

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Psiquiatría



**CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN REGISTROS DE
MAGNETOENCEFALOGRAFÍA APLICADA A DEMENCIAS
MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

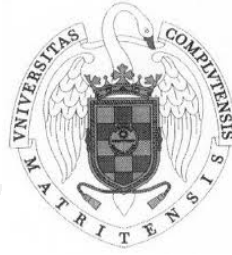
Ricardo Bajo Bretón

Bajo la dirección de los doctores
Alberto Fernández Lucas
Miguel Sancho Ruiz

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-0622-6

©Ricardo Bajo Bretón, 2011



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

Conectividad funcional en registros de
Magnetoencefalografía aplicada a demencias

TESIS DOCTORAL

Ricardo Bajo Bretón
Marzo 2011

**Estudio y aplicación de métodos matemáticos
para determinar la conectividad funcional en
registros de Magnetoencefalografía en
ancianos**

Trabajo de Investigación que presenta

RICARDO BAJO BRETÓN

para optar al grado de Doctor en Neurociencias
por la Universidad Complutense de Madrid

dirigido por

ALBERTO FERNÁNDEZ LUCAS

Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría
de la Facultad de Medicina de la
Universidad Complutense de Madrid

y

MIGUEL SANCHO RUÍZ

Catedrático del Departamento de Física Aplicada III
de la Facultad de Ciencias Físicas de la
Universidad Complutense de Madrid

Madrid, Marzo de 2011

ÍNDICE

ÍNDICE

- Resumen.....	8
- Introducción	
* La Magnetoencefalografía.....	11
* Conectividad funcional.....	13
* Enfermedad de Alzheimer y demencias.....	18
* Conectividad en Enfermedad de Alzheimer.....	20
- Materiales y método	
* Participantes.....	26
* Estímulos y Tareas.....	29
* Registros MEG.....	30
* Descripción de la “Probabilidad de Sincronización (“Synchronization Likelihood” (SL)).....	31
* Comprobación del algoritmo (función Henon).....	36
* Cálculo de los parámetros de configuración de la SL.....	38
* Análisis estadístico.....	39
- Resultados	
* Estudio de la conectividad funcional en sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI) (Bajo et al., 2010).....	42
* Rendimiento en ejecución del test de memoria	
* Perfiles MEG de la conectividad funcional	
* MCI > Controles	
* MCI < Controles	
* Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)	
* Estudio de la conectividad funcional en sujetos con quejas subjetivas de memoria (SMC) (Bajo et al., 2011a).....	44
* MCI vs. Controles	
* MCI vs. SMC	
* SMC vs. Controles	
* Estudio de la conectividad funcional en sujetos con deterioro cognitivo leve que acabaron desarrollando la Enfermedad de Alzheimer (Bajo et al., 2011b, “Brief Communication”).....	45
* PMCI vs. SMCI	
* PMCI vs. Controles	
* SMCI vs. Controles	
* MCI (SMCI + PMCI) vs. Controles	
- Discusión.....	47
- Conclusiones.....	55
- Limitaciones del estudio y líneas futuras.....	58
- Bibliografía.....	61

- Artículos en los que se basa la presente tesis.....	67
- Artículos del autor.....	69
- Agradecimientos.....	72

RESUMEN

Resumen

La Magnetoencefalografía es una técnica de neuroimagen para medir campos magnéticos extremadamente débiles, como los producidos por las corrientes iónicas de las neuronas del cerebro. La conectividad funcional, es un concepto del que se empezó a hablar en la década de los 90 (Friston, 1994), para describir como se coordinan las distintas regiones cerebrales con el fin de ejecutar una tarea cognitiva. La conectividad funcional refleja la dependencia estadística entre dos señales fisiológicas, proporcionando información sobre la interacción funcional entre las correspondientes regiones del cerebro. En cuanto a la Enfermedad de Alzheimer, hoy en día existe una creciente demanda de herramientas de diagnóstico precoz de la misma, con la vista puesta en posibles terapias preventivas, que es posiblemente el único y más efectivo camino para su tratamiento.

Con el desarrollo de esta tesis nos hemos propuesto una aportación al análisis y cuantificación de la conectividad funcional y su aplicación a los problemas del deterioro cognitivo y la demencia senil.

Para lograrlo, ha sido necesario una doble visión del problema a tratar, el punto de vista clínico, y el punto de vista físico-matemático. Esta combinación de disciplinas creemos será esencial para cualquier investigación futura, y sobre todo en un campo como la Neurociencia, ya que para comprender el funcionamiento del cerebro, serán necesarias con toda probabilidad, aportaciones de muchas de las “ciencias” que el propio cerebro es capaz de dominar.

El desarrollo de la tesis se apoya en 3 artículos y una “brief communication” (Sancho et al., 2007, Bajo et al., 2010, Bajo et al., 2011a y Bajo et al., 2011b), y en todos ellos, salvo en el primero que es una descripción de la técnica de Magnetoencefalografía (MEG), subyacen las 3 ideas esenciales mencionadas: MEG, conectividad funcional y ayuda al diagnóstico precoz de la Enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCIÓN

Introducción

1) La Magnetoencefalografía

Es una técnica de neuroimagen, que irrumpió en el año 1968 gracias al descubrimiento del SQUID (acrónimo de Superconductor Quantum Interference Device), poderoso instrumento para medir campos magnéticos extremadamente débiles (del orden de femto-Teslas), como los producidos por las corrientes iónicas de las neuronas del cerebro. En cualquier caso, se podría decir que esta técnica no alcanzó su implantación definitiva hasta la primera década del siglo XXI. En la actualidad existen más de 150 unidades instaladas en todo el mundo y su uso es principalmente orientado a la investigación científica. En el cuarto de los artículos en los que se basa la presente tesis (Sancho et al., 2007), se hace una descripción detallada de la técnica de Magnetoencefalografía.

Debe advertirse que la Magnetoencefalografía (MEG) no es una técnica de imagen por sí misma, sino que la información que proporciona consiste en una serie de registros gráficos asociados a un conjunto, generalmente grande (entre 100 y 300) de sensores magnéticos, a semejanza de lo que sucede con los registros de un electroencefalograma (EEG) o un electrocardiograma, tomados en estos últimos mediante unos electrodos que detectan diferencias de potencial eléctrico.

La principal ventaja de este tipo de técnicas es la información temporal que pueden aportar. Con ellas podemos tener información de la actividad cerebral en el rango del milisegundo. Concretamente, la técnica de EEG que toma medidas de potenciales eléctricos en el cuero cabelludo, se encuentra muy próxima a la

técnica MEG, a la que precedió en el tiempo. Ambas comparten alta resolución temporal, al tener en común el origen neuronal de las señales eléctricas o magnéticas. Sin embargo, la resolución espacial de la EEG es mucho más pobre como consecuencia del efecto de dispersión de la corriente eléctrica en el medio físico, claramente no homogéneo y disipativo, al tener que atravesar meninges, hueso, grasa, músculo, piel, etc., mientras que en MEG la actividad eléctrica primaria de las neuronas es la esencial y la influencia de las propiedades de conducción eléctrica no homogéneas de las distintas capas del cerebro se demuestra mucho menos importante. Además, pueden atribuirse una mejor relación señal/ruido para altas frecuencias en la técnica MEG, principalmente, como se explica con anterioridad, debido a que el tejido biológico es más “transparente” a los campos magnéticos que a los potenciales eléctricos, haciendo la técnica MEG más sensible a los efectos de las altas frecuencias (Fries, 2008). Por todo esto, se optó por la técnica MEG (en detrimento de la EEG) para la investigación que ha sido objeto de la presente tesis.

La siguiente figura 1 (Figura 1, Sancho et al. 2007) muestra una comparación entre las distintas técnicas de imagen, atendiendo a la resolución espaciotemporal y al grado de invasividad.

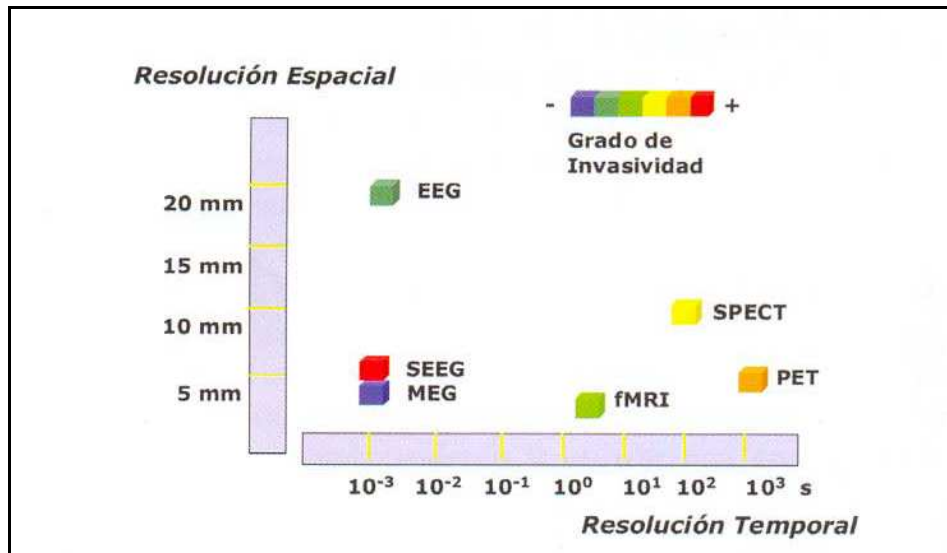


Figura 1: Esquema de resolución espacial, temporal y grado de invasividad de diferentes técnicas de imagen. La MEG destaca por su alta resolución, combinada con baja invasividad.

2) Conectividad funcional

En lo que se refiere a la conectividad funcional, y su razón de ser en esta tesis, hay que destacar que los procesos cerebrales son dinámicos e implican la interacción compleja de diferentes regiones para realizar tareas cognitivas. Cada día existen más evidencias de que, mientras procesamos información, en nuestra red cerebral existe un equilibrio entre integración y segregación, en el que diversas regiones de nuestro cerebro con diferentes grados de especialización funcional coexisten (Tononi et al., 1994). Es decir, nuestro cerebro, lejos de actuar de una manera local e individualizada en cada una de sus diversas “estructuras”, necesita la integración y coordinación de las mismas para la ejecución de tareas complejas. Es como una “orquesta”, que debe tocar en perfecta sincronización temporal y espacial, para que todo funcione correctamente. Esta idea contrasta con la tradicional visión localizacionista que el austriaco Franz Joseph Gall, padre de los 34 dominios intelectuales y

emocionales de los frenólogos, propuso en el siglo XIX, y que se mantuvo en vigor durante décadas.

Para describir como se coordinan las distintas regiones del cerebro con el fin de ejecutar tareas cognitivas superiores, se acuñó el término conectividad funcional (Friston, 1994; Friston, 2001; Sporns et al., 2004, para una clasificación de los distintos tipos de conectividad cerebral). La conectividad funcional refleja la dependencia estadística entre dos señales fisiológicas, proporcionando información sobre la interacción funcional entre las correspondientes regiones del cerebro.

Una alta sincronización entre señales (registros de actividad oscilatoria cerebral) provenientes de poblaciones neuronales relativamente distantes, fue propuesta a principios de esta década por distintos investigadores (Varela et al. 2001; Fries et al., 2005; Engel et al., 2001), como un mecanismo para la transmisión e integración de la información en el cerebro.

