

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



* 5 3 0 9 8 4 7 1 1 X *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-370986-4

**MARCADORES
NEUROFISIOLÓGICOS PRECOCES
EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Trabajo realizado para obtener el grado de Doctor.

Autor: José M^a Pérez Serrano.

Madrid -1998



**Directores: Prof. Dr. D. Domingo Espinós Pérez.
Prof. Dr. D. Tomás Ortíz Alonso.**

A mi mujer y mis hijos

Agradecimientos:

1.- A mi maestro el **Dr. D. José Carlos Oliveros Pérez**, Jefe del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico de Madrid hasta el año 1994, por su continua enseñanza de la especialidad, su humanidad y su bien hacer a lo largo de su vida, lo que le ha llevado a animarme constantemente a la realización de la presente Tesis, contribuyendo con sus ideas a la mejor realización de la misma.

2.- Al **Dr. D. Fernando Jiménez Martínez**, actual Jefe del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico de Madrid, por su apoyo y constante estímulo para la realización del presente trabajo.

3.- Al Dr. en Psicología **D. Alberto Fernández Lucas**, por su ayuda y colaboración en el estudio y la realización de los análisis estadísticos de todos los valores variables de este Tesis.

4.- A los psicólogos **D. Eduardo Martínez Castillo y D. Fernando Maestú Unturbe**, por la colaboración prestada en la realización de los estudios a los sujetos incluidos en este trabajo, así como por la realización de las pruebas Neuropsicológicas necesarias.

5.- A los médicos residentes del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid: **Dres. Sans Boz y Gómez-Utrero y las Dras. Fernandez Gil, Basurte Villamor y Villalibre Valderrey y Villamil Soler**, por su contribución a la recogida de muestras y datos bibliográficas.

6.- A las técnicas en Neurofisiología del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico de San Carlos: **Srtas: Encinas (ATS), Segúin, Martínez y López (Auxiliares de enfermería)**, por su colaboración en la realización de los estudios a los pacientes y su constante ánimo a la realización de este trabajo.

7.- A las administrativas del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid: **Srtas. Medel, García y Portero**, por la realización de los informes correspondientes a los pacientes que han integrado los diferentes grupos de este trabajo.

8.- A la Asociación Española de Familiares de Enfermos de Alzheimer, por haber contribuido aportando pacientes para posibilitar este trabajo.

9.- Al **Prof. Dr. D. Domingo Espinós Pérez (Catedrático de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid)**, por la dirección de la presente Tesis Doctoral y los consejos y directrices para la realización de la misma.

10.- A mi buen amigo el **Prof. Dr. D. Tomás Ortíz Alonso (Profesor Titular de Neuropsicología en la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid)**, codirector de la presente Tesis, el cual a la vez me ha prestado una valiosísima ayuda en la recogida de datos y realización de los gráficos incluidos en el presente trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN:

1. - EL ENVEJECIMIENTO	2
1.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.	3
1.2.- ASPECTOS NEUROANATÓMICOS.	6
1.3.- ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS.	8
1.4.- ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS.	16
2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:	23
2.1.- INTRODUCCIÓN.	24
2.2.- ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN.	30
2.3.- ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS.	31
3.- JUSTIFICACION:	42
3.1.- EEG CUANTIFICADO.	43
3.2.- POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS:	52
3.2.1.- COMPONENTE N200.	52
3.2.2.- COMPONENTE P300.	60
3.3.- TIEMPO DE REACCIÓN.	70
4.- OBJETIVOS GENERALES:	75

5.- HIPOTESIS DE TRABAJO:	77
6.- MATERIAL Y MÉTODOS:	79
6.1.- MUESTRA.	80
6.2.- PRUEBAS APLICADAS:	83
6.2.1.- PRUEBAS NEUROPSIOLÓGICAS.	84
6.2.2.- PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS.	84
6.3.- PROCEDIMIENTO.	85
6.4.- ANÁLISIS DE DATOS.	86
6.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	87
7.- RESULTADOS:	89
7.1.- REPRESENTACIÓN TOPOGRÁFICA DEL EEG.	90
7.2.- CUANTIFICACIÓN DEL EEG.	96
7.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EEG.	99
7.4.- CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE EEG.	104
7.5.- POTENCIALES COGNITIVOS AUDITIVOS.	106
7.6.- POTENCIALES COGNITIVOS VISUALES.	109
7.7.-TIEMPO DE REACCION MEDIANTE EMG.	119
8.- DISCUSION:	125
8.1.- EEG CUANTIFICADO E ÍNDICE EEG.	126

8.2.- POTENCIALES EVOCADOS N200 Y P300.	129
8.3.- RESPUESTA MOTORA.	133
9.- CONCLUSIONES:	142
10.- BIBLIOGRAFÍA.	145

INTRODUCCIÓN

1. - EL ENVEJECIMIENTO

1.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

1.2.- ASPECTOS NEUROANATÓMICOS.

1.3.- ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS.

1.4.- ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS.

1.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

Hoy resulta un hecho constatado que las investigaciones en torno a la vejez han aumentado durante las tres últimas décadas en los denominados países desarrollados. Ante todo parece ser que estamos asistiendo a un cambio espectacular de las pirámides poblacionales, en el sentido de un claro envejecimiento de la población de las naciones técnicamente más avanzadas.

A la hora de tratar de explicar estos importantes cambios sociales, entre otros muchos posibles, dos factores aparecen como responsables,. Por un lado, el control de la natalidad, que hace que disminuyan considerablemente las bases piramidales y, por otro, los cuidados médicos junto con la mejora general de las condiciones vitales, que han posibilitado el que casi se duplique la esperanza de vida desde los inicios de esta centuria hasta nuestros días (*Fries, 1987*).

Si este envejecimiento poblacional aparece como un hecho difícil de soslayar, parece lógico que desde diversas disciplinas (biológicas, psicológicas, sociales, antropológicas) se trate de estudiar el fenómeno, dadas las importantes repercusiones que sin duda están comenzando a generarse (*Spencer y Dorr, 1975; Woodruff y Birren, 1983*). De hecho, el aumento del número de ancianos va a incidir considerablemente al menos en dos esferas capitales:

- a) **Económico-social.** Se produce un cambio radical en las relaciones humanas y en la estructuración de la sociedad en cuanto tal
- b) **Biológico-psicológica.** Se conocen relativamente bien los cambios que se producen desde el nacimiento hasta la adolescencia-juventud, pero se desconoce bastante la evolución de la edad adulta y de la vejez, tanto es así que ahora estas etapas constituyen más de la mitad de la vida de cada persona.

Los problemas de envejecimiento cerebral - por lo que se refieren a la pérdida de funciones cognitivas - no comienzan en lo que llamamos la tercera edad o después de la jubilación, sino que es un proceso que comienza mucho antes, quizá en muchos casos a partir de los 30 años, cuando se inicia una

pérdida diaria de neuronas. Podría decirse que en el ser humano comienza a producirse un proceso de deterioro paulatino que tiene su mayor acentuación en la tercera edad, entre otras razones por la falta de estimulación y por la pérdida continuada de interés y de dinámica socioambiental que permita un mejoramiento de la dinámica cerebral en general.

El uso continuado de la agenda como método de recuerdo de citas o reuniones, el olvido esporádico de una palabra que no acertamos a encontrar en un momento determinado, el no recordar en un momento preciso el nombre de la persona que hace años no veíamos, la falta de agilidad en nombrar en las reuniones a la persona a la cual nos dirigimos, etc. pueden ser signos mas que suficientes para poder demostrar la pérdida progresiva de determinadas funciones neuropsicológicas a partir de edades adultas de nuestra vida.

No cabe la menor duda que a medida que avanzamos en nuestra edad cronológica nos encontramos con mas posibilidades de que nuestro cerebro pueda sufrir determinados agresiones que conllevan alteraciones funcionales importantes.

Por otro lado, el mismo proceso de envejecimiento conlleva deterioros relevantes en el mecanismo general y específico del funcionamiento cerebral, debido en parte a la pérdida neuronal, enlentecimiento de los procesos *metabólicos neuronales*, *pérdida de la capacidad de neurotransmisión* y por último también puede venir dificultada nuestra dinámica cerebral por diversos motivos ambientales (inadecuada alimentación, falta de vitaminas, oligoelementos, abuso de fármacos, condiciones ambientales estresantes, hipoestimulación ambiental, problemas sociofamiliares, etc.).

Al realizar una visión retrospectiva del proceso de desarrollo de nuestro cerebro, encontraríamos que los primeros vestigios de nuestro origen cerebral podría encontrarse hace 700 millones de años en unos invertebrados que vivían en el mar, llamados colenterados, que ya poseían células nerviosas, pero que su rudimentario sistema nervioso carecía totalmente de control.

Un peldaño importante en el desarrollo del sistema nervioso se produjo hace alrededor de 400 millones de años, con la aparición de los vertebrados con médula espinal, cerebro anterior (relacionado con el olfato), cerebro medio - relacionado con la visión - y cerebro posterior (relacionado con el equilibrio).

Un hito importante del desarrollo viene dado por la consecución del proceso de adaptación a la tierra, en dos etapas, la etapa anfibia (ranas, salamandras, etc.) hace 320 millones de años y la etapa reptil (dinosaurios, lagartos, etc.) hace 280 millones de años. El posterior hito evolutivo se sitúa en la aparición de aves y mamíferos hace unos 200 millones de años.

Por último, podemos valorar como otro gran importante hito evolutivo antes de la aparición del hombre, el desarrollo del córtex cerebral, verdadera sede de los procesos superiores, hace aproximadamente unos 80 millones de años. La aparición del primer hombre en términos de evolución podríamos situarla hace aproximadamente 5 millones de años y el homo sapiens podría situarse hace escasamente 50.000 años.

