International Conference on Spoken Language Processing*.

[101] York, D., Borkovec, T. D., Vasey, M., & Stern, R. (1987). Effects of worry and somatic anxiety induction on thoughts, emotion and physiological activity. *Behaviour Research and Therapy*, 25(6), 523-526.

[102] Alpert, M. (1982). Encoding of feelings in voice. *Treatment of depression: Old controversies and new approaches*, 217-228.

[103] Sobin, C., & Alpert, M. (1999). Emotion in speech: The acoustic attributes of fear, anger, sadness, and joy. *Journal of psycholinguistic research*, 28(4), 347-365.

[104] Wallbott, H., Scherer, K. R., "Cues and Channels in Emotion Recognition", *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol. 51, No. 4, pp. 690-699, 1986.

[105] Williams, C. E., Stevens, K., "Emotions and Speech: Some Acoustical Correlates", *Journal of the Acoustic Society of America*, No. 52, pp. 1238-1250, 1972.

[106] Romero, M. (2017). Ayuntamiento de la Villa de Santa Brígida - El Club de Mayores vuelve a las andadas con las excursiones 'Dale caña a la alpargata'. [online] Santabrigida.es. Available at: <http://www.santabrigida.es/content/view/2563/1/> [Último acceso 26 Nov. 2017].

[107] Guix, J. L. M. (2011). Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 46, 39-41.

- [108] Hoffmann, I., Nemeth, D., Dye, C. D., Pákási, M., Irinyi, T., & Kálmán, J. (2010). Temporal parameters of spontaneous speech in Alzheimer's disease. *International journal of speech-language pathology*, 12(1), 29-34.
- [109] Forbes-McKay, K., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2013). Profiling spontaneous speech decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Acta Neuropsychiatrica*, 25(6), 320-327.
- [110] Hatfield, G. (2001). René Descartes.
- [111] Banse, R., Scherer, K. R., "Acoustic Profiles in Vocal Emotion Expression", *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol. 70, No. 3, pp. 614-636, 1996.
- [112] Meir, R., Rästch, G., "An Introduction to Boosting and Leveraging", *Advanced Lectures on Machine Learning*, 2003.
- [113] Moorer, J. A., "On the Transcription of Musical Sound by Computer", *Computer Music Journal*, pp. 32–38, November 1977.
- [114] Ouveyer, P. Y., "Novel Useful Features and Algorithms for the Recognition of Emotions in Human Speech", *Proceedings of Speech Prosody*, Aix-en-Provence, Francia, pp. 547-550, 2002. Ouveyer, P. Y., "The Production and Recognition of Emotions in Speech: Features and Algorithms", *Int. J. Human-Computer Studies*, pp. 157-183, 2003.
- [115] Pao, T. L., Chen, Y. T., Yeh, J. H. y Liao, W. Y., "Detectiong Emotions in Mandarin Speech", *Computational Linguistics and Chinese Language Processing*, vol. 10, no. 3, pp. 347-362, septiembre 2005.
- [116] Petrushin, V., "Emotion in Speech: Recognition and Application to Call Centers", *Proceedings of the 1999 Conference on Artificial Neural Networks in Engineering (ANNIE 99)*, pp. 7-10, 1999.

[117] Petrushin, V., "Emotion Recognition in Speech Signal: Experimental Study, Development, and Application", Proceedings of the Sixth International Conference on Spoken Language Processing (ICSLP 00), 2000.

[118] Paeschke, A., Kinast, M., Sendlmeier, W. F., "f₀-Contours in Emotional Speech", Proceedings of the ICPHS, San Francisco, Estados Unidos, Vol. 2, pp. 929-932, 1999.

[119] Paeschke, A., Sendlmeier, W. F., "Prosodic Characteristics of Emotional Speech: Measures of Fundamental Frequency Movements", Proceedings of the ISCA Workshop on Speech and Emotion, Newcastle, Inglaterra, 2000.

[120] Paeschke, A., "Global Trend of Fundamental Frequency in Emotional Speech", Proceedings of Speech Prosody, Nara, Japón, 2004.