De hecho, el fenómeno conocido como “binding” en percepción (Singer, 1999) o la formación de “nuevas memorias” (Fernandez et al., 1999), parecen estar basados en la sincronización a frecuencias específicas, entre dos series temporales oscilatorias que muestran la actividad de dos o mas regiones cerebrales.

La pregunta ahora sería, cómo evaluar la conectividad funcional, o expresado de otra forma, ¿de qué herramientas disponemos para conocer la conectividad funcional de la red cortical de nuestro cerebro?, estudiada a partir de registros de magnetoencefalografía.

Una posible respuesta a esta cuestión la encontramos en la Teoría de Sistemas no Lineales (Pereda et al., 2005, para una revisión de métodos no

lineales aplicados a señales electrofisiológicas). Gracias a ella, es posible el estudio de sistemas complejos cuya dinámica exacta se desconoce, a partir de un conjunto limitado de datos del citado sistema. En Neurofisiología por ejemplo, estas nuevas técnicas han abierto infinidad de posibilidades, ya que ahora sabemos que, la información contenida en las señales registradas, es mucha más de la supuesta hasta hace pocas décadas, permitiéndonos determinar la relación funcional entre diferentes partes del cortex cerebral en distintas situaciones, a partir de datos de EEG o de MEG (Pereda et al., 2010).

Un punto clave en esta discusión es el fenómeno de la sincronización. Este es conocido desde el Siglo XVII (año 1665); el primer científico que lo describió fue el investigador alemán Christian Huygens, que durante un periodo de enfermedad, en el que estaba convaleciente en la cama, observó la perfecta sincronía existente entre los péndulos de dos relojes que había en la habitación donde se encontraba (Huygens, 1673; Pikovsky et al., 2001).

A principios del Siglo XX, hubo varios grupos de investigadores que continuaron y ampliaron el estudio de la sincronización. W. H. Eccles y J. H. Vincent; algunos años después E. Appleton (Appleton, 1922) y B. Van der Pol, siguieron las investigaciones de Eccles & Vincent, y concretamente Van der Pol obtuvo su famosa ecuación, que es el primer ejemplo de un sistema no lineal auto-oscilante (Van der Pol, 1927). Posteriormente, el mismo Van der Pol, junto con Van der Mark, propusieron un modelo eléctrico del corazón humano. Décadas después, y tras el desarrollo del llamado “Deterministic Chaos” (Lorenz, 1963), se produjo un nuevo impulso al tema de la sincronización, que en la década de los 80 se extendió aún más, con el estudio de las interacciones

en osciladores caóticos (Fujisaka and Yamada, 1983; Pikovsky, 1984; Afraimovich et al., 1986; Pecora and Carroll, 1990).

La palabra sincronización viene del griego: syn (=común) + chronos (=tiempo), con lo que una traducción directa podría ser “que sucede al mismo tiempo”, que nos puede dar una idea de lo que es la sincronización.

Entre los métodos desarrollados dentro de la Teoría de Sistemas no Lineales para detectar la sincronización entre series temporales, existen diferentes tipos de algoritmos. Algunos de ellos se basan en la frecuencia de la serie temporal (sincronización de fase), otros en la amplitud de la señal (sincronización generalizada), otros van en la línea de la teoría de la información (información mutua, entropía de transferencia), o la clásica correlación cruzada, la coherencia o la causalidad de Granger, entre otras muchas.

De entre todos ellos, nosotros optamos por emplear para nuestro estudio, la llamada “Synchronization Likelihood” (SL) (Stam and van Dijk, 2002). Este algoritmo (basado en amplitud y frecuencia de la señal), nos proporciona información tanto de la parte lineal como de la no lineal de la serie temporal estudiada. La principal razón para emplear este algoritmo y no otro, es su adecuación al análisis de la conectividad funcional en Enfermedad de Alzheimer (EA) y demencias, como lo demuestra la bibliografía existente (Pijnenburg et al., 2004; Stam et al., 2005; Babiloni et al., 2006).

Tenemos dos series de valores temporales (X e Y), en nuestro caso serán valores en el tiempo de campos magnéticos cerebrales, provenientes de dos canales del sistema MEG.

La SL se define como la probabilidad de que dos valores del vector Y, y_i e y_j , estén muy próximos (es decir, sean casi iguales) cuando los dos valores

temporales correspondientes, pero del otro vector, x_i y x_j , están muy próximos también ($|x_i| \approx |x_j|$). En otras palabras, es la probabilidad de que si el sistema X está en el mismo estado, en dos momentos de tiempo diferentes, el sistema Y también esté en el mismo estado, para esos dos mismos momentos temporales (i y j). Ver la siguiente figura (Figura 2, Stam and van Dijk, 2002).

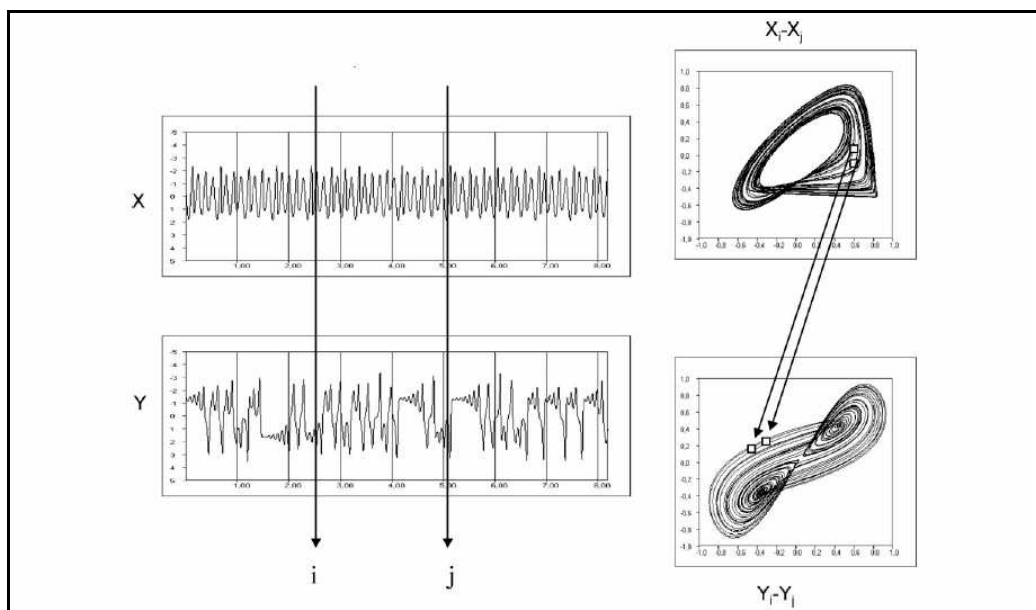


Figura 2: Ilustración del concepto de “Synchronization Likelihood”: La SL mide la probabilidad de que los valores de Y en los instantes i y j se mantengan próximos en el diagrama de fases cuando los valores de X en los mismos instantes, lo están. (tomado de Stam & van Dijk, 2002)

La SL nos aporta una caracterización no lineal de la conectividad funcional, con el fin de: 1) describir la topología de sincronización que subyace en los procesos de memoria tanto en pacientes con demencias como en controles, ancianos sanos y 2) evaluar si esta topología de sincronización nos permite diferenciar, con un cierto grado de especificidad y sensibilidad, entre pacientes y controles. Basándonos en estudios previos, esperamos obtener una diferenciación entre ambos, y más específicamente, una distinta distribución topológica de los patrones de conectividad funcional entre los dos grupos de sujetos.

Hasta aquí se han descrito las dos “herramientas” básicas, MEG y conectividad funcional, que vamos a utilizar. Vamos a describir ahora para qué las vamos a emplear.

3) Enfermedad de Alzheimer y demencias

El envejecimiento de la población en los países desarrollados es un problema creciente. Por ejemplo, en España se espera que en el año 2050 un 35% de la población sea anciana. Ello va a suponer un aumento de las patologías asociadas a la edad, y las enfermedades neurodegenerativas son uno de los peores ejemplos. De entre ellas, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es posiblemente una de las más extendidas. El riesgo de desarrollar la enfermedad es de en torno a un 2% en edades comprendidas entre los 65 y 69 años, pero dicho riesgo se incrementa muchísimo con la edad. Por ejemplo en personas mayores de 85 años hay un 24% de posibilidades de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer (Jorn et al., 1987). La Comunidad Europea (EURODEM, www.alzheimer-europe.org) estima que en Europa existen en la actualidad más de 5 millones de personas afectadas de demencia.

El llamado Deterioro Cognitivo Leve (Mild Cognitive Impairment, MCI) es considerado un estado intermedio hacia la demencia. Según los estudios de Petersen, el ratio de conversión en demencia de las personas que sufren de MCI, es de un 10-15% anual, mientras que en un control sano, dicho ratio sería sólo de un 1-2% anual (Petersen et al., 2004a). Existen claras evidencias de que décadas antes del desarrollo de una demencia, se producen cambios patofisiológicos en nuestro cerebro (Braak & Braak, 1991). Por tanto, el diagnóstico

de este tipo de patología (MCI) y su posible diagnóstico precoz, serían más que interesantes.

Además del Deterioro Cognitivo Leve, existen las llamadas “Quejas Subjetivas de Memoria” (Subjective Memory Complaints, SMC), que sería un estadio aún más temprano que el MCI. Como su nombre indica, en ellas el sujeto reporta un deterioro considerable en el rendimiento de su memoria, aunque éste puede ser o no detectable mediante test neuropsicológicos (Vestberg et al., 2009; Mitchell, 2008a). Un Meta-análisis del profesor Mitchell (2008b) indica que las quejas subjetivas de memoria están presentes en un 43% de los sujetos con demencia, un 38% de los sujetos con MCI y un 17% de los ancianos sanos. En los últimos años se han asociado las SMC a estados depresivos (Jonkers et al., 2000) y a personas con problemas de ansiedad (Jorn et al., 2004). Hay también evidencias que asocian las SMC con un incremento en el riesgo de desarrollo de demencias (Rodda et al., 2009). En definitiva, es todavía una cuestión abierta si las SMC pueden considerarse o no un predictor clínico del desarrollo de demencia (Roberts et al., 2009; Riedel-Heller and Matschinger, 1999).

Numerosas empresas farmacéuticas están actualmente trabajando en el desarrollo de fármacos que prevengan la Enfermedad de Alzheimer. Y existe una creciente demanda por parte de estas compañías, de herramientas que permitan, si no diagnosticar al 100%, al menos cuantificar en parte las posibilidades de sufrir la enfermedad. Hay numerosas líneas de investigación abiertas en este sentido: desde un punto de vista genético, con imagen anatómica (Resonancia Magnética, TAC), con imagen funcional (PET, Resonancia Magnética funcional), mediante la evaluación del perfil

neuropsicológico, hábitos de vida (reserva cognitiva, actividad física, actividad social), etc. Además de todas las mencionadas, la conectividad funcional aplicada a registros electrofisiológicos, parece una herramienta bastante prometedora.

El diagnóstico precoz de la EA se hace esencial por dos razones principales:

- a) una vez la enfermedad está desarrollada y su sintomatología se hace evidente, los daños cerebrales son tan graves y profundos, que es muy difícil su tratamiento, y sobre todo una posible reversibilidad en el desarrollo de la misma;
- b) en la creación de fármacos los ensayos son fundamentales, conociendo las posibilidades de desarrollo de la enfermedad que tiene una persona 'sana', se podría testear la efectividad de cada nuevo fármaco estudiado.