Dejando de lado los aspectos filogenéticos del hombre, a la hora de estudiar el cerebro del anciano se nos presenta la duda de la comparación con el cerebro del que se supone cerebro normal; sin embargo la duda se presenta en el concepto mismo que tenemos de cerebro normal; porque que podemos considerar *como normal, el tamaño del cerebro, las conexiones, la elasticidad, la plasticidad, o la capacidad de adaptación al medio ambiente.*

Si consideramos este último concepto biopsicosocial de normalidad cerebral, entonces tendremos que considerar al cerebro del anciano tan normal como el de cualquier joven, siempre que se encuentre armónicamente integrado el aspecto involutivo con el de adaptación biopsicosocial.

Muchas veces se ha considerado fuera de la normalidad al anciano por culpa de su tamaño cerebral. Aquí no sirve la expresión de cuanto más grande mejor, ni las buenas esencias se conservan en frascos pequeños. Mas bien debemos considerar otro tipo de parámetros a la hora de hablar de normalidad

cerebral. En este sentido nosotros sabemos que el peso medio del cerebro del hombre se sitúa alrededor de 1.400 gramos; sin embargo el peso del mismo en las mujeres por termino medio es un 10% inferior al del hombre y por eso no podemos decir que son menos inteligentes, así como tampoco podemos decir que el elefante con un cerebro de 6.000 gramos, las ballenas con un cerebro de 9.000 gramos o los delfines con un cerebro de 1.700 gramos sean más inteligentes que el hombre.

Asimismo, existen casos como el del novelista ruso Turgenev, que poseía un cerebro de peso superior a la media (2.000 gramos), mientras que Anatole France, premio Nobel de Literatura en 1921 poseía un cerebro con un peso inferior a la media (1.200 gramos).

No obstante lo dicho se puede llevar a cabo una descripción de las características diferenciales del cerebro del anciano frente al cerebro, llamémosle normal del hombre joven o adulto.

1.2 ASPECTOS NEUROANATÓMICOS.

Desde el punto de vista anatómico, comprobamos que el cerebro del anciano pesa como termino medio un 10% menos que el cerebro del joven, sin embargo esto no tiene mayor importancia, puesto que el cerebro al igual que los demás órganos de nuestro cuerpo, tiene una reserva substancial que le permite seguir funcionando bien con grandes déficits. Por otro lado, desde el punto de vista funcional, no tiene que preocuparnos demasiado este dato, puesto que se ha demostrado que determinados genios tenían un cerebro con un peso 10% inferior al de las personas normales y por otro lado, se han encontrado diferencias de hasta un 40% entre los cerebros de diferentes investigadores y genios.

Una considerable evidencia informa que durante la vejez se observa un agrandamiento ventricular y la atrofia del girus cinguli, particularmente de los lóbulos frontales, temporales y parietales (*Coffey y col., 1992; Ito y col., 1990; Kemper, 1984; Laffey y col., 1984*). También se ha observado una disminución del

peso cerebral y del grosor cortical en las áreas frontales mediales, temporales superiores y otras áreas corticales de asociación (*Coffey y col., 1992; Jernigan y col., 1991; Terry y col., 1987*) además de una importante pérdida celular en áreas selectas cerebrales (*Brizze, 1981; Henderson y col., 1980; Kemper, 1984*) y del tallo cerebral, responsable de la síntesis de neurotransmisores (*Katzman y Terry, 1983; Norstrand, 1981*).

La degradación de la actividad neurotransmisora es un elemento fundamental que contribuye a la degeneración neuronal y a los cambios conductuales relacionados con la edad (*Carlsson, 1987; Petkov y col., 1988*). La reducción de la densidad en las espinas neuronales y en las conexiones sinápticas (*Katzman y Terry, 1983; Mervis, 1978; Scheibel, 1979*) y la pérdida de las dendritas horizontales (*Scheibel y Scheibel, 1975*) resulta en una pérdida de las funciones complejas de programación y un deterioro de la comunicación intra y extracortical.

Desde el punto de vista histológico, fisiológico y bioquímico, el envejecimiento conlleva una pérdida selectiva de células nerviosas, de procesos fisiológicos, de pérdida de determinados neurotransmisores y diferencial en cuanto a distintas regiones cerebrales, de tal forma que es más afectada la corteza que el tronco encefálico, aunque se han evidenciado pérdidas importantes como consecuencia del envejecimiento en núcleos tan importantes como el locus coeruleus, localizado en la protuberancia y la sustancia negra localizada en el mesencéfalo (*Carlson, 1985*). Estos cambios asociados con el envejecimiento están íntimamente relacionados y se les ha descrito como una cascada de interacciones que incluyen hormonas, neurotransmisores y otros factores fisiológicos.

La mayoría de los investigadores sostienen que el metabolismo cerebral total está reducido en la mayoría de los ancianos. Esto es debido parcialmente a una disminución de la demanda metabólica a consecuencia de la reducción del tejido neuronal y del deterioro de los sistemas sensoriales. Se han observado disminuciones del flujo sanguíneo cerebral, consumo de oxígeno, y/o utilización de glucosa (*Leenders y col., 1990; Martín y col., 1991; Zemcov y col., 1984*). Sin

embargo, otros investigadores han observado la existencia de pocos o ningún cambio en ancianos sanos (*Ito y col., 1990*).

1.3.- ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS.

A pesar de la gran variabilidad individual, pueden observarse consistentemente cuatro tipos de cambios del EEG en ancianos que no muestran evidencias de enfermedad clínica del SNC:

- ***Enlentecimiento de la banda alfa,***
- ***Cambios en la actividad de beta,***
- ***Aumento de la actividad de las ondas lentas difusas (delta y theta)***
- ***Aparición de enlentecimiento focal y de ondas agudas en las áreas temporales,*** normalmente en el hemisferio izquierdo (*Matejcek, 1980; Obrist, 1976; Torres y col. , 1983*).

Los estudios sobre los potenciales evocados indican que el enlentecimiento de la edad aparece en todos los niveles funcionales del cerebro. Una considerable evidencia informa de un retraso con la edad en los tractos auditivos y somatosensoriales del tallo cerebral (*Allison y col., 1983; Chu, 1985*). Se ha observado una extensión de los componentes de latencia media en los sujetos de mayor edad, sugiriendo un enlentecimiento en la transmisión y elaboración de las descargas sensoriales que llegan a las áreas corticales receptoras auditivas, somatosensoriales y visuales (*Drechsler, 1978; Kelly-Ballweber y Dobie, 1984*).

Se ha informado que los componentes exógenos o de larga latencia se retrasan en la vejez (*Klorman y col., 1978; Smith y col., 1980*). Los estudios sobre el componente P300 y la vejez, documentan un enlentecimiento progresivo de los sistemas neuronales implicados en el procesamiento cognitivo (*Brown y col., 1983*;

Pfefferbaum y col., 1984; Picton y col., 1984; Polich y col., 1985). El componente P100 también está significativamente retrasado en los ancianos (*Allison y col., 1984; Shaw, 1984; Shadrer y Dustman, 1980*).

En contraste, los cambios del componente P300 desde la edad adulta a la senectud reflejan el lento proceso de envejecimiento de las funciones cognitivas (como la discriminación y evaluación de estímulos), con las hasta el presente no claras relaciones con los substratos neuroanatómicos.

Las latencias de los componentes N200 y P300 son muy prolongadas, y las amplitudes del componente P300 en sujetos de avanzada edad, moderadamente reducidas. Estos datos son confirmados, con pocas excepciones, por la mayoría de los diferentes tipos de P300, pero hay alguna discrepancia respecto al grado de prolongación de la latencia del P300 y de la reducción de su amplitud. Las diferencias encontradas en los distintos estudios de latencia del P300 en relación con la edad, pueden ser explicados por diferencias en la metodología, diferentes distribuciones de electrodos, diferencia en el número de sujetos investigados, diferencias en el rango y distribución de edades de las poblaciones estudiadas, y por los paradigmas aplicados.

Por ejemplo, es bien conocido que un incremento en la complejidad de los estímulos da como resultado un incremento en la variabilidad de la latencia del P300. El tipo de estimulación puede ser un elemento de confusión adicional, desde que las P300 evocadas por omisiones aleatorias de estímulos esperados no mostraron prolongaciones en las latencias que tuvieran relación con la edad. Además, algunos sujetos sanos, especialmente en grupos de más edad, son un problema, ya que el envejecimiento y su morbilidad asociada pueden conducir a un incremento de la variabilidad del P300.

Otras posibles razones pueden ser ciertas técnicas de medida de l P300: como son procedimientos automatizados con plantillas (*template-fitting procedures*) que dependen en gran medida de la relación señal-ruido de los períodos de EEG y que conducen a un aumento en la variabilidad de las latencias del P300. Los efectos dependientes de la aplicación de las distintas modalidades

sensoriales pueden causar algunas diferencias en las latencias del P300, como revelaron los datos obtenidos entre varios estudios, con el sistema auditivo, visual y somatosensorial.

Esto parece también plausible por otras líneas de evidencia que muestran que el P300, aunque de naturaleza endógena, no son totalmente independientes de las cualidades físicas de la evocación de estímulos en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.

Para reducir la posible confusión entre los efectos de la edad y de la enfermedad, relacionados con las alteraciones en las funciones sensoriales sobre los componentes positivos tardíos (P300), todos los sujetos tienen que ser cuidadosamente explorados para detectar deterioros visuales, auditivos, o somatosensoriales. Además, la estimulación debería ser muy superior al umbral sensorial de cada individuo, puesto que la estimulación dentro de los 15 dB del umbral de audición, por ejemplo, pueden prolongar la latencia del P300 unos 15 sg.