[121] Alaoui-Ismaïli, O., Vernet-Maury, E., Dittmar, A., Delhomme, G., & Chanel, J. (1997). Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chemical senses*, 22(3), 237-248.

[122] Buchanan, T. W., Lutz, K., Mirzazade, S., Specht, K., Shah, N. J., Zilles, K., & Jäncke, L. (2000). Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9(3), 227-238.

[123] Johnstone, T., Banse, R., Scherer, K. R., "Acoustic Profiles in Prototypical Vocal Expressions of Emotion", Proceedings of the 13th International Conference of Phonetic Sciences, Estocolmo, Suecia, pp. 2-5, 1995.

[124] Paeschke, A., Kinast, M., Sendlmeier, W. F., "f₀-Contours in Emotional Speech", Proceedings of the ICPHS, San Francisco, Estados Unidos, Vol. 2, pp. 929-932, 1999.

[125] Williams, C. E., Stevens, K., "Emotions and Speech: Some Acoustical Correlates", *Journal of the Acoustic Society of America*, No. 52, pp. 1238-1250, 1972.

- [126] Irigaray, L. (1967). Approche psycho-linguistique du langage des dements. *Neuropsychologia*, 5(1), 25-52.
- [127] Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592-598.
- [128] Chen, B., & James, J. H. (2016). U.S. Patent No. 9,412,396. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [129] Prashad, V. R., Sangran, A., Jamadagni, H. S., Chiranth, M. C., Shah, R., Gaurav, V., "Comparison of Voice Activity Detection Algorithms for VoIP", en *Proceedings 7th International Symposium on Computers and Communications (ISCC)*, pp. 530-535, Italia, 2002.
- [130] Nemer, E., Goubran, R., & Mahmoud, S. (2001). Robust voice activity detection using higher-order statistics in the LPC residual domain. *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*, 9(3), 217-231.
- [131] Tanyer, S. G., & Ozer, H. (2000). Voice activity detection in nonstationary noise. *IEEE Transactions on speech and audio processing*, 8(4), 478-482.
- Tucker, R. (1992). Voice activity detection using a periodicity measure. *IEE Proceedings I (Communications, Speech and Vision)*, 139(4), 377-380.
- [132] Ghosh, P. K., Tsiartas, A., & Narayanan, S. (2011). Robust voice activity detection using long-term signal variability. *IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 19(3), 600-613.
- [133] Stegmann, J., & Schroder, G. (1997, September). Robust voice-activity detection based on the wavelet transform. In *Speech Coding For Telecommunications Proceeding, 1997, 1997 IEEE Workshop on* (pp. 99-100). IEEE.
- [134] Davis, A., Nordholm, S., & Togneri, R. (2006). Statistical voice activity detection using low-variance spectrum estimation and an adaptive threshold. *IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 14(2), 412-424.

- [135] Jo, Q. H., Chang, J. H., Shin, J. W., & Kim, N. S. (2009). Statistical model-based voice activity detection using support vector machine. *IET Signal Processing*, 3(3), 205-210.
- [136] Enqing, D., Guizhong, L., Yatong, Z., & Xiaodi, Z. (2002, August). Applying support vector machines to voice activity detection. In *Signal Processing, 2002 6th International Conference on* (Vol. 2, pp. 1124-1127). IEEE.
- [137] Kida, Y., & Kawahara, T. (2005). Voice activity detection based on optimally weighted combination of multiple features. In *Ninth European Conference on Speech Communication and Technology*.
- [138] Wackerly, D. D. M., Scheaffer, W., & Muñoz, R. L. R. (2010). *Estadística matemática con aplicaciones* (No. 519.5 W3).
- [139] Fisher, R. A. (1919). «The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance» *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* Vol. 52, 02, pp 399-433.
- [140] Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2003). *Metodología de la investigación* (Vol. 707). México: McGraw-Hill.
- [141] Anderson, D. R., Sweeney, D. J., Williams, T. A., Roa, M. D. C. H., & Álvarez, T. L. (2001). *Estadística para administración y economía* (No. 311 A54Y). International Thomson.
- [142] Breslow, N. (1970). A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*, 57(3), 579-594.
- [143] Daniel, W. W. (2003). *Bioestadística*. Limusa.
- [144] Dixon, W. J., & Massey Frank, J. (1950). *Introduction To Statistical Analsis*. McGraw-Hill Book Company, Inc; New York.
- [145] Neter, J., Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., & Wasserman, W. (1996). *Applied linear statistical models* (Vol. 4, p. 318). Chicago: Irwin.