4) Conectividad en Enfermedad de Alzheimer

La EA es considerada tradicionalmente como un síndrome de desconexión (Morrison et al., 1986). Debido al desarrollo de la misma, se generan serios daños en la conectividad entre los distintos sistemas neuronales (Delbeuck et al., 2003). Como se ha mencionado, años antes de la aparición de los síntomas, es sabido que se producen cambios en nuestro cerebro. Por tanto, resulta de gran interés, poder comprobar si en personas con MCI, empiezan a darse síntomas de desconexión entre sus distintos sistemas neuronales. Es decir, si podemos considerar el MCI también como un síndrome de desconexión. Eso es lo que intentamos investigar en el segundo de los artículos en los que se basa la presente tesis doctoral (Bajo et al., 2010). En el citado trabajo, se trató de comparar la conectividad funcional de 22 sujetos con MCI y 19 sujetos Controles, mediante la aplicación de la SL a registros MEG de los mismos. Para

una mayor eficiencia en el estudio de la conectividad funcional, durante los registros MEG, los sujetos ejecutaban una tarea de memoria sencilla (Sternberg modificada). De esta forma, nos asegurábamos que tanto los pacientes como los controles estaban “usando” su sistema de memoria, que es el que más nos interesa comprobar, al ser uno de los más afectados por la enfermedad. Los resultados mostraron dos conclusiones interesantes, de un lado, la conectividad funcional parece una herramienta útil para la detección del MCI (curvas ROC del 82%). Y por otro lado, al contrario de lo que en un principio cabía esperar, los sujetos con MCI, presentaron un incremento de la conectividad respecto a ancianos sanos, mientras ejecutaban la tarea de memoria. Es decir, es como si existiera un mecanismo de “compensación”, del que ya existían evidencias en algunos estudios previos (Dai et al., 2009; Satz, 1993; Stern, 2009).

En el tercero de los trabajos (Bajo et al., 2011a) quisimos ir más allá en el estudio del posible desarrollo temporal de la enfermedad, y analizamos un grupo de sujetos con quejas subjetivas de memoria (SMC). La base de este trabajo es la misma que en el anterior: registros MEG durante la ejecución de una tarea de memoria (Sternberg modificada) y análisis de la conectividad funcional mediante SL. Los resultados en este caso, mostraron también diferencias en la conectividad de los sujetos con quejas subjetivas, aunque no tan claras como en el trabajo anterior. Y además, mostraron que los sujetos con quejas subjetivas (SMC) presentan una hipo-sincronización frente a controles y sujetos con MCI, es decir, parece que la “compensación” no aparece hasta que nuestro cerebro no entra en el deterioro cognitivo (MCI). Da la impresión de que hasta ese momento, aunque perdiendo conectividad, nuestro cerebro es capaz de mantener una eficacia en la ejecución de una tarea de memoria sencilla, sin

necesidad de compensar. Los daños en la memoria no son lo suficientemente severos como para ser detectados con tests neuropsicológicos, la memoria no está aún tan dañada como para afectar a las actividades de la vida diaria de los sujetos. Solamente, cuando la eficacia del sistema de memoria cae lo suficiente como para ser detectada con tests neuropsicológicos, es cuando el cerebro comienza a compensar y a emplear más recursos.

En la siguiente figura (Figura 3, Bajo et al., 2011a), se muestran las zonas donde los sujetos con SMC y MCI mostraron una hipo e hiper-sincronización respectivamente, de sus sistemas.

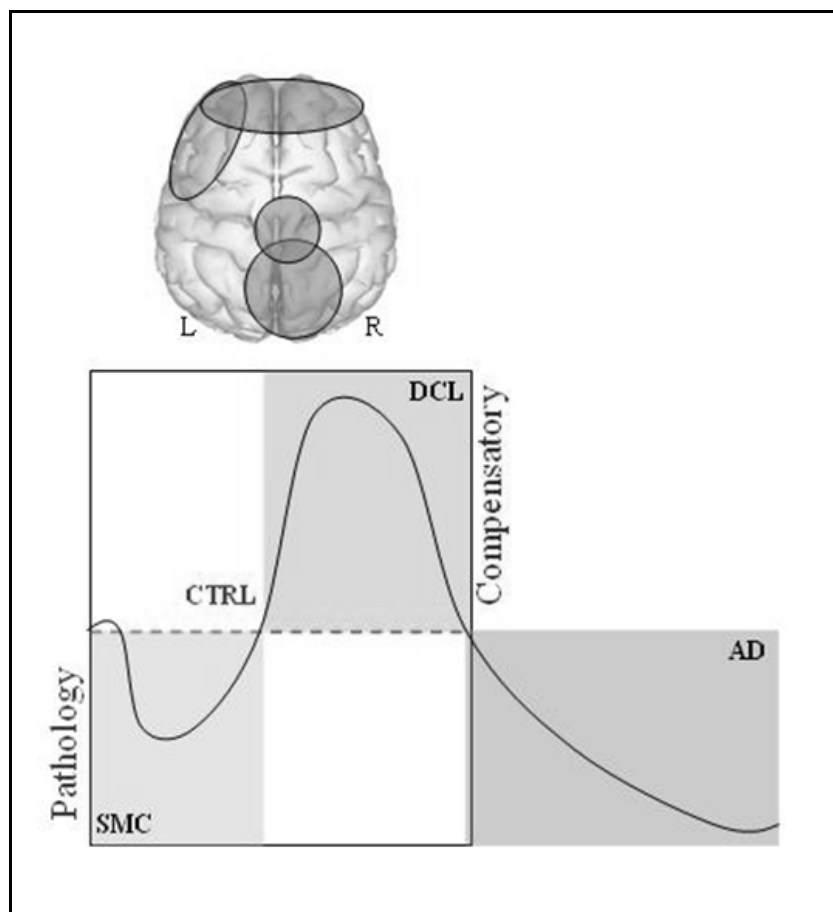


Figura 3: Arriba: regiones en las que se centran los cambios en la sincronización. Abajo: evolución de la sincronización media a lo largo del tiempo. Los sujetos con SMC presentan una hipo sincronización (su cerebro no está aún compensando los posibles fallos en su sistema de memoria. Sin embargo, en los sujetos con MCI, hay una hiper sincronización para 'compensar' los daños existentes en la red o sistema

de memoria. Por último, los sujetos con EA, muestran una gran disminución en la sincronización debida a los profundos daños producidos por la Enfermedad en la red cerebral (Stam et al., 2009).

Por último, en la “Brief Communication”, Bajo et al. 2011b, estudiamos un grupo de 5 sujetos con MCI (de los 22 que teníamos), que después de un seguimiento, se sabe acabaron desarrollando la Enfermedad de Alzheimer dentro de los dos años siguientes a la realización del estudio. Los sujetos que finalmente desarrollaron Enfermedad de Alzheimer se conocen como casos de Deterioro Cognitivo Leve Progresivo (Progressive Mild Cognitive Impairment, PMCI) y los que no desarrollaron la enfermedad como Deterioro Cognitivo Leve Estable (Stable Mild Cognitive Impairment, SMCI). Los sujetos que desarrollaron la enfermedad (PMCI) presentaron, frente a SMCI y Controles, una zona de alta sincronización en regiones posteriores. Esta región coincide con la descrita en dos trabajos previos (Apostolova & Thompson, 2008; Nordberg, 2008), en los que se habla de una acumulación de amiloide- β en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y MCI, respectivamente. Esto abre el debate sobre la relación entre la hiper-sincronización y la acumulación de amiloide. A este respecto, Cirrito et al., 2005, demostraron que un aumento en la actividad sináptica en una región del cerebro, conlleva un rápido incremento de amiloide- β en dicha zona. Este estudio indicaría que la actividad sináptica debe modular el proceso neurodegenerativo. En la Figura 4 (Bajo et al., 2011b), se muestran las diferencias estadísticamente significativas obtenidas entre los distintos grupos (SMCI, PMCI y Controles) de sujetos.

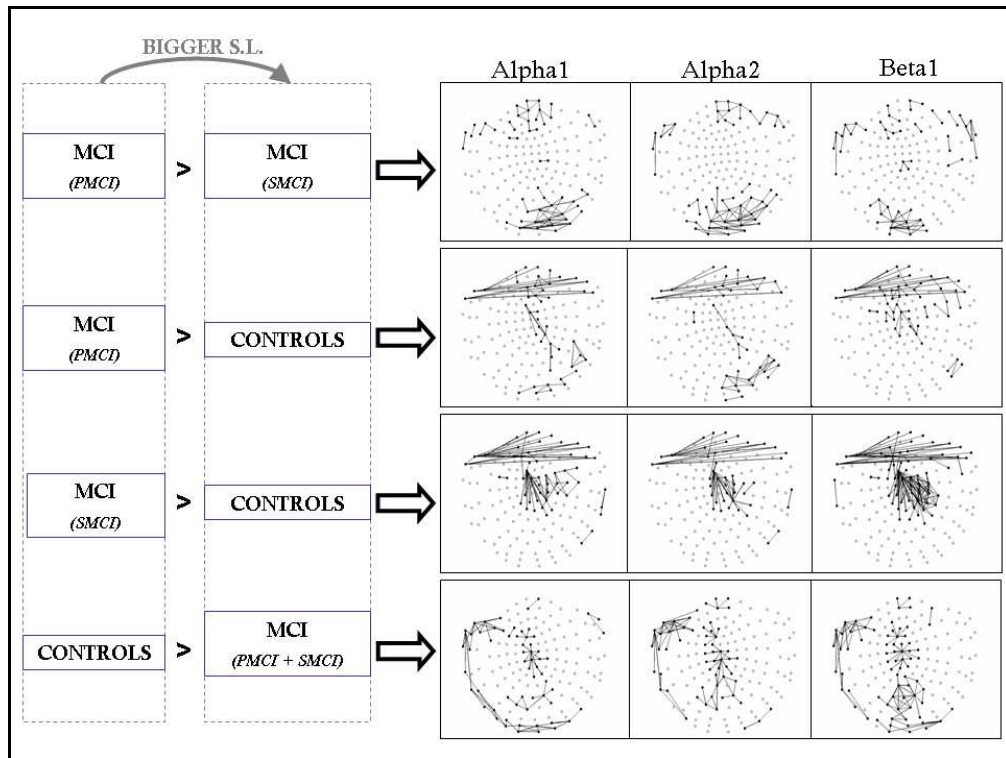


Figura 4: Diferencias significativas en los valores de 'Synchronization Likelihood', entre los distintos grupos (PMCI, SMCI y Controles), entre pares de sensores y en las diferentes bandas de frecuencias.

En cualquier caso, este último estudio, aunque requeriría extenderse a un mayor número de sujetos, es un primer paso prometedor hacia la posibilidad de un diagnóstico temprano de la EA, basado en sincronización.

La presente tesis pretende ser sólo un primer paso, en el que consideramos prometedor futuro de la conectividad funcional aplicada a registros electrofisiológicos. Todo apunta en efecto a que esta herramienta puede ser de gran utilidad, en concreto en el diagnóstico de demencias y específicamente de la Enfermedad de Alzheimer. Sobre todo por que es capaz de describir, con bastante precisión, como actúa la red neuronal cortical de un cerebro, durante la ejecución de una tarea cognitiva.