Además, la prolongación de las latencias relacionadas con la edad, de los primeros componentes exógenos N100 y P200, son marcadamente más bajas que las de los endógenos N200 y P300 de los mismos potenciales. Así pues, los cambios relacionados con la edad de los potenciales evocados son obviamente reflejo de los cambios corticales más que de las alteraciones de las funciones sensoriales.

Existen controversias acerca de los efectos de la edad sobre la amplitud del P300. Algunos autores dicen no encontrar diferencias, mientras que otros encontraron una continua disminución de la amplitud del P300. Estas diferencias son debidas en parte al rango de edad de las poblaciones estudiadas. Además de este factor, pueden contribuir a estas discrepancias las distintas modalidades sensoriales (evocando visualmente el P300, generalmente tenemos mayores amplitudes que evocándola auditivamente), o el tipo de tareas de los sujetos (contando mentalmente obtenemos una mayor amplitud que presionando un botón) o las diferentes técnicas de medida de la amplitud.

Además, la reducción de amplitud del P300 en la media de los potenciales evocados, podría también ser debido a un incremento de la latencia por el nerviosismo de las personas mayores en tareas de ensayo único. Para clarificar esto se han diseñado técnicas de promedio automatizado. Estos análisis sin embargo, mostraron que la reducción en la amplitud del P300 en el promedio de los potenciales evocados de los sujetos mayores, no eran causados por una variabilidad en la latencia de l P300 de ensayo único, ya que incluso persistían después del promedio ajustado de latencia.

Otra razón que explica las diferencias de amplitud del P300, puede ser los cambios en la distribución de estos en el cuero cabelludo, con respecto a la edad. Mientras las amplitudes se reducen sobre las regiones centroparietales, permanecen constantes o se incrementan ligeramente sobre las frontales, resultando una distribución de amplitudes más equipotencial.

Una razón de este fenómeno puede ser el hecho de, que la onda lenta negativa, decrece con la edad, especialmente en las áreas frontales del cerebro y se incrementa la amplitud del P300 con respecto a la edad.

Dependiendo de este tipo de derivaciones, los efectos de la edad sobre la amplitud del P300 pueden, de esta manera, ser más o menos atenuados entre los distintos estudios.

Las relaciones entre los parámetros del P300 y la edad, pueden ser descritas mediante diferentes modelos matemáticos. Mientras algunos autores hablan sobre una regresión lineal como, la función más adecuada para la amplitud y la atención del P300, desde los jóvenes adultos hasta la edad avanzada, otros sugieren, la existencia de al menos dos funciones diferentes de regresión lineal para los sujetos situados por encima y por debajo de 45 y 61 años respectivamente.

Gordon y col. (1986) encontraron en su estudio que la edad de 45 años era el punto de corte en el cual comenzaba una fuerte pendiente, y sugirieron un modelo de regresión curvilíneo; pero no fueron capaces de demostrar que la

función de regresión curvilínea, fuera más apropiada, que los análisis de regresión lineal.

Recientemente, se ha encontrado que los análisis comparativos de funciones de regresión lineal en diferentes grupos de edad es más eficiente, y los modelos de regresión exponencial no aportan información adicional.

El envejecimiento y su morbilidad asociada, pueden conducir a un incremento en la variabilidad de latencia de las P300. Este efecto se observó en los componentes P3a y P3b, pero este resultado es todavía muy discutido. Sin embargo, algunas discrepancias obtenidas sobre estos datos, resultan de la confusión sobre los efectos de la complejidad de: los estímulos aplicados, las técnicas de medida, el tipo de P300, y la posición de los electrodos.

Tomando estas variables extrañas dentro del conjunto, nosotros concluimos que hay un incremento de la variabilidad real de las latencias del P300 relacionadas con la edad, mientras las amplitudes pueden descender, al menos en las zonas de algunos electrodos como el Pz.

Con una visión clínica del incremento de la variabilidad de la latencia del P300 en relación con la edad, se puede poner en peligro, en sujetos de avanzada edad, la capacidad diagnóstica del P300.

Parece necesario reducir los efectos de las ya mencionadas variables que pueden generar confusión, usando paradigmas de estímulos simples más que de estímulos complejos, y técnicas de elección múltiple más que técnicas de medida con plantillas basadas en el promedio de potenciales evocados.

En contraste con el amplio cuerpo de datos sobre los cambios de I P300 relacionados con la edad, solo hay un pequeño número de estudios sobre el componente N200 durante el proceso normal de envejecimiento.

De este modo, solamente se pueden esbozar algunas conclusiones preliminares sobre el N200. En general las latencias del N200 se ven prolongadas durante el envejecimiento. Esto se encontró tanto en paradigmas visuales como

auditivos. Las prolongaciones en las latencias de estas N200 relacionadas con la edad, variaban entre 0,65 msg/año y 0,90 msg/año, siendo menores que aquellas encontradas en las latencias P300, pero mayores que los registrados por los primeros componentes exógenos como el N100 y N200. Estos hallazgos están en consonancia con la regla general del menor rango de latencia de los componentes, el menor es la prolongación de la latencia relacionada con la edad. Además, esto también corrobora la idea ya mencionada del excepcional papel del N200 entre los primeros potenciales y las complejas P300.

La relación entre la edad y la latencia del N200 en paradigmas auditivos y visuales, ha sido bien definida con funciones de regresión lineal. Aunque la pendiente de la función de regresión (de la latencia de N200 relacionadas con la edad) era más alta en sujetos mayores de 62 años que entre los sujetos comprendidos entre los 45 y los 62, no hay evidencia de que una función de regresión lineal exponencial fuera más apropiada. Los actuales resultados de la latencia del N200 sobre la variabilidad en relación con la edad, siguen siendo muy controvertidos.

Brown y col (1983) han sugerido que el cambio en la latencia del componente P300 relacionado con la edad es exponencial en lugar de lineal, en tanto que *Picton y col (1984)* pudieron encontrar tendencias no lineales. La conclusión generalizada ha sido la falta de un patrón curvilíneo en la función latencia-edad del P300, aunque esta conclusión no es compartida por todos los autores. En cualquier caso, la utilización de aproximaciones lineales está justificada para propósitos clínicos.

La amplitud del componente P300 disminuye con el avance de la edad, pero hay tanta variación entre individuos en la amplitud que este parámetro no es de utilidad clínica. El sexo no tiene ningún efecto sobre la latencia del componente P300, aunque la amplitud del P300 tiende a ser mayor en las mujeres (*Picton y col 1984*).

A pesar de las diferencias encontradas en los estudios sobre los cambios del P300 en relación con la edad, se han demostrado efectos del proceso normal

de envejecimiento sobre las latencias y amplitudes del P300 indicativos de un proceso mas bien lento de prolongaciones menores de tiempo de evaluación de estímulos, y leves reducciones en la capacidad de atención selectiva. Estas alteraciones contrastan con una más rápida disminución de las latencias e incremento de las amplitudes del P300, que tienen lugar desde la infancia hasta el comienzo de la adolescencia. Estas últimas se relacionan con los procesos de maduración cerebral (incremento en la conectividad intracortical) mientras que se ven menos claros sus substratos morfológicos y neuroquímicos.

Nuestro conocimiento acerca de la relación entre los cambios de P300 relacionados con la edad y el Electroencefalograma (EEG) está lejos de ser completo. En contraste con las amplitudes del P300 que permanecen relativamente estables durante el proceso de envejecimiento, las prolongaciones en las latencias del P300 parecen correlacionar con el enlentecimiento del EEG en reposo, que se produce junto con el declive cognitivo del final de la senectud.

Para hacer un análisis directo de las relaciones entre el EEG y el P300, hay que investigar los periodos de EEG que preceden y siguen a los eventos evocadores del P300. Los datos sobre este tipo de investigación son bastante escasos. Un interesante estudio encontró una disminución en la actividad alfa y beta del EEG después de una tarea con estímulos relevantes. Esta actividad basal del EEG fue más larga para tareas de más dificultad, y alcanzó su punto máximo en el mismo periodo de tiempo en el que cayó la punta P300. Aunque no hay una conexión clara, sin embargo se pudo establecer una relación entre la actividad alfa y beta y las latencias del P300. De esta manera, la interacción exacta entre el P300 y la reactividad basal de los EEG de postestímulos, y los posibles impactos sobre el análisis de las funciones mentales, tanto en casos de envejecimiento como de desordenes cognitivos, permanecen hasta el presente poco claras.

Desde que se han encontrado potenciales como el P300 en varias especies animales, e incluso cambios relacionados con la edad similares a los encontrados en potenciales P300 humanos, los estudios longitudinales del P300 realizados con modelos animales adecuados en correlación con datos morfológicos, neuroquímicos y electrofisiológicos prometen ser más precisos para

aclarar los substratos subyacentes a las alteraciones del P300 en relación con la edad.

Para realizar investigaciones clínicas es un requisito indispensable el obtener datos normativos agrupados por edades. El P300 promete ser muy adecuado para objetivar sutiles niveles de disfunción cognitiva, que pueden afectar en una amplia variedad de condiciones, ya sea de manera directa, como en la enfermedad de Alzheimer, Huntington u otros tipos de demencia, o de manera secundaria como en el caso de Parkinson, esclerosis múltiple, alcoholismo crónico, encefalopatía hepática e hipoxia. Además, proporcionan algunas líneas de evidencia para diferenciar estos síndromes orgánicos cerebrales, de síndromes de pseudodemencia como la depresión mayor.