- [146] Rao, C. R., & Toutenburg, H. (1995). Linear models. In Linear models (pp. 3-18). Springer New York.
- [147] Darlington, R. B., & Hayes, A. F. (2016). Regression analysis and linear models: Concepts, applications, and implementation. Guilford Publications.
- [148] Storey, E., Kinsella, G.J., y Slavin, M.J. (2001). The neuropsychological diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 3, 261-285.
- [149] Germano, C., y Kinsella, G.J. (2005). Working memory and learning in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 15, 1-10.
- [150] Monti, A., Poletti, B., y Zago, S. (2008). Cogmarkers for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type. En D. Galimberti y E. Scarpini (Eds.), *BioMarkers for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease* (pp. 11-28). Nueva York: Nova Science.
- [151] Galton, C.J., Patterson, K., Xuereb, J.H., y Hodges, J.R. (2000). Atypical and Typical Presentations of Alzheimer's Disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123, 484-498.
- [152] Deramecourt, D., Lebert, F., Debachy, B., Mackowiak-Cordoliani, M.A., Bombois, S., Kerdraon, O., et al. (2010). Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, 74, 42-49.
- [153] Kemper, S., Thompson, M., y Marquis, J. (2001). Longitudinal change in language production: Effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. *Psychology and Aging*, 16, 600-614.
- [154] Hoffmann, I., Nemeth, D., Dye, C., Pakaski, M., Irinyi, T., y Kalman, J. (2010). Temporal parameters of spontaneous speech in Alzheimer's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12, 29-34.
- [155] Cadieux, N., y Greve, K. (1997). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 411- 419.
- [156] Roberts, V., Ingram, S.M., Lamar, M., y Green, R.C. (1996). Prosody impairment and associated affective and beha

[157] Taler, V., Baum, S.R, Chertkow, H., y Saumier, D. (2008). Comprehension of grammatical and emotional prosody is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 22(2), 188-195.

[158] Drapeau, J., Gosselin, N., Gagnon, L., Peretz, I., y Lorrain, D. (2009). Emotion recognition from face, voice and music in dementia of the Alzheimer type: Implications for music therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 342-345.

[159] Ruffman, T., Henry, J.D., Livingstone, V., y Phillips, L.H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 863-881.

[160] Velázquez, E.P. (2008). Análisis prosódico comparativo del español oral. Tesis doctoral: Universidad Libre de Berlín.

[161] Patel, A.D. (2008). *Music, Language and the Brain*. Oxford: Oxford University.

[162] Hargrave, R., R.J. Maddock & V. Stone. 2002. Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14: 64–71.

[163] Martínez-Sánchez, F., García Meilán, J. J., Pérez, E., Carro, J., & Arana, J. M. (2012). Patrones de Prosodia expresiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Psicothema*, 24(1).

[164] Es.mathworks.com. (2017). MATLAB - El lenguaje del cálculo técnico. [online] Available at: <https://es.mathworks.com/products/matlab.html> [Accessed 30 Nov. 2017].

[165] Avid.com. (2017). Pro Tools | Avid. [online] Available at: <https://www.avid.com/es/pro-tools> [Accessed 30 Nov. 2017].

[166] Audacity.es. (2017). Audacity: editor audio. [online] Available at: <http://audacity.es/> [Accessed 30 Nov. 2017].