MATERIALES Y MÉTODO

Materiales y método

Participantes

Para el trabajo descrito en el primer y tercer artículo de esta tesis se reclutaron veintitrés participantes ancianos diestros en la Unidad Geriátrica del Hospital Universitario San Carlos, Madrid, para formar parte del estudio. Dichos participantes fueron divididos en dos grupos, atendiendo a sus perfiles clínicos: catorce ellos fueron clasificados como DCL, y nueve de ellos como pacientes sanos voluntarios. Se excluyeron tres sujetos con DCL debido a que sus registros presentaban un “ruido” excesivo.

El diagnóstico de los DCL se llevó a cabo bajo el criterio propuesto por Petersen (Petersen, 2004; ver también Grundman et al., 2004). Para ser diagnosticado como DCL, los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos: 1) reportar problemas cognitivos, corroborados por un informante (persona que conviva con el paciente al menos medio día, durante 4 días por semana); 2) daños cognitivos objetivos, valorados mediante el “Logical Memory II” de la “Wechsler Memory Scale Revised” (puntuación menor de 17 para 16 o menos años de educación; y menor de 9 para entre 8 y 15 años de educación); 3) funciones cognitivas generales normales, valoradas mediante criterio médico, después de una entrevista estructurada con el paciente y un informante; 4) un valor en MMSE mayor de 24; 4) actividades de la vida diaria relativamente preservadas, valorado mediante la escala Lawton; 5) no presentar daños cognitivos y funcionales suficientes como para ser clasificado como demencia. Como resultado, 14 de ellos fueron incluidos en el grupo de DCL. De acuerdo

con su perfil clínico y neuro-psicológico, todos los participantes de este grupo se clasificaron como pacientes DCL multi-dominio (Petersen, 2004). Nueve sujetos sanos de edades similares, voluntarios reclutados para un Proyecto llamado “Envejecer con salud”, en el Hospital San Carlos de Madrid, aceptaron participar en el estudio. Este grupo se sometió a una completa revisión médica cada año. Tanto a pacientes y como a controles, se les hizo una valoración neuro-psicológica, para determinar su estado en diversas funciones cognitivas. Específicamente, los daños en memoria se valoraron con el “Logical Memory” de “Wechsler memory Scale-III-R”. Se aplicaron dos escalas de valoración del estado cognitivo y funcional: la versión española del Mini Mental State Examination (MMSE) (Lobo et al., 1979), y el “Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging GDS/FAST (Auer and Reisberg, 1997). Para evitar posibles diferencias debidas a los años de educación, pacientes y controles fueron escogidos con un número similar de los mismos: 10 años para pacientes y 11 para controles. En la Tabla I se muestran los datos demográficos y clínicos de ambos grupos.

	Edad	MMSE	GDS	LM1	LM2
Control	71.6 ± 8	29.5 ± 0.7	1	42.5 ± 8	26.7 ± 7
MCI	74.8 ± 3	27.7 ± 1	3	19.1 ± 5	13.1 ± 6

Tabla 1. Datos de los grupos de los dos grupos de participantes en el estudio (MMSE, minimal state examination; GDS, global deterioration scale; LM, logical memory).

Durante los siguientes dos años y medio posteriores al registro MEG, se llevó a cabo, en la citada Unidad Geriátrica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, un seguimiento de los sujetos DCL, con el fin de determinar si algunos de ellos finalmente desarrollaba la Enfermedad de Alzheimer. Esto ocurrió en 5 de ellos.

Antes de realizar el estudio MEG, todos los participantes o representantes legales dieron su consentimiento informado al mismo. El estudio fue aprobado por los comités éticos locales.

Para el siguiente trabajo (segundo de los artículos de esta tesis), fue necesario además reclutar sujetos que reportaran quejas subjetivas de memoria. Este proceso se realizó en el Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid. Finalmente, el grupo de personas con quejas subjetivas de memoria (QSM) quedó compuesto por 12 individuos ancianos (9 de ellos mujeres, edad media 72,5 años), los cuales por iniciativa propia acudieron al Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid reportando déficits de memoria. Este es un Centro público en el que se facilitan programas de entrenamiento de memoria tanto a sujetos sanos como a sujetos aquejados de DCL.

Para la clasificación de los sujetos con QSM se siguió el criterio de Abdularab y Heun (Abdularab and Heun, 2008): 1) sujetos que reportan fallos en sus funciones de memoria; 2) ancianos; 3) aportando ejemplos claros y concretos de sus quejas; 4) estas quejas deben estar corroboradas por un informante (familiar ó amigo cercano); 5) reportando valores normales de memoria en test neuropsicológicos. La valoración debe estar basada en una entrevista neuropsicológica completa. Para asegurarse de que dichas quejas no se deben a unas anormales condiciones psiquiátricas, todos los pacientes del estudio fueron valorados por un psiquiatra experto y debían puntuar por debajo de 9 en la escala de depresión geriátrica (Yesavage, 1991). Adicionalmente, los sujetos de este grupo, debían obtener una valor mayor de 13 (media 27,6) en el llamado

“Memory Failures of Everyday (MFE) test (Sunderland A. et al., 1983). Como se mencionó anteriormente, se pidió a un familiar ó amigo cercano confirmación de las citadas quejas de memoria, ya que existen evidencias de que los sujetos cuyas quejas fueron confirmadas por acompañantes, acaban sufriendo en mayor número deterioro cognitivo (Farias et al., 2005). Ninguno de los 12 sujetos con QSM cumplía los criterios de DCL, ni reportan historial de desórdenes psiquiátricos ó neurológicos.

Estímulos y Tareas.

En los tres estudios se empleó una versión modificada de la Tarea de Sternberg (deToledo-Morrell et al., 1991; Maestú et al., 2001). En ella se presenta un conjunto de 5 letras y se pide al sujeto que las memorice. Posteriormente se van mostrando letras, de una en una (aprox. cada 1 segundo de tiempo), y se pide al sujeto que conteste (pulsando un botón con su mano derecha), SI o NO, si la letra mostrada es una de las memorizadas o no. En total se muestran 250 letras (la mitad de las cuales pertenecen a las memorizadas y la otra mitad no). A todos los participantes se les sometió a una sesión de entrenamiento anterior a la realización del test, no comenzando el mismo hasta que era comprobado que el paciente era capaz de ejecutar la citada tarea correctamente. Las letras eran mostradas mediante un video-proyector LCD (SONY VPL-X600E), situado fuera de la habitación aislada, mediante espejos, el último de los cuales estaba colocado frente a la cara del paciente. Las letras tienen 1,8 y 3 grados de inclinación visual en horizontal y vertical, respectivamente.

Registros MEG.

Los registros MEG fueron tomados a una frecuencia de muestreo de 255 Hz., aplicando un filtro pasa banda de 0,5 a 50 Hz., y mediante 148 canales (MAGNES[®] 2500 WH, 4-D Neuroimaging) confinados en una habitación magnéticamente aislada. Además, se aplicó un algoritmo de reducción de ruido mediante un canal de referencia situado a cierta distancia de los sensores MEG. Posteriormente, las respuestas fueron inspeccionadas visualmente por un investigador experimentado, y las que presentaban parpadeos, movimientos oculares o artefactos musculares, se excluyeron del estudio. Las épocas libres de artefactos, se clasificaron en 4 categorías diferentes: aciertos, falsas alarmas, rechazos correctos y omisiones. Sólo se tuvieron en cuenta para el estudio las respuestas correctas, que es cuando suponemos que el sujeto está concentrado “sólo” en la realización de la tarea. Para tener un mismo número de épocas por paciente, a pesar de haber pacientes con incluso 85 épocas “limpias”, finalmente se tomaron 35 respuestas de cada uno, que era el número máximo que se pudo obtener en alguno de los sujetos. En los citados pacientes, con más de 35 épocas, se escogieron para estudio 35 al azar.

Previamente a este estudio, sólo conocemos uno en el que se aplicara el algoritmo de SL a una tarea de memoria (Pijnenburg et al., 2004), concretamente a épocas de 1 minuto de duración. Con una ventana de tiempo tan larga, consideramos que es difícil asegurar la homogeneidad del proceso cognitivo que estamos estudiando. Es por ello, que parece adecuado aplicar el citado algoritmo (SL) a una ventana de tiempo considerablemente menor, y con

esto se lograría una mayor estabilidad en los patrones de conectividad en la ejecución de una tarea de memoria, para el conjunto de participantes.

Descripción de la “Synchronization Likelihood” (SL)

El método fue publicado por Stam y van Dijk en el 2002 (Stam & van Dijk, 2002). Lo hemos optimizado mediante código Fortran para poder ser utilizado en señales MEG en tareas de memoria.

La base matemática del método se explica más abajo.

Antes, vamos a introducir muy brevemente en que consiste la SL. Si tenemos dos señales temporales X e Y, la SL medirá la probabilidad de que la ‘ventana’ Y2 se parezca a la Y1 cada vez que la ‘ventana’ X2 se parece a la X1. Esto lo repetirá para el tiempo total de las señales, ofreciéndonos finalmente una “probabilidad de sincronización” global entre las dos señales temporales X e Y. Ver figuras 5 y 6.

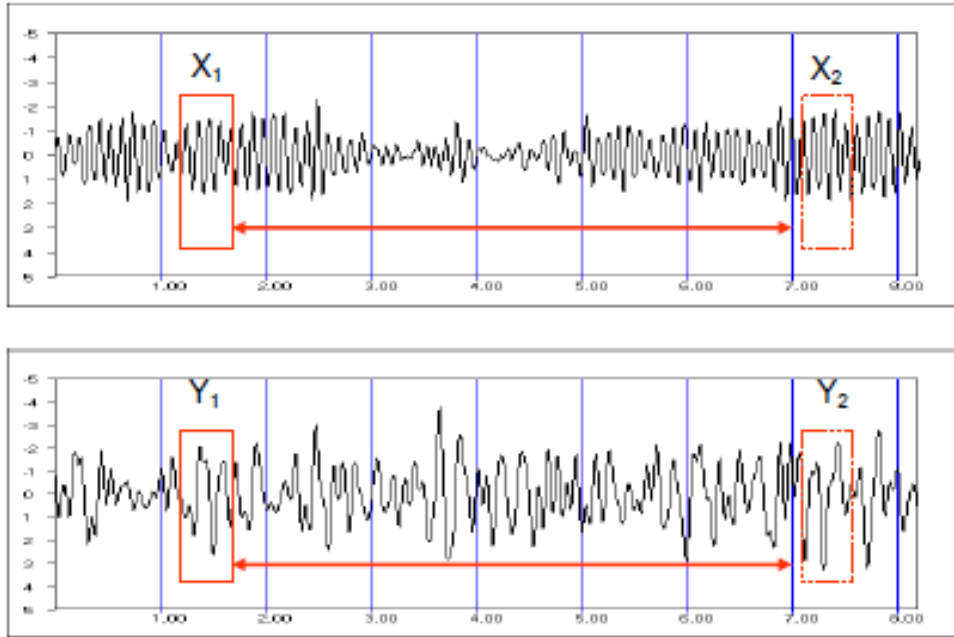


Figura 5: “Probabilidad de sincronización” (SL) entre dos series temporales X e Y .

Hagamos ahora una descripción matemática más detallada. Consideramos que tenemos M canales (sensores), para cada uno de los cuales tendremos un vector con N valores temporales: $x_{k,i}$ en donde $k = 1, \dots, M$ indica el n° de canal y el $i = 1, \dots, N$ representa el tiempo discreto (por ejemplo: $x_{2,1002}$ será el valor en $t = 1002$ del canal #2).