Ya que la variabilidad de la latencia y la amplitud del P300 aumenta con la edad, la utilidad diagnóstica del P300 en sujetos de avanzada edad debe ser limitada. De esta forma, antes de integrar los potenciales evocados en la investigación de los pacientes con déficits cognitivos se ha de demostrar su capacidad diagnóstica en estudios clínicos claramente diseñados para evaluar las características del P300. Por este motivo es urgente reducir la variabilidad de los datos del P300 en sujetos de edad avanzada. Este objetivo se logrará, entre otras cosas, evitando la estimulación próxima al umbral, con una gran complejidad de los paradigmas de estímulos del P300 y amplios periodos de tiempo de sesiones de P300, definiendo claramente las técnicas de medida del P300 y, finalmente, haciendo análisis longitudinales sobre una población dada durante un amplio periodo de tiempo.

Esto último parece ser el camino más recto y fiable, pero también es más caro, necesita más tiempo y presenta mayores dificultades de investigación.

Para estos estudios, los sujetos deberían ser explorados también bioquímica y psicométricamente con el objeto de excluir otro tipo de efectos sobre las funciones cognitivas. Los datos obtenidos en estos estudios darían una visión más precisa de la dinámica de los cambios del P300 durante el proceso normal de

envejecimiento, y también ofrecerían una mejor fuente de datos para facilitar los diagnósticos de enfermos dementes, especialmente en los estados iniciales.

1.4.- ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS.

Por lo que se refiere a las funciones neuropsicológicas, el envejecimiento conlleva un claro deterioro de la mayoría de las mismas, entre las que cabe destacar los problemas de memoria. En la memoria se manifiestan déficits de procesamiento localizados en la codificación, en el almacenamiento y en la recuperación de la información, o en procesos organizativos que se producen en la interacción entre codificación y recuperación en las personas mayores.

Quienes defienden que los problemas de memoria de los ancianos radican en la dificultad para recuperar la información, cuentan con diversas líneas de evidencia que concurren en este argumento. Por un lado, cuando se han comparado los resultados obtenidos por los ancianos en tareas de reconocimiento frente a tareas de recuerdo, se ha observado que se producen menos diferencias en comparación con los jóvenes en el primer tipo de tareas que el segundo. Cuando se han comparado condiciones de recuerdo libre y de recuerdo señalizado, también se ha encontrado que los ancianos emplean mecanismos de recuperación menos efectivos que los jóvenes puesto que cuando se les dan las señales para recordar, mejoran su ejecución en comparación con la línea base de recuerdo libre.

Tal como *Birren y Schaie (1977)* documentaron en su revisión, el envejecimiento conlleva un claro deterioro en el sistema sensorial. Pues bien, a pesar de que el sistema visual se ve afectado por diversos cambios con la edad no se han demostrado déficits consistentes a medida que aumenta la edad en la capacidad para identificar estímulos presentados brevemente (*Botwinick, 1978*).

A pesar de ser un almacén temporal con capacidad limitada, la memoria primaria desempeña un papel importante en el control y en la asimilación de nueva información (*Palacios y Marchesi, 1985*). Tanto la capacidad estructural como el

decaimiento de la información en memoria primaria muestran ligeras - si es que las hay - diferencias entre jóvenes y viejos (*Botwinick y Storandt, 1974; Craick, 1971; Drachman y Ladvitt, 1972; Friedman, 1974*).

La memoria secundaria con una capacidad potencialmente ilimitada, no sólo es el sistema que mantiene de forma permanente la información, sino que también interviene activamente en todo el proceso de recuerdo. Los problemas de memoria que manifiestan los ancianos han sido considerados como déficits de procesamiento localizados en la codificación (*Eysenck, 1974; 1977*), en el almacenamiento (*Hulicka y Weiss, 1965; Welford, 1958*) y en la recuperación de la información (*Craick, 1977; Schonfield y Robertson, 1966*) o en procesos organizativos que se producen en la interacción entre codificación y recuperación (*Denney, 1974; Hultsh, 1971, 1974, 1975; Sanders y col. , 1980; Smith, 1979, 1981*).

Los déficits en la codificación han sido puestos de manifiesto en la investigación que proporciona tareas de orientación en el momento de la codificación. Dependiendo del tipo de tarea de orientación que se de, aparece un patrón determinado de diferencias de edad. Se ha observado que apenas hay diferencias de edad cuando las tareas conllevan procesamiento poco elaborado (procesamiento ortográfico o estructural y procesamiento fonémico) (*Smith, 1979; Craik, 1977*), mientras que el recuerdo de los jóvenes es superior al de los ancianos cuando las tareas exigen procesamiento más profundo o elaborado (procesamiento semántico) (*Smith, 1979; Perlmutter, 1978, 1979; Craik, 1977*).

La información codificada puede ser perdida en el almacenamiento; si así fuese, una vez perdida nunca podría recuperarse (*Botwinick, 1984*). La hipótesis de *Welford (1958)* de que con el envejecimiento se produce una mayor susceptibilidad a la interferencia constituye un prototipo de posición teórica que adjudica los déficits mnemónicos en la vejez a un inadecuado almacenamiento de la información. A pesar de que esta hipótesis estimuló mucha investigación, en la actualidad se acepta ampliamente que carece de apoyo (*Smith, 1979, 1981*).

Quienes defienden que los problemas nemónicos de los ancianos radican en la dificultad para recuperar la información cuentan con diversas líneas de evidencia que concurren en este argumento. Por un lado, cuando se han comparado los resultados obtenidos por los ancianos en tareas de reconocimiento frente a tareas de recuerdo, se ha observado que se producen menos diferencias en comparación con los jóvenes en el primer tipo de tareas que el segundo (*Craik, 1971; Harkins y col., 1979; Smith, 1975*). Cuando se han comparado condiciones de recuerdo libre y de recuerdo señalizado, también se ha encontrado que los ancianos emplean mecanismos de recuperación menos efectivos que los jóvenes puesto que cuando se les dan las señales para recordar mejoran su ejecución en comparación con la línea base de recuerdo libre (*Hutsch, 1975; Laurence, 1967; Smith, 1977*).

Existe una evidencia anecdótica que apoya la idea de que mientras los ancianos tienen dificultad para recordar sucesos recientes, recuerdan bastante bien los que ocurrieron años atrás. *Erber (1981)* sostiene que aunque las diferencias de edad son mínimas en memoria remota, ésta no es superior en los ancianos al recuerdo de sucesos recientes.

Por lo que se refiere al lenguaje, el estudio de los cambios en la habilidad del lenguaje durante el envejecimiento normal nos indica que los sujetos con edades comprendidas entre 40 y 70 años no difieren en su habilidad para definir palabras o reconocer la definición correcta entre varias alternativas, aunque los ancianos tienden a producir definiciones más largas, por el contrario, los tests de fluidez verbal muestran un declive, puesto que el discurso escrito de los ancianos está caracterizado por menos frases de más palabras que los adultos de edad media, sugiriendo que el discurso de los ancianos era más elaborado sintácticamente y temáticamente; de hecho varios investigadores han sugerido que los adultos de mayor edad tienen dificultades para procesar las estructuras sintácticas más complejas, especialmente en las tareas que requieren un procesamiento voluntario.

El estudio de los cambios en la habilidad del lenguaje durante el envejecimiento normal, fue iniciado sistemáticamente con el desarrollo de la

batería de tests neuropsicológicos estandarizados, tales como la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS; Wechsler, 1958). En el subtest de vocabulario del WAIS, los sujetos con edad comprendida entre 40 y 70 años no difieren en su habilidad para definir palabras o reconocer la definición correcta entre varias alternativas (Fox, 1947), aunque los ancianos tienden a producir definiciones más largas (Botwinck y col., 1975). Por el contrario, los tests de fluidez verbal muestran un declive (McCrae y col., 1987). Opler (1980) informó que el discurso escrito de los ancianos estaba caracterizado por menos frases con más palabras que los adultos de edad media, sugiriendo que el discurso de los ancianos era más elaborado sintáctica y temáticamente.

Varios investigadores han sugerido que los adultos de mayor edad, tienen dificultades para procesar las estructuras sintácticas más complejas, especialmente en las tareas que requieren un procesamiento voluntario (Till y Walsh, 1980; Emery, 1985; North y col., 1986).

Por lo que se refiere a la habilidad espacial, un considerable número de investigadores han informado de un declive más rápido con la edad, encontrándose: un mayor deterioro en la velocidad para la rotación mental, en la discriminación facial y juicio de orientación de líneas, en memoria visoespacial y en la identificación de figuras incompletas.

Un considerable número de investigadores ha observado un declive más rápido con la edad en algunos subtests de la escala manipulativa del WAIS (Historietas y Clave de Números) que en los subtests verbales (Vocabulario e Información) (Eisdorfer y Wilkie, 1973; Harwood y Naylor, 1971). Se ha encontrado que los ancianos sanos realizan correctamente tests tales como las Matrices de Raven y el subtest de Cubos del WAIS (Katzman, 1982; Cummings y Benson, 1983) realizados con límite de tiempo.

Otros estudios han informado un declive de la edad en la velocidad para la rotación mental (Berg y col., 1982; Gaylord y Marsh, 1975); en la discriminación facial y juicio de orientación de líneas (Eslinger y Benton, 1983); en memoria

visoespacial (*Adamowicz y Hudson, 1978; Flicker y col., 1984*); en la identificación de figuras incompletas (*Danzinger y Salthouse, 1978*).

En cuanto al pensamiento abstracto los ancianos se muestran limitados en la formación de conceptos en tareas de categorización, también presentan dificultad en los tests de formación de conceptos sin clasificación. En contraste con las tareas con estímulos no verbales, las tareas verbales de formación de conceptos parecen estar bien realizadas por las personas mayores. La mayoría de los estudios sostienen que la habilidad para la resolución de problemas de los individuos mayores disminuye con la edad. Una muestra de este declive incluye ejemplos de razonamiento lógico, tales como silogismos; tareas de conceptualización piagetiana y una variedad de tareas de completación de series.