- [167] Stata.com. (2017). Data Analysis and Statistical Software | Stata. [online] Available at: <https://www.stata.com/> [Accessed 30 Nov. 2017].
- [168] Ibm.com. (2017). IBM SPSS Statistics - Visión general - España. [online] Available at: <https://www.ibm.com/es-es/marketplace/spss-statistics> [Accessed 30 Nov. 2017].
- [169] Gnu.org. (2017). PSPP - GNU Project - Free Software Foundation. [online] Available at: <https://www.gnu.org/software/pspp/> [Accessed 30 Nov. 2017].
- [170] Dehay, B., Bourdenx, M., Gorry, P., Przedborski, S., Vila, M., Hunot, S., ... & Petsko, G. A. (2015). Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *The Lancet Neurology*, 14(8), 855-866.
- [171] Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings (Tech. Rep. No. A-4). Gainesville: University of Florida, Center for Research in Psychophysiology; 1995.
- [172] Gordillo F, Arana JM, Mestas L, Salvador J, Meilán JJG, Carro J, et al. Emoción y memoria de reconocimiento: la discriminación de la información negativa como un proceso adaptativo. *Psicothema*. 2010; 22:765-71.

PLIEGO DE CONDICIONES

PC.1 Introducción

Este apartado está dividido en dos partes. En la primera parte, que tiene por nombre Pliego de Condiciones Técnicas, se exponen los datos necesarios para llevar a cabo la instalación y ejecución de la aplicación. En la segunda parte, que tiene por nombre Pliego de Condiciones Legales, se aportan los acuerdos de licencia del programa.

PC.2 Pliego de Condiciones Técnicas

PC.2.1 Requisitos mínimos del sistema

- **Ordenador portátil:**

Ordenador portátil Intel Core i7, 6 GB RAM. 750 Gb HDD. Monitor 16.9” LCD.

- **Software:**

Software de procesamiento matemático (Matlab o similar).

Ofimática: Microsoft Office Word, Microsoft Office, PowerPoint.

Navegadores: Google Chrome o similar.

Software de edición de audio (Audacity o similar).

Software de estudio estadístico (Stata o similar).

- **Aparatos para la grabación:**

Grabadora profesional.

Auriculares Ozone Rage ST.

Micrófono Shure SV200.

PC.2.2 Instalación y ejecución del software

Es recomendable instalar todos los componentes del programa, incluidos en el CD de instalación. Dicha instalación se debe de realizar en la carpeta que por defecto sugiere el programa de instalación (Current Directory) de Matlab. Aunque se puede instalar en otra carpeta y ser ejecutado desde la misma, sin problema alguno. Para ello solo hay que asignar la ubicación del software como Current Directory de Matlab, siguiendo uno de los siguientes procedimientos:

- Desde la barra de herramientas de Matlab se tiene un acceso rápido para ver, abrir y cambiar el directorio relacionado con Matlab.
- Desde la Command Window de Matlab escribiendo el siguiente comando: `cd(nombre del directorio)`.

En caso de que haya dudas acerca de los procedimientos anteriormente citados, se recomienda el uso de la herramienta de ayuda incluida en Matlab (Help). La ejecución del software, una vez realizadas las modificaciones mencionadas anteriormente, se efectúa tecleando test y presionado enter.

PC.3 Pliego de condiciones legales

PC.3.1 Concesión de licencia

Esta aplicación es propiedad de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y todos los usuarios deben estar de acuerdo en leer y en seguir los términos y condiciones establecidos en esta licencia, aceptando todas sus cláusulas. El uso de este programa o de una copia será bajo la autorización expresa del autor, tutores del proyecto y de la Escuela de Ingeniería de Telecomunicación y Electrónica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

PC.3.2 Derechos de autor

Este programa y la documentación adjunta están protegidos por las leyes de la propiedad intelectual que les sean aplicables, así como las disposiciones de los tratados internacionales. En consecuencia, el programa debe ser utilizado como cualquier producto protegido por derechos de autor. Sin embargo, el usuario podrá usar una copia y utilizar los códigos fuente de la programación y la documentación siempre bajo la autorización del autor, los tutores y de la Escuela de Ingeniería de Telecomunicación y Electrónica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

PC.3.3 Restricciones

El usuario no podrá realizar ingeniería inversa, de compilación o desensamblado del programa. El usuario podrá transferir el programa a un tercero, siempre que no tenga copias del programa, incluyendo posibles actualizaciones o retener material escrito adicional que acompañe al programa.