El periodo de muestreo es L , el mismo para todos los canales: $X_{k,i} = (x_{k,i} ; x_{k,i+L} ; x_{k,i+2L} ; x_{k,i+3L} ; \dots ; x_{k,i+(N-1)L})$. Cada uno de los M canales, lo ordenamos en grupos de m elementos; Por ejemplo, tenemos el canal #54, considerando periodo $L = 1$: $X_{54,i} = (x_{54,1} ; x_{54,2} ; x_{54,3} ; \dots ; x_{54,100.000})$. Como vemos tiene $N = 100.000$ valores. Si definimos $m = 10$, dicho vector quedará colocado como sigue,

m = 10 valores por fila

X54,1	X54,2	X54,3.....X54,10
X54,2	X54,3	X54,4.....X54,11
X54,3	X54,4	X54,5.....X54,12
.....		
.....		
X54,100000	X54,1	X54,2.....X54,9

Ahora y previamente al cálculo de la sincronización propiamente dicha, debemos obtener el valor del épsilon $\epsilon_{k,i}$ para cada canal de los M , y para cada fila (h) de la matriz anteriormente descrita. Para calcular estos épsilon, debemos considerar una probabilidad de referencia ($P_{ref} \lll 1$), que fijaremos en $P_{ref} = 0,05$ (Stam y van Dijk, 2002).

Entonces, para cada canal K (matriz como la anterior), y para cada fila h (de dicha matriz), seguiremos los siguientes pasos:

1º) fijaremos un $\epsilon_{k,h}$ (inicialmente, $\epsilon_{k,h} = 0$, y lo iremos incrementando en 0,01).

2º) para ese $\epsilon_{k,h}$ calcularemos:

$$H_{h,j} = \sum_{j=1,N} \theta \left[\epsilon_{k,h} - Eucl(x_{k,h}, x_{k,j}) \right]$$

siendo:

- θ la función “step”: $\theta(x) = 0$, si $x \leq 0$ y $\theta(x) = 1$, si $x > 0$
- $Eucl(x_{k,h}, x_{k,j})$ la “distancia euclídea” entre las filas:

$$Eucl(x_{k,h}, x_{k,j}) = \left[(x_{k,h} - x_{k,j})^2 + (x_{k,h+L} - x_{k,j+L})^2 + \dots + (x_{k,h+(m-1)L} - x_{k,j+(m-1)L})^2 \right]^{1/2}$$

En la $H_{h,j}$ habremos acumulado el número de filas de la matriz cuya distancia euclídea con la fila h es menor que el $\varepsilon_{k,h}$ fijado inicialmente.

3º) Calculamos entonces la probabilidad de sincronización para ese $\varepsilon_{k,h}$ y esa fila h , que será: $P = H_{h,j} / N$

4º) Una vez calculada la probabilidad, si ésta es $P \approx P_{ref} = 0,05$, entonces el valor del $\varepsilon_{k,h}$ para la fila h es el tomado $\varepsilon_{k,h}$.

Si por el contrario, el P calculado fuera $P \neq P_{ref}$, dicho valor de $\varepsilon_{k,h}$ se incrementaría en 0,01, y volveríamos a repetir los cuatro pasos.

Se ejecuta el bucle anterior las veces que sean necesarias hasta calcular el $\varepsilon_{k,h}$ correspondiente a cada fila de cada matriz (canal).

Una vez tenemos el valor de $\varepsilon_{k,h}$ para todas las matrices, pasamos a calcular la SL como sigue:

- Vamos a ir “comparando” cada canal (K) con cada uno de los otros canales.
- Para cada par de canales seleccionados fijamos una fila i , y calculamos la probabilidad de sincronización de esa fila con cada una de las filas j , dentro de la “ventana”: $W_1 < |i - j| < W_2$

- Esto se hace para ambos canales (K_1, K_2) seleccionados:

$$* \text{ canal } K_1: H_{i,j}^{k1} = \theta \left[\varepsilon_{k1,i} - \text{Euclid}(x_{k1,i}, x_{k1,j}) \right]$$

$$* \text{ canal } K_2: H_{i,j}^{k2} = \theta \left[\varepsilon_{k2,i} - \text{Euclid}(x_{k2,i}, x_{k2,j}) \right]$$

• Cada vez que para una fila j se cumpla que en ambos canales es $H_{i,j}^{k1} = H_{i,j}^{k2} = 1$, diremos que para las filas i y j los canales K_1 y K_2 están sincronizados, e incrementaremos en uno el grado de sincronización entre ambos canales ($[S_{K1,K2}]_i$) para la fila i :

$$[S_{K1,K2}]_i = [S_{K1,K2}]_i + 1$$

• Una vez “recorrida” toda la ventana, la probabilidad de sincronización de los canales K_1 y K_2 para la fila i será:

$$[S_{K1,K2}]_{TOTAL}^i = [S_{K1,K2}]_i / 2(W_2 - W_1)$$

siendo $2(W_2 - W_1)$ el número de valores totales evaluados.

• Finalmente, la probabilidad de sincronización total entre los canales K_1 y K_2 será el valor medio de la probabilidad de sincronización de todas las filas:

$$[S_{K1,K2}]_{TOTAL} = 1/N \times \sum_{i=1,N} [S_{K1,K2}]_{TOTAL}^i$$

• Este proceso, como ya se ha mencionado, debe repetirse para cada par de canales (sensores), obteniéndose así una matriz de dimensiones n° canales x n° canales, con todos los valores de la SL correspondientes a cada par de ellos. Lógicamente esta matriz será simétrica, y la diagonal será todo 1's, ya que la

sincronización de cada canal consigo mismo es la máxima (1). Los valores de la SL, están normalizados entre 0 y 1.

Comprobación del algoritmo (función Henon)

Para testear y asegurar el correcto funcionamiento del algoritmo de SL anteriormente descrito, empleamos las llamadas funciones Henon (Schiff et al., 1996).

Consideramos dos mapas Henon unidireccionales, al primero de los cuales, X , con variables de estado x_i , le llamaremos sistema “conductor”, y al segundo, Y (variable de estado y_i) sistema “respuesta”.

La Y será función de la X : $Y = F(X)$.

El acoplamiento entre ambos sistemas Henon se describe como sigue:

$$x_{i+1} = 1,4 - (x_i)^2 + 0,3(x_i - 1)$$

$$y_{i+1} = 1,4 - [Cx_i + (1-C)y_i]y_i + B(y_i - 1)$$

Mediante el parámetro C (con valores entre 0 y 1), podremos variar el grado acoplamiento entre ambos sistemas (conductor (x) y respuesta (y)):

* Si $C = 0$, los sistemas estarán totalmente DESACOPLADOS

* Si $C = 1$, los sistemas estarán totalmente ACOPLADOS

Y con el parámetro B (valores $B = 0,3$ ó $B \neq 0,3$) determinaremos si los dos sistemas son idénticos o no:

* Si $B = 0.3$, sistemas son idénticos

* Si $B \neq 0.3$, sistemas NO son idénticos

En la siguiente gráfica (figura 5) se muestra cómo varia la sincronización en función de los citados valores C y B :

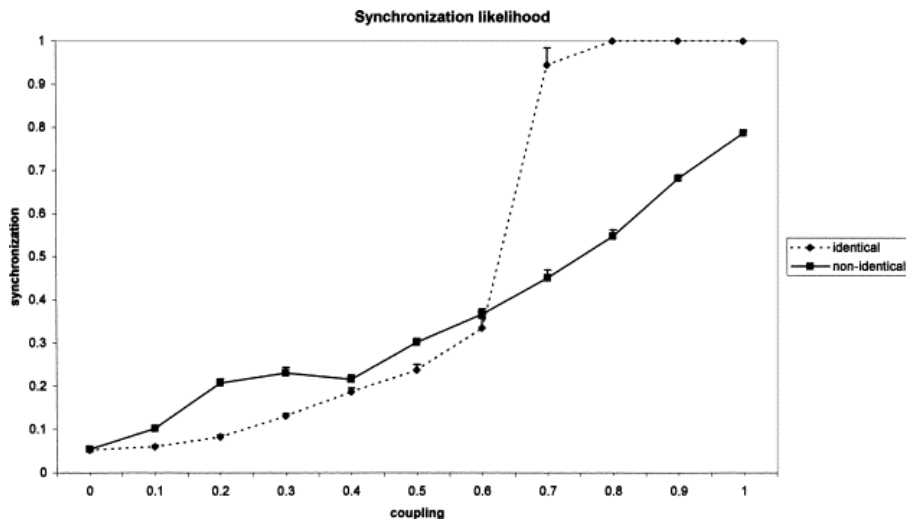


Figura 5. Sincronización (SL) en función del parámetro de acoplamiento C para sistemas de Henon idénticos y no idénticos

Empleando la función Henon para generar distintos tipos de sistemas (más o menos acoplados), pudimos asegurar que el algoritmo de sincronización programado funcionaba correctamente, previamente a introducir valores de pacientes reales.

Cálculo de los parámetros de configuración de la SL

El algoritmo SL se implementó en el lenguaje de programación Fortran 95, con el fin de acelerar el procesamiento de los datos.

Para conocer a qué bandas de frecuencia se puede aplicar el algoritmo de SL, y para calcular los parámetros de configuración del citado algoritmo para cada una de estas bandas, empleamos las siguientes condiciones (Stam y van Dijk (2002), Montez et al., 2006):

$$\text{Lag} : L = f_s / (3 \times HF),$$

$$\text{Embedding dimension} : M = 3 \times HF / LF,$$

$$\text{Theiler window} : W1 = 2 * L * (M - 1), Pref < 0.05,$$

$$\text{Window length} : W2 > 10 / Pref + W1 - 1.$$

donde f_s es la frecuencia de muestreo, y para cada banda, HF y LF son los límites de frecuencia superior e inferior, respectivamente. Se tomaron las siguientes bandas de frecuencias: alpha1 (α_1 , 8-11 Hz), alpha2 (α_2 , 11-14 Hz), beta1 (β_1 , 14-25 Hz), beta2 (β_2 , 25-35 Hz), gamma (γ , 35-45 Hz). Una vez realizados todos los cálculos, no se aplicó finalmente la SL para valores de frecuencias inferiores a 8 (Hz) (bandas Theta, 0,5-4 Hz y 4-8 Hz), ya que al introducir los valores de frecuencia (HF y LF) de dichas bandas, y la frecuencia de muestreo (255 Hz), en las ecuaciones descritas más arriba, las ‘ventanas’ que deberíamos usar eran de tamaño mayor que las que tenemos (255 puntos de tiempo) (por ej., entre 4-8 Hz, $W1 = 100$ y $W2 = 299$).

Todas las épocas fueron, antes de la aplicación de la SL, previamente filtradas (filtro FIR implementado en Matlab) en las bandas indicadas. Como resultado de la aplicación de la SL, para cada sujeto se obtuvieron 35 matrices, de dimensiones 148 x 148, con los valores de la SL para cada par de canales, y esto para cada banda y para los datos sin aplicar filtro previo (“raw” data).

Análisis estadístico.

Para comparar el nivel de SL entre los 2 grupos, para el primer artículo (DCL y controles), y entre los 3 grupos, en el caso del tercer artículo (PMCI, SMCI y MCI); los valores de la SL fueron primero promediados en las 35 épocas de cada sujeto y en cada sensor de los 148. Posteriormente, se aplicó el False Discovery Rate (FDR) (Benjamini and Yekutieli 2001; Genovese et al., 2002) con el fin de encontrar las diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Para ello, en primer lugar, para cada par de canales y cada par de grupos, se aplicó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis test), con el fin de obtener los valores de la p 's. Con posterioridad se aplicó el FDR Type I ($q = 0,2$), que nos proporciona los valores de p estadísticamente significativos (si los hubiera).