Los ancianos se muestran limitados en la formación de conceptos en tareas de categorización tales como el de cubos de Weigl (*Thaler, 1956*), y el Test de Categorías de Halsteda (*Mack y Carlson, 1978*). También presentan dificultad en los tests de formación de conceptos sin clasificación, incluyendo el subtest del WAIS de Historietas (*Eisdorfer y Cohen, 1961; Kausler, 1982*). En contraste con las tareas con estímulos no verbales, las tareas verbales de formación de conceptos parecen estar bien realizadas por las personas mayores.

Con respecto al cambio conceptual, los hallazgos son ambiguos. Algunos investigadores mantienen que esta habilidad no cambia con la edad (*Boyarsky y Eisdorfer, 1972; Nehrke y Sutterer, 1978; Rogers y col., 1976*), mientras otros informan que los ancianos se agarran rígidamente a conceptos inapropiados que han sido reforzados en ensayos anteriores (*Offenbach, 1974; Wetherick, 1965; Witte, 1971*). La mayoría de los estudios sostienen que la habilidad para la resolución de problemas de los individuos mayores disminuye con la edad. Una muestra de este declive incluye ejemplos de razonamiento lógico, tales como silogismos (*Wright, 1981*); tareas de conceptualización piagetiana (*Kausler, 1982; Reese y Rodehadver, 1985*); y una variedad de tareas de completación de series (*Salthouse y Prill, 1987*).

Por lo que se refiere a los procesos atencionales manifiestan cierto

deterioro con el paso del tiempo sobre todo en las tareas que exigen un mayor procesamiento o búsqueda de memoria para realizar determinada conducta.

Por lo que se refiere a las funciones de los sistemas sensoriales también se ven afectados por diversos cambios con la edad, de hecho con la edad el sistema visual empeora ostensiblemente, y como consecuencia se produce un empobrecimiento de la capacidad perceptiva visual en los ancianos que se hace mucho más marcada a partir de los 70 años de edad, este empobrecimiento se concreta en una peor discriminación de los colores (sobre todo azul y amarillo), una menor agudeza visual, peor visión en profundidad y disminución de la motilidad ocular ante los estímulos móviles. Por lo que se refiere al sistema auditivo también empeora con la edad sobre todo a los sonidos de frecuencias altas, lo que conlleva una mayor dificultad para la comprensión del lenguaje hablado.

Por último, el sistema motor y sus consiguientes procesos de retroalimentación sensorio-motrices se encuentran también deteriorados con el paso del tiempo, reducción de masa y potencia muscular, atrofia de los músculos de las manos y piernas, aumento del tono muscular y disminución de la elasticidad tendinosa, disminución de los reflejos básicos, del equilibrio y de la coordinación motriz son algunas de las manifestaciones más importantes del deterioro del sistema motor en el proceso de envejecimiento.

Pues bien, todos estos problemas de envejecimiento cerebral se acentúan de forma alarmante en la enfermedad de Alzheimer (EA). Si tenemos en cuenta que el proceso de deterioro conlleva una media de 10-20 años (pensemos que el inicio de la misma puede estar haciendo su efecto en la familia y en la sociedad diez años antes de ser diagnosticada médicamente) y que existe un gran número de pacientes que padecen dicha enfermedad (en España se calcula que el 5% de la población anciana y el 20% de las personas mayores de 80 años padecerá dicha enfermedad) se hace necesario un esfuerzo por orientar las futuras líneas de investigación en orden a detectar lo más precozmente posible dicha enfermedad.

A pesar de las teorías, investigaciones y resultados expuestos hasta ahora coincidimos con *Cristofalo (1988)* en que todavía no existen datos teóricos suficientemente confirmados que den una explicación biológica al proceso de envejecimiento. Probablemente la explicación esté en la interacción de múltiples factores que combinados entre sí contribuyen al desarrollo del proceso de envejecimiento. En un intento de unir los aspectos neurobiológicos con los cognitivos nacen una serie de teorías psicobiológicas que tratan de explicar el proceso de envejecimiento y su incidencia en las funciones mentales.

Todo esto nos lleva a pensar que es un error considerar todos estos aspectos biopsicosociales aisladamente, puesto que la pérdida de un grupo de neuronas contribuye en el anciano a que otras sean capaces de compensar dichas pérdidas, al tiempo que aparecen mecanismos fisiológicos compensatorios, que contribuyen al equilibrio dinámico del organismo y que obviamente juegan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio biopsicosocial del anciano. En esta misma línea se pronuncian otros autores al decir que la comprensión de las interacciones entre todos estos procesos posibilitará el conocimiento, la intervención y la alteración de los acontecimientos propios del proceso de envejecimiento, como el efecto en la plasticidad y flexibilidad del cerebro y la conducta.

2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

2.1.- INTRODUCCIÓN.

2.2.- ESTURIOS DE NEUROIMAGEN.

2.3.- ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS.

2.1.- INTRODUCCIÓN.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen una variada sintomatología, y ésta no es la misma en todos ellos; en unos comienza la enfermedad lentamente, con una serie de signos relacionados; en otros en cambio, es de rápida evolución y de severos síntomas motores y se da en sujetos más jóvenes. De cualquier forma la EA se manifiesta como una afectación neurológica que aboca inevitablemente a un deterioro de funciones cognitivas, tales como memoria, lenguaje, abstracción, juicio, aprendizaje, etc., que impide llevar a cabo actividades de la vida diaria, sociales, culturales, de ocio, etc. (Portera y Bermejo, 1997). Varios autores han señalado la presencia de signos extrapiramidales (EPS), tales como akinesia, rigidez, inexpressividad facial, diskinesias, etc. (Girling y Berrios, 1990).

La enfermedad de Alzheimer tiene un inicio gradual y poco llamativo, por lo que el momento de comienzo siempre es difícil de determinar con exactitud. Puede durar entre 2 y 20 años, pero lo normal es que dure entre 5 y 10 años. Se produce una pérdida gradual de la memoria, luego del razonamiento. Sigue un patrón de deterioro inverso al del aprendizaje, incapacita para aprender y guardar nuevas experiencias, borra conocimientos y afectos.

Los criterios en el diagnóstico clínico de la EA tienen limitaciones. Para reconocerla hay que, primero determinar un deterioro cognitivo encuadrable genéricamente como demencia, y en segundo lugar establecer la causa específica de la demencia, lo que necesita el apoyo de exámenes por neuroimagen y registros electrofísicos.

La enfermedad de Alzheimer es un proceso de instauración muy gradual, y en sus etapas incipientes, las fronteras con la normalidad pueden ser ambiguas. De hecho, uno de los grandes problemas actuales es el diagnóstico precoz de la misma. Los criterios del DSM III-R para el diagnóstico de la demencia primaria tipo Alzheimer son:

- a) Alteración demostrable de la memoria a corto y largo plazo.
- b) Alteración en al menos una de las siguientes áreas:
 - I) Capacidad de abstracción;
 - II) Juicio;
 - III) Otros trastornos intelectivos como:
 - (1) Afasia
 - (2) Apraxia
 - (3) Agnosia
 - (4) Dificultades constructivas.
- a) Cambios en el estado mental suficientemente graves como para interferir en el trabajo u ocupaciones habituales, o bien en las relaciones con otros.
- b) El paciente no sufre delirio.
- c) La afección no es atribuible a otro proceso, como por ejemplo, depresión mayor.
- d) Exclusión de cualquier otra causa específica de demencia por historia, examen físico y pruebas de laboratorio.

Estos criterios diagnósticos presentan el problema de que no permiten discriminar las formas leves y muy leves de la enfermedad, ni permiten diferenciar estas formas de los problemas de memoria ligados a la edad. El Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NINCDS-ADRAD) ha ampliado las posibilidades diagnósticas de la EA en tres categorías: definida, probable y posible. (*Mckhann y col, 1984*):

A) DEMENCIA TIPO ALZHEIMER DEFINIDA:

- a) Los pacientes cumplen criterios clínicos de EA probable.
- b) Existen datos por biopsia o autopsia compatibles con EA.

B) DEMENCIA TIPO ALZHEIMER PROBABLE

- a) La existencia de demencia ha sido establecida mediante un cuestionario tipo para el examen del estado mental, y confirmado mediante pruebas neuropsicológicas.
- b) Hay déficits en dos o más áreas cognitivas.
- c) Existe una progresiva agravación de la memoria y otras funciones cognitivas.
- d) No hay perturbación de la conciencia.
- e) El comienzo de la enfermedad se sitúa entre los 40 y 90 años de edad.
- f) No existe otra enfermedad general o cerebral que pueda explicar los cambios progresivos del estado mental.
- g) El diagnóstico de EA probable se determina por.
 - i) Deterioro progresivo de habilidades específicas, tales como el lenguaje (afasia), motoras (apraxia) o reconocimiento perceptivo (agnosia).
 - ii) Alteración de las actividades de la vida diaria y un cambio de la conducta.
 - iii) Historia familiar de un trastorno semejante, especialmente si se ha confirmado EA neuropatológicamente.
 - iiii) Determinadas pruebas de laboratorio como:
 - (1) Una punción lumbar rutinaria normal.
 - (2) Un EEG normal o con lentificación inespecífica.
 - (3) Atrofia cerebral mediante técnicas de neuroimagen en la que se demuestra su progresividad por estudios repetidos.

C) DEMENCIA TIPO ALZHEIMER POSIBLE:

- a) Existen variaciones en el comienzo, presentación o curso clínico de un proceso demenciante infrecuente en EA, si bien no existe para este otra explicación alternativa.

- b) Existe una segunda enfermedad sistémica o cerebral capaz de producir demencia, aunque se estima que no es la causa de ella en este caso concreto.
- c) Existe un déficit progresivo y gradual de carácter aislado.