PC.3.4 Garantía

El autor garantiza que la aplicación funcionará correctamente siempre que la instalación se realice de acuerdo con lo especificado en los requisitos informáticos. Asimismo, se garantiza que el soporte en el cual está grabado el programa no contendrá defectos en el momento de la adquisición del mismo.

En referencia al párrafo anterior, hay que destacar que el programa creado, no tiene garantías. El autor no asegura, garantiza o realiza ninguna declaración con respecto al uso o a los resultados obtenidos, fruto de la utilización de dicho programa o de la documentación adjunta.

PC.3.5 Limitación de responsabilidad

En ningún caso serán el autor, los tutores, ni la Escuela de Ingeniería de Telecomunicación y Electrónica de la Universidad de las Palmas de Gran Canaria responsables de los perjuicios directos, indirectos incidentales o consiguientes, gastos, lucro cesante, pérdida de ahorros, interrupción de negocios, pérdida de información comercial o de negocio, o cualquier otra pérdida que resulte del uso o de la incapacidad de usar el programa o la documentación. El usuario conoce y acepta que los derechos de licencia reflejan esta asignación de riesgo como el resto de cláusulas y restricciones. El autor rechaza cualquier otra garantía que no haya sido indicada anteriormente.

PC.3.6 Varios

El autor del software rechaza expresamente cualquier garantía explícita o implícita de adecuación para actividades que no tengan relación con el estudio de patologías.

PRESUPUESTO

P.1 Presupuesto previo***Tabla P.1: Presupuesto Previo***

Concepto	Coste (€)
Presupuesto de ejecución material	10180.55
Honorarios	712.63
Gastos	1000
Presupuesto previo	11893.18

El presupuesto previo asciende a la cantidad de once mil ochocientos noventa y tres euros con dieciocho céntimos.

P.1.1 Presupuesto de ejecución material***Tabla P.2. – Presupuesto de ejecución material***

Concepto	Coste (€)
Recursos Humanos	9720
Recursos Hardware	105.75
Recursos Software	354.8
Presupuesto de Ejecución Material	10180.55

PRESUPUESTO

El presupuesto de ejecución material asciende a la cantidad de siete mil novecientos cuarenta y cinco euros.

P.1.1.1 Recursos humanos

Los honorarios son libres y responden al libre acuerdo entre el empresario y el cliente. No obstante, para la realización de este presupuesto seguiremos la pauta del C.O.I.T.T. y la asociación de Ingenieros Técnicos de Telecomunicaciones.

Tabla P.3: Recursos humanos

Concepto	Precio unitario por hora	Número de horas	Coste (€)
Horas de grabación	40€/hora	60	2400
Horas de procesado de grabaciones	40€/hora	40	1600
Horas de ponencias orales	40€/hora	3	120
Horas de creación del programa de extracción de características	40€/hora	60	2400
Horas de extracción de resultados	40€/hora	40	1600
Horas de realización de estudio estadístico	40€/hora	40	1600
Coste total de recursos humanos (€)			9720

El coste de los recursos humanos asciende a la cantidad de nueve mil setecientos veinte euros.

P.1.1.2 Recursos hardware

El coste de amortización se define como:

$$\text{Coste de amortización} = \frac{\text{Valor de adquisición} - \text{Valor residual}}{\text{Número de años de vida útil}} \quad \text{[Ec. P.1]}$$

Donde el Valor residual es el valor del inmovilizado material tras su vida útil (4 años).