En el caso del tercer artículo, se llevó a cabo un ‘test de permutaciones’ (Ernst, 2004). Para ello se realizó un t -test entre ambos grupos y para cada par de canales. Seguidamente, se llevó a cabo un “surrogate t -maps”, dividiendo al azar los participantes en dos grupos de A y B miembros respectivamente (siendo A y B el número de sujetos de cada grupo en la distribución inicial), para hacerlo

coincidir con el número original de sujetos. Esto se repitió 1000 veces. Para cada uno de estos 1000 *t*-maps obtenidos, guardamos los pares de canales en los que las diferencias entre grupos eran máximas. Es decir, partiendo de la Hipótesis Nula de no diferencia entre grupos, nos quedamos con el 5% (50/1000 valores) de los pares de canales en los que las diferencias entre grupos eran máximas. Para finalizar, se comprobó si la clasificación original de los grupos era o no donde aparecían diferencias máximas en los valores de SL.

Por último, en el primero de los artículos, quisimos mostrar a nivel individual las posibles similitudes en los patrones de conectividad entre los sujetos con DCL. Para ello, consideramos sólo los pares de canales en los que la SL presentaba un valor superior a 2 desviaciones estándar por encima de la media de todos los sensores.

RESULTADOS

Resultados

1. Estudio de la conectividad funcional en sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI)

(Bajo et al., 2010)

1.1.- Rendimiento en ejecución del test de memoria

El rendimiento de ambos grupos en la ejecución del test de Sternberg no presentó diferencias significativas, tanto con respecto al número de aciertos como de rechazos. El porcentaje de aciertos (80% Controles y 84% MCI) y el de rechazos correctos (92% controles y 89% MCI) fueron suficientemente altos en ambos grupos, como para poder afirmar que todos los sujetos estaban concentrados en la ejecución de la tarea.

1.2.- Perfiles MEG de la conectividad funcional

MCI > Controles

Los pacientes con MCI presentaban valores de SL significativamente mayores que los sujetos control, entre una zona temporo-frontal izquierda y otra frontal derecha. Adicionalmente, también tenían mayor SL entre la zona frontal y los sensores centrales. Estas diferencias aparecían en todas las bandas de frecuencias analizadas y en los datos sin filtrado previo (ver Figura 1 del primer artículo).

A nivel individual, también podemos observar (ver Figura 3 del artículo) como el patrón de conectividad de 16 de los 19 sujetos con MCI es muy similar.

Los valores de SL dos desviaciones estándar por encima de la media, muestran una actividad inter-hemisférica frontal muy marcada en los MCI.

MCI < Controles

Aparecen dos zonas de sensores en las que los sujetos control muestran valores de SL mayores que los MCI: una en sensores antero-temporales izquierdos y otra en sensores centrales. Ambas se encuentran en las bandas de frecuencia α_1 , α_2 , β_1 y β_2 . Adicionalmente, los controles muestran, sobretudo en banda γ , una alta SL entre zonas centrales y posteriores (ver Figura 2 del artículo).

Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)

Para valorar la capacidad de la SL a la hora de discriminar entre ambos grupos (MCI y controles), durante la ejecución de una tarea de memoria, calculamos las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) (Metz, 1978; Hanley et al., 1982), que nos proporcionan una representación gráfica de las llamadas sensibilidad y especificidad. Ver Figura 7, para una breve explicación de los conceptos: sensibilidad y especificidad.

	Realmente ENFERMO	Realmente SANO
Diagnosticado enfermo	Verdadero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
Diagnosticado sano	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)
Sensibilidad =	$VP/(VP+FN)$	Fracción de verdaderos positivos
Especificidad =	$VN/(FP+VN)$	Fracción de verdaderos negativos
1 - Especificidad =	$1 - VN/(FP+VN)$	Fracción de falsos positivos

Figura 7: Conceptos de Sensibilización y Especificidad (Curvas ROC)

Para ello, tomamos los valores medios de SL en los canales en los que ambos grupos presentan diferencias significativas, como una variable de clasificación.

En la Figura 4 del artículo se muestran las curvas ROC de los datos en las bandas beta y gamma . Se encontraron valores muy altos (en torno al 80%) del área bajo la curva ROC, indicando que los patrones de conectividad para los dos grupos son claramente diferentes.

2. Estudio de la conectividad funcional en sujetos con quejas subjetivas de memoria (SMC) (Bajo et al., 2011a)

MCI vs. Controles

Los ‘patrones’ de alta sincronización entre MCI y controles como era de esperar fueron similares a los obtenidos en el primer artículo.

MCI vs. SMC

Las diferencias en conectividad funcional entre estos dos grupos son muy similares a las encontradas en el apartado anterior (entre MCI y Controles). Aunque en este caso el número de diferencias estadísticas es mayor. Este incremento significa que los sujetos con SMC, en media, presentan una menor sincronización (SL) respecto a los Controles.

SMC vs. Controles

Al comparar estos dos grupos, sólo los Controles presentaron mayor SL que los SMC (y no al revés, ver figura 3 del artículo). Esta diferencias aparecían en

regiones anteriores, temporal izquierda y posteriores. Además, las diferencias ocurrían sólo en las bandas de frecuencias $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 2$.

3. Estudio de la conectividad funcional en sujetos con deterioro cognitivo leve que acabaron desarrollando la Enfermedad de Alzheimer (Bajo et al., 2011b, “Brief Communication”)

PMCI vs. SMCI

Los sujetos con PMCI presentaron dos clusters de mayor SL frente a SMCI: uno en la región frontal y otro en la occipital, en las bandas de frecuencias $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$ (ver figuras 1 y 2 del tercer artículo).

PMCI vs. Controles

Los sujetos con PMCI presentaron alta sincronización inter-hemisférica frontal (como ocurría en los artículos anteriores) y un cluster occipital, situado en la misma región que el del apartado anterior.

SMCI vs. Controles

En este caso, el patrón también es muy parecido al del primer artículo (MCI vs. Controles), con alta sincronización inter-hemisférica frontal y central en los sujetos con SMCI.

MCI (SMCI + PMCI) vs. Controles

Este apartado es similar al resultado obtenido en el primer artículo.

DISCUSIÓN

Discusión

El primer trabajo en el que se basa esta tesis (Bajo et al., 2010), se preguntaba entre sus hipótesis sobre si podemos considerar el deterioro cognitivo leve (MCI) como un síndrome de desconexión, al igual que sucede con la Enfermedad de Alzheimer. Parece haber evidencias, al hilo de los resultados obtenidos, de que no es así. Los sujetos con MCI mostraron una alta sincronización frontal inter-hemisférica mientras realizaban la tarea de memoria. El hecho de que los pacientes y controles usen redes de memoria diferentes sugiere que los sujetos con MCI están compensando la ineficiencia de sus redes habituales, corroborando así anteriores estudios (Babiloni et al., 2009). Existen además trabajos previos sobre tareas de memoria, realizados con EEG, que obtienen resultados similares: alta coherencia inter-hemisférica en los sujetos con MCI (Jiang, 2005; Jiang et al., 2006 y Jiang et al., 2008) o alta SL en la banda alfa (Pijnenburg et al., 2004). Este incremento de sincronización en ciertas áreas cerebrales de los sujetos con MCI, puede ser resultado de la pérdida de interacción funcional en otras áreas. El trabajo de Douw et al., 2009, es un ejemplo de aumento de sincronización en determinadas regiones por desconexión de otras; en este estudio “desactivaron” farmacológicamente un hemisferio cerebral (mediante inyección de amobarbital), y esto produjo un incremento de la sincronización en el hemisferio no inyectado. También se encontraron claras diferencias entre grupos en la banda gamma (35-45 Hz). Esta banda de alta frecuencia, se cree juega un papel determinante en el procesamiento cognitivo, en la atención y en la integración de información (Tallon Baudry et al., 1999; Landau et al., 2007). Además, el hecho de que estos

datos se hayan obtenido mediante MEG, hacen que sean mucho más robustos, ya que el EEG es poco sensible a estas bandas de alta frecuencia, los registros EEG en estas frecuencias pueden estar contaminados por actividad muscular con relativa facilidad.

Otro aspecto importante que apoyaría nuestra hipótesis de que un aumento de sincronización inter-hemisférica puede ser interpretado como compensación es, que nuestros resultados concuerdan con el modelo HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults). Según este modelo, propuesto por el doctor Cabeza (Cabeza et al., 2002), los individuos adultos tienden a emplear ambos hemisferios frontales para la ejecución de tareas cognitivas, al contrario que los individuos jóvenes, que usarían preferentemente el hemisferio izquierdo. Según esta teoría, esto se debe a la pérdida de eficiencia de las redes del hemisferio izquierdo. Es decir, el cerebro compensa la pérdida de eficiencia, reclutando nuevas regiones en el hemisferio derecho.

Un aspecto controvertido es que este aumento de sincronización inter-hemisférica encontrado, podría no ser compatible con la pérdida de sustancia blanca descrita en sujetos con MCI (Medina et al., 2006). En cualquier caso, parece que los sujetos con MCI presentan pérdida de axones, pero no desmielinización. Los sujetos con EA tienen serios daños en su sustancia blanca (Huang et al., 2007), mientras que los MCI mostraron una conectividad anatómica mucho más preservada que los de EA, abriendo así la posibilidad a conexiones a larga distancia (Ikonomic et al., 2007). Es decir, los sujetos con MCI, no tendrían aún su red tan deteriorada como los EA, pudiéndose dar por

tanto un aumento de sincronización entre regiones, para compensar la pérdida axonal.

En resumen, el daño en ciertas redes neuronales, podría estar provocando la hiper-sincronización de otras zonas, reflejando probablemente un mecanismo de compensación en sujetos con MCI. Además, existen varios trabajos y modelos que apoyan esta hipótesis de la compensación (Dai et al., 2009; Satz, 1993; Stern, 2009).

Basándonos en estas conclusiones sobre los sujetos con MCI, decidimos continuar la línea temporal lógica en la evolución de la EA, y pasamos a analizar la conectividad funcional de sujetos con quejas subjetivas de memoria (SMC). Es decir, el que quizá sea paso previo (en muchos casos) al MCI. Esto se llevó a cabo en el segundo artículo en el que se basa esta tesis (Bajo et al., 2011a).

Para ello, las condiciones del estudio fueron deliberadamente las mismas (registros MEG, tarea de memoria de Sternberg y estudio de la conectividad funcional mediante SL).

La primera cuestión que nos planteamos era si, al ser los sujetos con SMC un grupo todavía más heterogéneo que los MCI, presentarían siquiera algún tipo de diferencia funcional frente a sujetos Control y MCI. Es decir, si tendrían una conectividad característica como grupo. La respuesta fue que sí hay diferencias, de hecho al comparar los SMC con los sujetos con MCI, su 'comportamiento' era muy similar al de los Controles. Es decir, comparado con un anciano con MCI, un sujeto con SMC sería casi un Control, esto avalaría en parte el hecho

de que muchos ancianos con SMC en realidad no muestran ninguna alteración cognitiva objetivable.