De esto se pueden deducir dos grandes lagunas o escollos en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer:

- 1.-La identificación de las etapas "*leves*" y "*muy leves*" de la enfermedad y su diferenciación de las alteraciones de la memoria ligada a la edad.
- 2.-Las limitaciones neuropatológicas que, en último termino, convierten el diagnóstico "*probable*" - el único posible en vida del paciente - en un diagnóstico por exclusión.

La enfermedad de Alzheimer es en esencia, una afección degenerativa de la corteza cerebral, aunque participen en este proceso núcleos subcorticales relacionados con distintos sistemas de neurotransmisión, como el Nucleus Basalis de Meynert (*Rogers, Brogan y Mirra, 1985*) y el Locus Coeruleus (*Tomlinson, Irving y Blessed, 1981*). Ovillos neurofibrilares (ONF) en el interior de las neuronas y placas seniles (PS) como formaciones extracelulares representan dos marcas histológicas obligadas.

Pero, si bien el diagnóstico de la EA "definida" requiere su confirmación histológica, el hecho de encontrar en algunos ancianos "normales" estos mismos marcadores histopatológicos en su cerebro abre una dificultad diagnóstica mayor. Aplicando los criterios de diagnóstico clínico de EA previos al DSM III-R, la exactitud diagnóstica en casos con comprobación autopsica era elevada (70-87%) pero no completa (*Ron. y col, 1979; Joachim. y col, 1988*). Cuando los criterios diagnósticos se han basado en la aplicación estricta de las normas recomendadas por el NINCDS-ADRAD, la totalidad de los pacientes diagnosticados en vida como EA tuvieron su confirmación post-mortem (*Morris y col, 1988*).

De ajustarnos a los criterios DSM III-R, no sufren demencia aquellas personas que pese a su edad avanzada, se mantienen aún social y laboralmente activas. Pero sobre todo, persiste el problema de las alteraciones de la memoria ligadas a la edad, y decidir si ello es conceptualmente algo distinto a las formas incipientes de EA.

En un estudio prospectivo en la Universidad de Washington se han desarrollado criterios rigurosos para definir las diferentes etapas en el proceso de deterioro intelectual del anciano, como la Escala de Deterioro Global (*Reisber y col, 1982*), en la que se contempla desde la normalidad subjetiva y objetiva (estadio 1) hasta etapas de deterioro cognitivo muy grave (estadio 7). Así, en un estadio 2 (demencia "muy leve") se encontrarían únicamente aquellos ancianos que se quejan de problemas de memoria cuando éstos carecen de impacto alguno en su vida real. En un estadio 3 (demencia "leve") comienzan a ser aparentes para los demás sus dificultades sociolaborales, aunque pueden puntuar en el rango normal en el "minimal". Como el examen neurológico se mantiene normal en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer (*Galasko y col, 1990*), y el *Minimal Status Examination* en su límite de normalidad aceptado en 23 no detecta un 38% de EA definidas, pero *precoces* (*Galasko y col, 1991*), se están complementando modificaciones que incrementan su sensibilidad con apartados de fluidez verbal (*Galasko y col., 1990*) y un número mayor de pruebas de memorización (*Kokman y col, 1991*).

Por un lado, no existen pruebas psicométricas suficientemente sensibles, capaces de detectar la EA en sus estadios más precoces (*Gil Saladie y col, 1990*), y es improbable que pueda ser desarrollada una suficientemente fiable. Por otro lado, las funciones psicológicas específicamente alteradas se superponen en los grupos "leves" y "muy leves", lo que, en cierto modo, era de esperar, tratándose ambas situaciones de etapas incipientes del mismo proceso morboso (*Storandt y col, 1989*).

El problema radica, no tanto en la puntuación que pueda alcanzar en un momento dado un individuo, sino en su funcionamiento actual en relación con su capacidad premórbida. Estas personas pueden actuar aún en el rango de normalidad, pese a lo cual los datos obtenidos a través de informantes colaterales indican una merma reciente respecto de su capacidad anterior. Se trata de personas que puntúan 0.5 en la *Clinical Dementia Rating* de la Universidad de Washington (Morris y Fulling 1988) o 3 en la Escala de Deterioro Global (Reisber y col, 1982), y por tanto, pese a sus quejas referentes a la memoria no pueden ser definidas en un sentido estricto como demenciadas. Pese a ello, aproximadamente, un 70% de estos individuos mostraron en los dos años siguientes un curso de declive y, en su mayoría, alcanzaron estadios de demencia definida (Rubin y col, 1989; Flicker y col, 1991). Ello indica que las más de las veces esta situación corresponde a etapas incipientes de la enfermedad. Más aún, los hallazgos neuropatológicos en personas que se encontraban en esta situación de frontera y en quienes informantes colaterales ya habían percibido una disminución de su capacidad mental, han sido los propios de la enfermedad de Alzheimer (Morris y col, 1991).

Sin esta información colateral respecto de las capacidades premórbidas de una persona, es dudoso calificar de "estadio preclínico" la situación de personas que, aún alcanzando puntuaciones aceptadas como dentro de límites normales en sus pruebas psicométricas, mostraban rasgos neuropatológicos de tipo Alzheimer (Katzman y col, 1988).

No obstante lo dicho, el apoyo que proporcionan las pruebas de neuroimagen, va llenando el vacío de la falta de marcadores diagnósticos biológicos fiables (Portera, Bermejo, 1997). Por otro lado, el apoyo de trabajos con potenciales evocados cognitivos y la cuantificación del EEG, aportan datos relevantes en este campo (Ortiz y col., 1996). Por último, el desarrollo de pruebas neuropsicológicas más precisas y fiables, está aportando datos y diagnósticos precoces en la evaluación de la enfermedad de Alzheimer (Tierney y col., 1996 Del Ser y Martínez, 1997)

2.2.- ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN.

La enfermedad de Alzheimer, después de todo, es un trastorno estructural del cerebro. Hasta la fecha no se ha establecido un marcador biológico ideal, pero ciertas vías de investigación se han mostrado prometedoras, entre ellas creemos que el estudio de los Potenciales Evocados Corticales contribuirá de forma considerable al diagnóstico precoz de la misma.

Una primera aproximación sería objetivar en vida la deficiente función de aquellas partes de la corteza cerebral más precozmente alteradas por la enfermedad. Los estudios con neuroimagen son imprescindibles para excluir otras afecciones demenciales, pero resultan en sí mismos inespecíficos.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) detecta áreas hipometabólicas en la corteza parietal posterior (*Foster y col, 1984; Duara y col, 1986*) tan precozmente como resultan fácilmente identificables en personas únicamente con quejas de memoria (EA "muy leve"), niveles 2 y 3 en la escala GDS (*Haxby y col, 1986*). La alteración se mantiene en fases más avanzadas cuando las zonas de hipometabolismo se extienden a la corteza temporal, parietal y frontal (*Jagust y col, 1988, Piert, 1996*)

Hay un acuerdo general entre diferentes autores (*Kuhl 1986; Foster y col, 1984*) en que las alteraciones más importantes en la EA se observan en las regiones temporales posteriores y parietales. Sin embargo, no siempre existe una correlación clínica con la imagen, de tal forma que algunos pacientes solamente amnésicos muestran las mismas diferencias interhemisféricas que otros con graves trastornos verbales y/o práxicos. En las regiones temporoparietales se observan menos diferencias interhemisféricas, si bien las áreas temporales mediales tan afeitadas histológicamente se estudian con dificultad con la PET actual. A medida que empeora la demencia estas asimetrías interhemisféricas se hacen menos patentes, a la vez que se va intensificando un déficit de flujo y metabolismo en regiones frontales (*Jagust y col, 1988*).

En general, los patrones metabólicos que se encuentran al inicio de la enfermedad de Alzheimer persisten hasta que el paciente se encuentra totalmente demenciado. Estos patrones pueden predecir las áreas más afectadas histológicamente. Hay pacientes que desde el comienzo de su enfermedad presentan alteraciones del lenguaje (comparando con sus habilidades visoespaciales) con disminución del metabolismo en hemisferio izquierdo y viceversa. La causa de estas diferencias individuales posiblemente tenga que ver con las capacidades intelectuales adquiridas con anterioridad (*Grady y col, 1986*).

Las anomalías en la PET-FDG se correlacionan con la gravedad de la demencia, pero no con la edad de los enfermos. Por el contrario, en los pocos casos en los que se ha hecho un seguimiento, la progresión del deterioro objetivable por los exámenes neuropsicológicos no siempre se ha visto acompañado de un empeoramiento metabólico ni a la inversa (*Cutler y col, 1985*).

Recientemente *Carreras y col. (1997)* aportan datos interesantes sobre la importancia de la tecnología PET en el diagnóstico, especificidad y evolución de la enfermedad de Alzheimer. En esta misma línea se pronuncian *Viaño y García Segura (1997)* al considerar la Resonancia Magnética Espectroscópica como una de las técnicas de neuroimagen más importantes en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Carreras y col., 1997* concluyen que las técnicas de neuroimagen no sólo ofrecen un valor diagnóstico, sino que sugieren nuevas hipótesis fisiopatológicas y marcan nuevos caminos a seguir en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer. Terminan diciendo que de las técnicas de neuroimagen, la PET permite confirmar o excluir, con alta especificidad, el diagnóstico de probabilidad de la enfermedad de Alzheimer.

2.3. - ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS

Las pruebas neuropsicológicas, aunque no son específicas de la enfermedad de Alzheimer, han sido comúnmente utilizadas en el diagnóstico de la

misma encontrándose recientemente una correlación muy estrecha entre algunas pruebas neuropsicológicas, tales como, el subtest de control mental de la *Whechsler Memory Scale Mental* y la prueba de *Rey Auditory Verbal Learning Test* (recuerdo diferido de un número de palabras después de una) y estados muy precoces de dicha enfermedad (*Tierney y col., 1996*).