Teniendo en cuenta que la duración de este Trabajo Fin de Grado ha sido de 6 meses, y suponiendo que el inmovilizado material se deprecia de forma constante a lo largo de su vida útil, el coste de amortización se calcula para los 6 primeros meses del año.

Tabla P.4: Recursos Hardware

Concepto	Valor de adquisición (€)	Valor residual (€)	Coste de amortización (€)
Ordenador con procesador Intel Core i7, 6 Gigas de memoria RAM para el procesado y ejecución de programas	1000	600	100
Grabadora de audio OLYMPUS	73	50	5.75
Coste total de recursos hardware (€)			105.75

El coste de amortización de los recursos hardware asciende a la cantidad de ciento cinco euros con setenta y cinco céntimos.

P.1.1.3 Recursos software

El coste de amortización se define como:

$$\text{Coste de amortización} = \frac{\text{Valor de adquisición} - \text{Valor residual}}{\text{Número de años de vida útil}} \quad \text{[Ec.P.2]}$$

Donde el Valor residual es el valor del inmovilizado material tras su vida útil (4 años).

Teniendo en cuenta que la duración de este Trabajo Fin de Grado ha sido de 6 meses, y suponiendo que el inmovilizado material se deprecia de forma constante a lo largo de su vida útil, el coste de amortización se calcula para los 6 primeros meses del año.

Tabla P.5: Recursos software

Concepto	Valor de adquisición (€)	Valor residual (€)	Coste de amortización (€)
MATLAB R2017a	2000	1000	200
Microsoft Windows 10 Pro	279	50	45.8
STATA	945	400	109
Coste total de recursos software (€)			354.8

El coste de amortización de los recursos software asciende a la cantidad de trescientos cincuenta y cuatro euros con ochenta céntimos.

P.1.2 Honorarios

Tabla P.6: Honorarios

Concepto	Coste (€)
Redacción del Trabajo Fin de Grado	712.63
Honorarios	712.63

El coste de los honorarios asciende a la cantidad de setecientos doce euros con sesenta y tres céntimos.

P.1.2.1 Redacción del Trabajo Fin de Grado

Los honorarios de la redacción del Trabajo Fin de Grado se definen como:

$$R = 0,07 * P * C_r \quad [\text{Ec. P.3}]$$

Donde P es el presupuesto del Trabajo Fin de Carrera y Cr es un coeficiente reductor que depende del presupuesto.

En este caso Cr será igual a 1.

$R = 712.63€$

El coste de la redacción del Trabajo Fin de Grado asciende a la cantidad de setecientos doce euros con sesenta y tres céntimos.

P.1.3 Gastos**Tabla P.7: Gastos**

Concepto	Coste (€)
Material fungible	50
Derechos de visado del Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicación (COIT)	292.36
Gastos	342.36

Los gastos ascienden a la cantidad de trescientos cuarenta y dos euros con treinta y seis céntimos.

P.1.3.1 Material fungible**Tabla P.8: Material fungible**

Concepto	Coste (€)
Material de impresión y encuadernación	50
Material fungible	50

El coste del material fungible asciende a la cantidad de cincuenta euros.

P.1.3.2 Derechos de visado del COIT

La tarificación de los derechos de visado del Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicación (COIT) se define como:

$$V = 0.006 * P * C_v \text{ [Ec.P.4]}$$

Donde P es el presupuesto del Proyecto Fin de Carrera y Cv es un coeficiente reductor que depende del presupuesto.

V= 292.36 €

El coste de los derechos de visado del Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicación (COIT) asciende a la cantidad de doscientos noventa y dos euros con treinta y seis céntimos.

P.2 Presupuesto total**Tabla P.9: Presupuesto total**

Concepto	Coste (€)
Presupuesto de ejecución material	10180.55
Honorarios	712.63
Gastos	342.36
Presupuesto previo	11235.54
Impuestos: IGIC (7%)	786.49
Presupuesto total	12022.03

El presupuesto total asciende a la cantidad de doce mil veintidós euros con tres céntimos.

José Manuel Gil Bordón

Autor del Trabajo Fin de Grado

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de Diciembre de 2017