Cuando comparamos estadísticamente la conectividad de los SMC y los Controles, estos últimos mostraron una mayor sincronización. Principalmente en regiones anteriores, temporal izquierdo y posterior. Estas diferencias no afectaban en ningún caso a la alta frecuencia (gamma). Esta hipo-sincronización en los sujetos con SMC, daría lugar a las dificultades que los individuos de este grupo tienen en sus actividades de la vida diaria. Los fallos en la comunicación entre las distintas regiones cerebrales disminuirían la probabilidad de una transmisión eficiente de la información (Stam et al., 2009), produciendo los citados fallos de memoria. Los mecanismos de compensación que hemos hipotetizado en los sujetos con MCI, no aparecen aún en este grupo ya que los daños del sistema de memoria parecen no ser todavía suficientemente severos.

Que sepamos, hasta la fecha, sólo hay 3 estudios publicados sobre neuroimagen funcional en sujetos con SMC (Rodda et al, 2010; Rodda et al, 2009 ; Maestú et al, 2010). Y en los tres, los sujetos con SMC presentaron mayor activación que los Controles. Estas diferencias aparentemente contradictorias con nuestros resultados de hipo-sincronización, creemos se deben a que en los citados estudios se analizaba el flujo sanguíneo de la señal (mediante Resonancia Magnética Funcional, RMf) y la potencia del campo magnético cerebral. En ningún caso se analizó la conectividad funcional. El hecho de que en una región del cerebro aumente el flujo sanguíneo o la potencia de la señal, no implica que dicha región tenga una mejor comunicación con otras zonas cerebrales. En nuestro estudio estamos analizando la integración más que la

segregación de la actividad funcional. Por tanto, teniendo en cuenta todos los estudios, da la impresión de que los sujetos con SMC a la vez que incrementan su actividad ‘local’, bajan su efectividad en la transmisión de información entre regiones.

En conclusión, en este estudio tomando a los Controles ancianos como el ‘modelo’ de comportamiento normal en lo que a conectividad funcional se refiere, podríamos decir que en un primer estadio, cuando aparecen las quejas subjetivas de memoria, en el cerebro se está produciendo una hiposincronización, que afecta levemente a las actividades de la vida diaria de los sujetos. A medida que los daños en su red cerebral se incrementan, y estos empiezan a afectar seriamente a su sistema de memoria (MCI), entonces se produce una hiper-sincronización, que intenta compensar esos daños, siendo necesario un mayor ‘esfuerzo’ por parte del cerebro para obtener un rendimiento similar que el de uno sano. Finalmente, cuando la EA ya es evidente, los profundos daños en la estructura bioquímica y anatómica de la red cerebral hacen imposible la compensación.

Como último paso en el desarrollo de esta tesis, nos planteamos evaluar la conectividad funcional de un pequeño grupo de sujetos con MCI (5), que gracias a un seguimiento longitudinal de dos años y medio, nos permitió comprobar que finalmente acabaron desarrollando la EA. Queríamos saber si este pequeño grupo de pacientes, cuando se les realizó el registro MEG presentaban alguna característica funcional que permitiera, varios meses antes, “predecir” su evolución hacia la EA. Esto lo hicimos en el último de los trabajos en los que se basa esta tesis, la “brief communication”, Bajo et al., 2011b.

Los cinco sujetos que finalmente progresaron a EA (PMCI), presentaron dos regiones con alta sincronización frente a Controles y frente a los MCI que no evolucionaron (SMCI), en bandas de frecuencia bajas (alpha 1 y 2, y beta 1). La más significativa de estas dos regiones estaba en la zona parieto-occipital, y la otra en la región anterior frontal. En su evolución hacia la EA, parece que los sujetos PMCI, sufren una hiper-sincronización (sobretudo en regiones frontales), porque estarían aumentando el proceso de compensación debido al progresivo deterioro de sus redes cerebrales. Es interesante el hecho de que además este incremento de sincronización se dé en las bandas de frecuencia alfa y beta, ya que existe un trabajo previo (Palva et al., 2010) que encuentra alta conectividad funcional en dichas bandas, asociada a procesos de memoria de trabajo.

Además, estas dos regiones (principalmente la occipital) que presentan alta sincronización en los sujetos con PMCI, se han descrito en dos recientes trabajos previos como zonas de acumulación de Amiloide- β (Apostolova & Thompson, 2008; Nordberg, 2008). El primero en EA y el segundo en sujetos con MCI. Esto trae a colación la cuestión de la relación entre el aumento de la sincronización y acumulación de Amiloide- β . El estudio de Cirrito et al., 2005, demostró que un aumento de la actividad sináptica en una región cerebral específica conlleva un rápido incremento de deposición de Amiloide en dicha zona. Teniendo en cuenta que la señal registrada por la MEG es consecuencia de la actividad neuronal postsináptica, el incremento de la sincronización detectada en los sujetos con PMCI en áreas frontales y occipitales, podría ser un factor de riesgo de deposición de Amiloide, y como consecuencia, un riesgo de declive cognitivo. Esto, claro está, si aceptáramos que existe una relación directa

entre al aumento de la actividad sináptica y el aumento de la sincronización (Chawla et. al, 1999), cosa que es todavía una cuestión abierta.

Este proceso de compensación llevado a cabo por los sujetos con MCI, podría estar “favoreciendo” el riesgo de deterioro cognitivo. Evidentemente esta afirmación debe ser tomada con muchas reservas, ya que el estudio contaba con una muestra de sólo 5 sujetos con PMCI.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Después de todo lo expuesto, la presente tesis nos lleva a plantear las siguientes conclusiones:

1. La conectividad funcional, y concretamente la ‘Synchronization Likelihood’ es una herramienta apropiada para ser aplicada a registros electrofisiológicos (y más específicamente de magnetoencefalografía) en la clasificación de sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (MCI).
2. Los sujetos con MCI, presentan un patrón de conectividad distinto al de los controles ancianos sanos, mostrando una alta sincronización sobre todo en regiones frontales inter-hemisféricas, durante la ejecución de una tarea de memoria.
3. Esta alta sincronización es interpretada como un proceso de “compensación” por parte de su cerebro, como respuesta al progresivo deterioro de sus redes cerebrales.
4. Los sujetos que indican tener quejas de memoria (SMC), que afectan a sus actividades de la vida diaria, presentan un perfil de conectividad muy parecido al de un sujeto control, cuando se compara con un sujeto MCI.
5. Dichos sujetos (SMC), presentan sin embargo una hipo-sincronización en diversas regiones, cuando son comparados con los Controles.
6. Esta baja sincronización frente a Controles, se interpreta como una pérdida de eficiencia leve en sus redes neuronales, pero no lo suficientemente grave como para iniciar el proceso de

“compensación”, ó como para ser detectada por test neuropsicológicos.

7. Los sujetos con MCI que finalmente desarrollaron la EA (PMCI) en un plazo máximo de dos años, tienen una región (sobre todo occipital) en la que se observa una alta sincronización.
8. Esta región occipital coincide con zonas descritas como de acumulación de Amiloide- β en EA y MCI. Como el aumento de la actividad sináptica en una región cerebral específica, parece que conlleva un rápido incremento de deposición de Amiloide, el proceso de compensación llevado a cabo por los sujetos con MCI podría estar “favoreciendo” el riesgo de deterioro cognitivo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS

Limitaciones del estudio y líneas futuras

- Para trabajos futuros, sería necesario incrementar el tamaño de las distintas muestras de los diversos grupos de sujetos, con el fin de corroborar los resultados obtenidos aquí. Principalmente, creemos esencial la realización de estudios longitudinales, con seguimiento en el tiempo durante varios años de los sujetos estudiados. Y la diversificación, en la medida de lo posible, de técnicas (estudio genético, PET, RM, RMf, tests neuropsicológicos, etc.)
- Sería necesario evaluar el ‘comportamiento’ de la conectividad funcional en la ejecución de la tarea de memoria utilizada (Sternberg), aumentando progresivamente la dificultad de la misma. Esto ayudaría a testear la hipótesis de la ‘compensación’. El estudio se debería llevar a cabo en controles ancianos.
- La realización de estudios multicéntricos, que involucraran a diversos Centros, permitiría abordajes complementarios y sobre todo, aseguraría la replicación de resultados.
- Es también necesaria la apuesta por el estudio y desarrollo de nuevas técnicas en el campo de la dinámica no lineal, que permitan optimizar el análisis de los distintos tipos de registros electrofisiológicos (MEG, EEG, etc). Los métodos basados en teoría de la información (información mutua, entropía de transferencia...) parecen herramientas muy útiles en este campo.

- El análisis de la sincronización directamente sobre fuentes, en lugar de sobre sensores, permitiría eliminar los efectos de sincronización aparente debida al solapamiento de las áreas de detección de sensores próximos, eliminando así incertidumbre, especialmente en la detección de sincronización local. Hay algún intento en este sentido descrito en la bibliografía, pero es necesario el desarrollo de técnicas más precisas.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

- Abdulrab K, Heun R. (2008) Subjective memory impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardized and validated criteria. *Eur. Psychiatry*; 23: 321- 330.
- Afraimovich V.S., N. N. Verichev, and M. J. Rabinovich (1986) Stochastic synchronization of oscillations in dissipative systems. *Radiophys. Quantum Electron.*, 29:795.
- Apostolova, LG; Thompson, PM (2008) Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment *Neuropsychologia* 46 (6):1597-1612.
- Appleton E.V. (1922) The automatic synchronization of triode oscillator. *Proc. Cambridge Phil. Soc. (Math. and Phys. Sci.)*, 21:231,.
- Auer S, Reisberg B (1997) The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr* 9(Supplement 1), 167171.
- Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A, Dal FG, Ercolani M, Ferreri F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Stam CJ, Musha T, Vecchio F, Rossini PM (2006) Frontoparietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Res Bull* 69, 6373.
- Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Cassarino A, Infarinato F, Cassetta E, Salinari S, Eusebi F, Rossini PM (2009) Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging* 30, 93102.
- Benjamini Y, Yekutieli D. (2001) The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics* 29(4):1165-1188.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259.
- deToledo-Morrell L, Evers S, Hoepfner TJ, Morrell F, Garron DC, Fox JH (1991) A 'stress' test for memory dysfunction. Electrophysiologic manifestations of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 48:605-609.
- Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. (2002) Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage*; 16:317-330.

- Chawla D, Lumer ED, Friston KJ (1999) "The Relationship Between Synchronization Among Neuronal Populations and Their Mean Activity Levels". *Neural Computation* 11, 1389– 1411.
- Cirrito, JR; Yamada, KA; Finn, MB; Sloviter, RS et al. (2005) Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo *Neuron* 48 (6):913-922.
- Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker J, Kuller L, Gach M (2009) Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology* March 250, 856866.
- Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F (2003) Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 13, 7992.
- Douw L, Baayen JC, Klein M, Velis D, Alpherts WC, Bot J, Heimans JJ, Reijneveld JC, Stam CJ (2009) Functional connectivity in the brain before and during intraarterial Amobarbital injection (Wada test). *Neuroimage* 46, 584588.
- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in topdown processing. *Nat Rev Neurosci* 2, 704716.
- Ernst, MD (2004) Permutation methods: A basis for exact inference statistical *Science* 19 (4):676-685 2004.
- Farias ST, Mungas D, Jagust W. (2005) Degree of discrepancy between self and other- reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment and healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry*; 20: 827- 34.
- Fernández G, Effern A, Grunwald T, Pezer N, Lehnertz K, D'umpelmann M, Van Roost D, Elger CE (1999) Realtime tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 285, 15821585.
- Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9, 474480.
- Fries P, Scheeringa R, Oostenveld R (2008) Finding gamma. *Neuron* 58:303-305.
- Friston, K. J. (1994) Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping* 2: 56-78.
- Friston KJ (2001) Brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. *Neuroscientist* 7, 406418.
- Fujisaka H. and T. Yamada. (1983) Stability theory of synchronized motion in coupled dynamical system. *Prog. Theor. Phys.*, 69(1):32-47.
- Genovese R, Lazar NA, Nichols T. (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15:870-878.