La primera señal de la enfermedad de Alzheimer es a menudo la pérdida de memoria. Al principio el enfermo puede darse cuenta de que algo va mal, pero aún es capaz de ocultarlo para que los demás no se fijen. El síntoma fundamental son los olvidos. No encuentra la palabra adecuada para nombrar los objetos.

A veces, sin embargo, las primeras señales son un déficit de lenguaje que puede parecer afasia (*Kirshner y col, 1984*), o una alteración visoespacial (*Saxton y col 1984*). Le cuesta seguir las indicaciones que se le dan, aparece una desorientación temporal leve y hay alteración del juicio. Los primeros signos también pueden ser un trastorno de la personalidad o un cuadro que simula una alteración psiquiátrica: ansiedad, depresión, enfado, hostilidad. Pierde la capacidad de concentración y el interés por cosas con las que antes disfrutaba. Pierde espontaneidad en las actividades.

También puede haber otros cambios como notables alteraciones del sueño, trastornos en el apetito, deterioro en la forma de andar, incontinencia, etc. Estos cambios no cognitivos son infrecuentes como señales iniciales, pero suelen aparecer casi por norma en fases posteriores de la enfermedad.

En la enfermedad de Alzheimer la atención suele mantenerse relativamente bien; si está deteriorada debe pensarse en términos de delirio más que demencia, especialmente si los cambios han ocurrido rápidamente. En esto hay discrepancias, ya que nuestro propio equipo ha encontrado alteraciones de la memoria, ya desde el inicio, tanto en pruebas neuropsicológicas como en potenciales evocados, donde se observa enlentecimiento y disminución en la amplitud del componente P300.

El lenguaje, que se evalúa con pruebas o baterías clásicas, a menudo no está deteriorado en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer, pero el examen cuidadoso casi siempre revela alguna dificultad en general y simplificación de la estructura de las frases. A veces el lenguaje está mucho más deteriorado, incluso en las fases iniciales de la enfermedad. En las fases finales casi siempre se produce mutismo, aunque también puede darse en las etapas iniciales. Otra característica, es la frecuencia de las respuestas que no encajan con las preguntas planteadas. Hay problemas serios en la comunicación, tanto en expresarse como en comprender, no puede seguir instrucciones fáciles.

La realización de gestos en la imitación y en la demostración del uso de objetos está a menudo deteriorada. La apraxia muchas veces es considerada una de las características principales de esta enfermedad. Se ha detectado que la apraxia ideomotora severa está presente en un 28% de los casos, y en forma leve en otro 28%. La apraxia ideacional severa se encuentra en el 45% de pacientes y otro 31% la presenta en forma leve. No puede realizar sin supervisión algunas de las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD)

Otras alteraciones de gestos incluyen impersistencia motora, una incapacidad para realizar actos simples tales como mantener la lengua fuera de la boca, y una tendencia a manipular y utilizar cualquier objeto que el paciente toca o ve (*Lhermitte y col, 1986*).

El deterioro de la memoria se caracteriza por la incapacidad de aprender nuevo material del tipo que sea, y una dificultad para recordar material aprendido anteriormente. Los estudios neuropsicológicos muestran que aunque la memoria de acontecimientos lejanos a menudo está menos deteriorada, también se ve afectada. Hay una pérdida total de la memoria reciente, el paciente hace lo contrario de lo que se le dice porque no recuerda lo que se le ha dicho.

Las habilidades intelectuales globales, medidas con baterías estándar como las del WAIS, disminuyen considerablemente en la EA, y caracterizan el

paso de la fase inicial, "*amnésica*", a la fase "*demente*" de la enfermedad. A menudo, encontramos también una increíble disociación entre habilidades verbales y no verbales. En algunos casos, las habilidades verbales están más afectadas. No puede realizar cálculos simples, y hay una desorientación espacial severa: pasea sin rumbo fijo (vagabundea) y puede perderse fácilmente.

Los principales problemas de comportamiento son: alteraciones de la memoria (100%); vagabundeo (33-66%); reacciones catastróficas (90%); agitación inespecífica o intranquilidad (50%); alteraciones del ritmo vigilia-sueño (50%); alucinaciones de robo, de no estar en el domicilio propio, de pareja impostora, de abandono (50%); violencia física (50%). Otros problemas menos frecuentes o menos estresantes son: ilusiones, paranoia, insultos, gritos, repeticiones, caídas, incontinencia y alteraciones del comportamiento sexual.

Al final de la enfermedad el paciente se desorienta del todo y es completamente dependiente del cuidador. No sabe dónde está, no reconoce ni su propio domicilio y se pierde en él. No existe la memoria reciente, y la memoria remota y de hechos personales está muy afectada; no reconoce ni a los familiares cercanos y se ha perdido la esencia de lo que la persona fue, no tiene ninguna personalidad y no se reconoce en el espejo. Hay una ausencia completa de la comunicación verbal, el lenguaje está limitado a unas pocas palabras o es incoherente (gritos, gruñidos o nada).

El enfermo es dependiente para todas las actividades de la vida diaria, está encamado o camina sólo con mucha ayuda. Hay que darle de comer y hay problemas con la nutrición ya que pierde peso aún comiendo bien. Hay incontinencia doble.

Las clásicas pruebas neuropsicológicas utilizadas en la EA tienden a perder su utilidad en las fases más avanzadas de la enfermedad porque la ejecución está a menudo "bajo mínimos", es decir, no puede medirse ya por parámetros que han sido diseñados para pacientes con trastorno moderado. No

hay hasta el momento diferencias claramente establecidas entre los patrones típicos de los déficits cognitivos en el envejecimiento y la EA, aunque se ha observado que estos últimos tienen una disminución más acusada de la memoria de reconocimiento y de las puntuaciones del cociente intelectual (CI) verbal. El envejecimiento normal se caracteriza por conservar durante mucho tiempo las funciones motoras, aunque la integridad del sistema sensoriomotor está alterada a varios niveles: pérdida de la agudeza sensorial, disminución de la velocidad de conducción en nervios motores, aumento de la latencia de potenciales evocados y disminución de su amplitud. Estos trastornos pueden relacionarse con los deterioros observados en los tests que miden funciones cognitivas, por ejemplo el subtest de dígitos del WAIS tiende a disminuir con la edad, mientras que otros como los de vocabulario e información no se ven afectados. Estos cambios son más significativos en los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

En relación con la memoria, una de las observaciones más frecuentes en el envejecimiento normal es un predominio del trastorno de la memoria de evocación sobre la de reconocimiento, lo que indica que los procesos de búsqueda activa y recuperación se encuentran más afectados. Se mantiene intacta la memoria inmediata, mientras que la remota experimenta un pequeño deterioro. La memoria reciente está claramente alterada. Los niveles de procesamiento de la información descienden y esto puede manifestarse como un déficit de memoria. Las alteraciones de la memoria en la EA se diferencian de las propias del envejecimiento normal exclusivamente desde un punto de vista cuantitativo en relación con la memoria reciente e inmediata; pero la memoria remota plantea controversias. Tanto en el anciano como en las formas precoces de EA existen déficits en la praxia visoespacial, siendo la desorientación temporoespacial el segundo síntoma más frecuente de esta enfermedad. En muchos casos de EA se observan trastornos afectivos, de carácter depresivo, que hacen difícil el diagnóstico diferencial de demencia y depresión en el anciano, sugiriéndose incluso una posible alteración biológica común a ambos procesos (Luria, 1973).

Se ha intentado relacionar estas alteraciones con un substrato anatómico alterado. Así, la presencia del estímulo, la ausencia de planificación conductual y las deficiencias en la memoria de evocación se asocian a un deterioro del lóbulo frontal, mientras que las alteraciones de la memoria de consolidación se asocian a zonas límbicas y diencefálicas en el envejecimiento normal. En estadios precoces de la EA se afectan los procesos de consolidación (hipocampo) y hay un enlentecimiento funcional (degeneración de las fibras ascendentes), seguido de afectación de las áreas de asociación sensoriales. Las alteraciones práxicas, fásicas y gnósicas, aparecen en estadios muy avanzados. Las tareas motoras primarias y las premotoras mantienen las funciones motrices simples inalteradas (*Blessed y col, 1968*). Se ha observado una correlación entre la extensión de la degeneración y la pobreza en la respuesta a los tests (*Reisberg y col, 1985*).

Dentro del proceso diagnóstico se han encontrado signos neurológicos focales de tipo piramidal, extrapiramidal o sensitivos; ocurre habitualmente en etapas muy avanzadas (*Cummings, 1985*). Sin embargo, aproximadamente un 30% de pacientes con EA pueden presentar en etapas relativamente tempranas signos extrapiramidales discretos (más leves que en el Parkinson idiopático), frecuentemente asociados a síntomas psicóticos (*Cummings y Benson, 1983; Mayeux y col, 1985*). Las mioclonías pueden observarse ya en los estadios iniciales del cuadro demencial en aproximadamente un 10% de pacientes (*Mayeux y col, 1985*). El déficit motor piramidal y la incoordinación se han descrito en casos de EA de comienzo precoz caracterizados por la aparición prácticamente simultánea de demencia, hemiparesia espástica y ataxia (*Aikawa y col, 1985*).

La instalación progresiva de un síndrome parietal focal puede representar la primera manifestación de una EA (*Crystal y col, 1982*). La EA puede manifestarse por defectos visuales, y aunque las alteraciones en la función visual elemental son relativamente infrecuentes, en algunos casos los defectos visuales pueden ser de presentación muy temprana y severos, llegando a causar ceguera (*Cogan, 1985*).