- Grundman M, Petersen R.C., Ferris S.H., Thomas R.G., Aisen P.S., Bennett D.A. et al. (2004) Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*; 61:59-66.
- Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143, 2936.
- Huang J, Friedland RP, Auchus AP (2007) Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 19431948.
- Huygens C. (1673) *Horoloquium Oscilatorium*. Paris.
- Ikonomic MD, Abrahamson EE, Isanski BA, Wu J, Mufson EJ, DeKosky ST (2007) Superior frontal cortex cholinergic axon density in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64, 13121317.
- Jiang ZY (2005) Abnormal cortical functional connections in Alzheimer's disease: analysis of interand intrahemispheric EEG coherence. *J Zhejiang Univ Sci B* 6, 259264.
- Jiang ZY, Zheng LL (2006) Interand intrahemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 7, 357364.
- Jiang ZJ, Richardson JS, Yu PH (2008) The contribution of cerebral vascular semicarbazidesensitive amine oxidase to cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34, 194204.
- Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. (2000) Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population- based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*.; 15 (11):983-91.
- Jorm, A.F., Korten, A.E., Henderson, A.S. (1987). The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 76, 465-479.
- Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ, et al. (2004). Memory complaints in a community sample aged. 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychol Med* 34(8): 1495–1506.
- Landau AN, EstermanM, Robertson LC, Bentin S, Prinzmetal W (2007) Different effects of voluntary and involuntary attention on EEG activity in the gamma band. *J Neurosci* 27, 1198611990.

- Lobo A, Ezquerro J, Gomez BF, Sala JM, Seva DA (1979) [Cognitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 7:189-202.
- Lorenz E.N. (1963) Deterministic non-periodic flow. *J. Atmos. Sci.*, 20:130.
- Maestu F, Fernandez A, Simos PG, Gil-Gregorio P, Amo C, Rodriguez R, Arrazola J, Ortiz T (2001) Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 12:3917-3922.
- Maestu F, Baykova E, Ruiz JM, Montejo P, Montenegro M, Llanero M, Solesio E, Gil P, Yubero R, Paul N, Pozo F, Nevado A. (2010) Increased biomagnetic activity in the healthy elderly with subjective memory complaints. Accepted.
- Medina D, deToledoMorrell L, Urresta F, Gabrieli JD, Moseley M, Fleischman D, Bennett DA, Leurgans S, Turner DA, Stebbins GT (2006) White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging* 27, 663-672.
- Metz CE (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8, 283-298.
- Mitchell AJ. (2008a) Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age Ageing*; 37: 497-9.
- Mitchell AJ. (2008b) The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*; 23: 1191-202.
- Montez T, Linkenkaer-Hansen K, van Dijk BW, Stam CJ (2006) Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors. *Neuroimage* 33:1117-1125.
- Morrison JH, Scherr S, Lewis DA, Campbell MJ, Bloom FE, Rogers J, Benoit R (1986) The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: Implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. *The Biological Substrates of Alzheimer's Disease*, Academic Press, Orlando, pp. 115-131.
- Nordberg, A Amyloid imaging in Alzheimer's disease *Neuropsychologia* (2008) 46 (6):1636-1641.
- Palva, S; Monto, S; Palva, JM Graph properties of synchronized cortical networks during visual working memory maintenance *Neuroimage* 2010 49 (4):3257-3268.
- Pecora L.M. and T. L. Carroll (1990) Synchronization in chaotic systems. *Phys. Rev. Lett.*, 64:821.

- Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J (2005) Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol* 77, 137.
- Pereda E, Bhattacharya J et al.(2010): “Nonlinear analysis of biomedical data”. Ed.: Universidad de la Laguna (Tenerife).
- Petersen RC. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*; 256:183-194.
- Pikovsky A.S. (1984) On the interaction of strange attractor. *Z. Phys. B: Condens Matter*, 55(2):149.
- Pikovsky A.S., M. G. Rosenblum, and J. Kurths. *Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK, 2001.
- Pijnenburg YA, Made Y, van Cappellen van Walsum AM, Knol DL, Scheltens P, Stam CJ (2004) EEG synchronization likelihood in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease during a working memory task. *Clin Neurophysiol* 115, 1332-1339.
- Riedel- Heller SG, Matschinger H. (1999) Do memory complaints indicate the presence of cognitive impairment? Results of a field study. *Eur Arch Psychiatry Neurosci*; 249: 197- 204.
- Roberts JL, Clare L, Woods RT. (2009) Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 28: 95- 109.
- Rodda JE, Dannhauser TM, Cutinha DJ, Shergill SS, Walker Z. (2009) Subjective cognitive impairment: increased prefrontal cortex activation to control during an encoding task. *Int Jour of Geriatr Psychiatry*; 24: 865- 874.
- Rodda J., Dannhauser T., Cutinha D.J., Shergill S.S., Walker Z. (2010) Subjective cognitive impairment: Functional MRI during a divided attention task, *European Psychiatry*; ISSN 0924-9338, DOI: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.003.
- Satz P (1993) Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 7, 273–295.
- Schiff SJ, P. So, T. Chang (1996) Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble, *Phys. Rev. E*, 54 6708.
- Singer W (1999) Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24, 4925.

- Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC (2004) Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci* **8**, 418-425.
- Stam CJ, Dijk BW van (2002) Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D*; **163**: 236-241.
- Stam C.J. (2005) Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology* **116** 2266-2301.
- Stam CJ, de HW, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM et al. (2009) Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease.; *Brain* **132**:213-224.
- Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **47**, 2015-2028.
- Sunderland A., Harris J.E., Baddeley A.D, (1983) Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study, *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, Volume 22, Issue 3, Pages 341-357, ISSN 0022-5371, DOI: 10.1016/S0022-5371(83)90229-3.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* **3**, 151-162.
- Tononi G., Sporns O. and Edelman M. (1994) A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**.
- van der Pol B. (1927) Forced oscillations in a circuit with non-linear resistance. *Phil. Mag.*, **3**:64.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* **2**:229-239.
- Vestberg S, Passant U, Elfgrén C. (2009) Stability in the clinical characteristics of patients with memory complaints. *Arch Gerontol Geriatric*; **26**-30.
- Yesavage J.A., Brooks J.O. (1991) On the importance of longitudinal research in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.*; **39**(9):942-4.

ARTÍCULOS EN LOS QUE SE BASA LA PRESENTE TESIS:

1.º) Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, Campo P, P Castellanos N, Gil P, Moratti S, Pereda E, del-Pozo F (2010) “Functional connectivity in Mild Cognitive Impairment during a Memory Task: Implications for the Disconnection Hypothesis”.

2.º) Bajo R, Castellanos NP, Lopez ME, Ruiz JM , Montejo P, Montenegro M , Llanero M, Gil P, Yubero R , Baykova E , Paul N, Aurtenetxe S, del-Pozo F, Maestu F. (2011) “Early dysfunction of functional connectivity in healthy elderly with subjective memory complaints”.

3.º) Bajo R, Castellanos N P, Cuesta P, Aurtenetxe S, Gil-Gregorio P, del-Pozo F, Maestú F. (2011) “Differential patterns of functional connectivity in Progressive and Stable Mild Cognitive Impairment subjects”.

4.º) Sancho M., Sánchez Quesada F., Bajo R. (2007) “Magnetoencefalografía y exploración de la dinámica cerebral”.

ARTÍCULOS DEL AUTOR

Artículos del autor

- Sancho M., Sánchez Quesada F., Bajo R. (2007) Magnetoencefalografía y exploración de la dinámica cerebral. *Revista de la Sociedad Española de Física*.

- Solana AB, Maestu C, Bajo R, Rios M, Lineras JA, Serratosa JM, Marinas A, Giráldez BG, F. del-Pozo (2009) Dependency of the paroxistic activity duration on its localization through its analysis using a simultaneous combination of EEG-fMRI: First Results *International Journal of Bioelectromagnetism*.

- Castellanos NP, Paúl N, Ordóñez VE, Demuynck O, Bajo R, Campo P, Ortiz T, del-Pozo F, Maestú F. (2010) Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury. *Brain*.

- Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, Campo P, P Castellanos N, Gil P, Moratti S, Pereda E, del-Pozo F (2010) Functional connectivity in Mild Cognitive Impairment during a Memory Task: Implications for the Disconnection Hypothesis. *Journal of Alzheimers Disease*.

- Castellanos NP, Leyva I, Buldú JM, Bajo R, Paúl N, Cuesta P, Ordoñez VE, Pascua CL, Boccaletti S, Maestu F, del-Pozo F. (2010) Principles of recovery from traumatic brain injury: reorganization of functional networks. *Neuroimage*.

- Bajo R, Castellanos NP, Lopez ME, Ruiz JM, Montejó P, Montenegro M, Llanero M, Gil P, Yubero R, Baykova E, Paul N, Aurtenetxe S, del-Pozo F, Maestu F. (2011) Early dysfunction of functional connectivity in healthy elderly with subjective memory complaints. *AGE* (in press).

- Bajo R, Castellanos NP, Cuesta P, Aurtenetxe S, Gil-Gregorio P, del-Pozo F, Maestú F. (2011) Differential patterns of functional connectivity in Progressive and Stable Mild Cognitive Impairment subjects. *Neurobiology of Aging* (under review).

- Buldu J, Bajo R, Maestú F, P Castellanos N, Leyva I, Gil P, Sendina-Nadal I, Almendrales JA, Nevado A, Boccaletti S, del-Pozo F. (2011) Complex networks analysis of magnetoencephalographic activity in mild cognitive impairment. *PlosOne* (in press).

- Castellanos NP, Bajo R, Cuesta P, Villacorta-Ateinz JA, Paúl N, del-Pozo F, Maestu F. (2011) Alteration and reorganization of functional networks: a new perspective in brain injury study. *Frontiers in Human Neuroscience* (under minor revision).

- Zamrini E, Fernando Maestu, Michael Funke, Jyrki Makela, Myles Riley, Ricardo Bajo, Gustavo Sudre, Alberto Fernandez, Nazareth P. Castellanos, Francisco Del Pozo, Cees Stam, Bob van Dijk, Anto Bagic, Eero Pekkonen and James Becker (2011) Magnetoencephalography (MEG) as a Putative Biomarker for Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* (In press).

- Coullaut-Valera R., Arbaiza I., Arrúe R., Coullaut-Valera J., Bajo R. (2011) Deterioro cognitivo asociado al consumo de diferentes tipos de drogas. Actas Españolas de Psiquiatria (In press).

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Con el fin de hacer un poco menos 'rollo' y más ameno este apartado, voy a expresar mis agradecimientos en forma resumida mediante un esquema.

En el hemisferio izquierdo de mi supuesto cerebro, pondré toda la gente de mi vida laboral y académica a la que quiero agradecer de veras todo su apoyo.

En el hemisferio derecho, estarán mis familiares, esos que hacen posible que este autor esté deambulando por aquí y escribiendo tesis doctorales y artículos.