Sin embargo, publicaciones recientes demuestran que las alteraciones del lenguaje (*Kirshner y col, 1984*), de los movimientos complejos aprendidos, o del reconocimiento (*Fosner y col, 1983*) pueden presentarse tempranamente en la enfermedad de Alzheimer, o ser los síntomas más severos durante la evolución. La presencia de déficits cognitivos focales en los estadios iniciales de la EA indican un compromiso patológico (inicial) de la corteza de asociación multimodal tèmpero-parieto-occipital (*Chang Chui, 1989*).

Un diagnóstico alternativo es que los síndromes neuropsicológicos focales y en algunos pacientes, el deterioro cognitivo subsiguiente, sean secundarios a atrofia y degeneración neuronal (no-Alzheimer) que afecta selectivamente a las áreas corticales correspondientes (*Mesulam, 1982*).

El síndrome neuropsicológico focal secundario a atrofia cortical circunscrita de más frecuente observación fue inicialmente descrito por *Mesulam (1982)* como "*afasia progresiva primaria sin demencia generalizada*". Sugirió que este síndrome representa una forma de enfermedad cortical degenerativa de etiología diferente a la EA. Aunque el resultado de los estudios metabólicos (*Chawluk y col, 1986*) y neuropatológicos (*Kirshner y col, 1987*) confirman la ausencia de alteraciones metabólicas difusas o bilaterales similares en las que se observan en la enfermedad de Alzheimer, así como la ausencia de los hallazgos neuropatológicos típicos de la enfermedad, otros autores (*Gordon y Selnes, 1984; Weschler. y col, 1982*) consideran a esta entidad como una variedad atípica de las enfermedades de Alzheimer o Pick.

Las manifestaciones neuropsicológicas focales en la enfermedad de Alzheimer no están limitadas a las alteraciones del lenguaje. Se han descrito desorientación espacial (*Liu y col, 1989*); y defectos visoconstructivos (*Henderson y col, 1989*) en pacientes en la fase inicial, así como también apraxia (*De Renzi, 1986; Dick y col, 1989*) y agnosia visual (*De Renzi, 1986*) progresivas que podrían corresponder a formas focales de la enfermedad de Alzheimer.

El déficit del procesamiento visual puede aparecer en las etapas más tempranas y ser rápidamente invalidante (Cogan, 1985). Es secundario a cambios fisiológicos que ocurren primariamente en la corteza parietal. Por ello, los síntomas visuales y los defectos visoperceptivos pueden aparecer antes que las alteraciones en el lenguaje y en la memoria (Cogan, 1985; Nissen y col, 1985). En estos casos, a la visión borrosa, hemianopsia y déficits progresivos en la agudeza visual, se agrega el fallo en el reconocimiento de colores, objetos, personas, dificultades en la lectura y alucinaciones visuales (Sadun y col, 1987).

La enfermedad de Alzheimer es una de las posibles etiologías de los déficits neuropsicológicos focales secundarios a atrofia cerebral circunscrita. El examen neuropsicológico de pacientes con la enfermedad en su etapa de comienzo focal puede resultar de utilidad en la realización de diagnósticos clínicos precisos, para permitir evaluar la respuesta a diferentes tratamientos y para conocer más en profundidad las implicaciones neuroanatómicas y psicológicas de las demencias progresivas (Cummings y Benson, 1983).

Las alteraciones de la memoria constituyen los primeros síntomas y el *leit motiv* del deterioro neuropsicológico en la EA. La valoración de la memoria se debe realizar siempre dentro del contexto más amplio de la exploración neuropsicológica general (Peña y col, 1991).

Los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, presentan defectos de la memoria primaria y secundaria (Becker, 1988; Davis y col, 1984). Según el estadio evolutivo de la enfermedad se observan más o menos defectos en el conocimiento semántico-lexical, tal como ponen de manifiesto los tests de denominación (Bayles, 1982). En este contexto de defectos, la estructura de la memoria semántica, al menos en las fases iniciales, se mantiene relativamente intacta (Nebes y col, 1984).

Según Nebes y col (1984), que han estudiado los mecanismos automáticos y atencionales de la facilitación (*priming*) semántica, el defecto

aparece cuando los pacientes dementes han de realizar una tarea de búsqueda consciente en su memoria semántica o de manipular activamente la información semántica. En las tareas con preparación, cuando el defecto del contexto semántico implica procesos automáticos, las realizaciones son normales.

Algunos aspectos semiológicos de la exploración de la memoria ponen de relieve la disociación, en ciertos casos, entre un procesamiento cognitivo, con asociaciones mentales predecibles, de un procesamiento mnésico alterado (*Peña y col, 1991*).

El análisis componencial y funcional de la memoria en la EA induce a pensar en la posibilidad de existencia de clínica relacionada con las estructuras límbicas (hipocampo, etc.), y clínica relacionada con las estructuras corticales de la convexidad (neocórtex asociativo en especial). Esta duplicidad de aspectos clínicos en relación con los procesos de memoria, quedaría íntimamente confundida y distorsionada en los cuadros de demencia evolucionada.

En cuadros iniciales o en ciertas formas clínicas se podría diferenciar el defecto más puramente amnésico (hipocámpico) de los componentes más de tipo cognitivo y de memoria primaria. Los defectos de los pacientes con EA para mantener la información en la memoria a largo plazo pueden asimilarse y caracterizarse como una alteración de la memoria episódica, al igual que acontece en los casos de síndromes amnésicos (*Butters y col, 1987; Kinsbourne y Wood, 1975*) Estos trastornos se pueden deber alternativamente a una lesión intrínseca de las estructuras límbicas (hipocampo, etc.) o a una lesión de las conexiones límbico-neocorticales.

Se puede plantear que los procesos de memorización a largo plazo, requieren la participación de componentes cognitivos, de procesamiento de la información y de tareas de supervisión y control. Clínicamente se hace patente la falta de los procesos de facilitación de la memorización, y la incapacidad de beneficiarse de la normal mediación cognitiva (*Warrington y Weiskrantz, 1982*;

Cermak, 1986).

Se debe conceder valor clínico y fisiopatológico a la disociación entre una denominación con leves defectos y una grave afectación de la evocación categorial en asociaciones. Esto pone en relieve que los elementos lexicales de la memoria semántica están preservados pero no son evocados por los procesos cognitivos asociativos. Ciertos aspectos semiológicos de la evocación categorial en asociaciones, como las intrusiones de elementos anómalos, o la pérdida de la tarea a consecuencia de asociaciones deficientes (*Peña, 1986*), ponen de relieve el defecto de los procesos de supervisión y de control de la actividad. Esta disociación se observa en casos de lesiones frontales y en casos iniciales de la enfermedad.

Se puede plantear que los procesos activos de memoria primaria (memoria de trabajo, fonológica, articulatoria y visoespacial) requieren una supervisión, un control activo y un proceso de mantenimiento de la tarea (memoria provisional). Esta actividad superior de supervisión, ha sido relacionada con un Sistema Ejecutivo Central (*Baddeley y Wilson, 1988*).

La afectación del sistema supramodal de control no afecta a los subsistemas de memoria verbal primaria. Los bajos rendimientos en la memoria de trabajo, debidos a alteraciones del proceso de control (*Becker, 1988*), se pueden comparar con los bajos rendimientos en la repetición de material verbal en pacientes con lesión frontal e indemnidad del sistema perisilviano de percepción y expresión verbal.

La corteza frontal ha estado implicada en tareas de control, de programación, regulación y verificación (*Luria, 1973*). En casos de lesiones frontales tienen lugar alteraciones de la atención y del control de ejecución (*Shallice, 1982*). Se justifica hablar de síndromes disejecutivos y de sistema ejecutivo central alterada (*Baddeley y Wilson, 1988; Shallice, 1982*).

El estudio de la memoria de evocación libre o con elementos externos de ayuda ofrece un interés especial. *Tuokko y Crockett (1989)* ponen de relieve que el recuerdo libre sería la medida más sensible de la presencia y gravedad de trastornos de la memoria. Al relacionarse los resultados de la memoria con la capacidad de adaptación y función psicosocial, se observó que los individuos con menor afectación psicosocial eran los más parecidos a los normales al valorar su capacidad de memoria. La diferencia resultaba significativa durante la evocación libre, pero no en el recuerdo total. Estas diferencias indicaban que eran capaces de adquirir información al mismo ritmo que los ancianos normales pero que tenían problemas en la evocación del material recientemente aprendido.

Se puede especular sobre el posible papel de la pérdida neuronal del núcleo basal de Meynert y de la propia atrofia cortical frontal, como base para los defectos de la regulación de la memoria primaria, el paso a la memoria secundaria (a largo plazo), y la evocación en la EA. El núcleo basal se proyecta profusamente en la corteza frontal.

La posibilidad de cuadros clínicos difíciles de diferenciar de la EA, o formas clínicas atípicas de la EA en las que existan predominios topográficos lesionales como la atrofia cortical posterior (*Benson y col, 1988*) o la demencia de tipo frontal (*Neardy y col, 1988*), podría condicionar alteraciones neuropsicológicas diferenciadas, entre las cuales se observarán diferencias en la clínica de los trastornos de memoria.

3.- JUSTIFICACION.

- 3.1.- EEG CUANTIFICADO.**
- 3.2.- POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS:**
 - 3.2.1.- COMPONENTE N200.**
 - 3.2.2.- COMPONENTE P300.**
- 3.3.- TIEMPO DE REACCIÓN.**

La justificación de nuestra investigación, viene apoyada por las siguientes tres grandes áreas de análisis y estudios neurofisiológicos:

- EEG cuantificado y Cartografía cerebral.
- Potenciales Evocados Cognitivos.
- Tiempo de reacción (medido mediante electromiograma) ante estímulos visuales.

3.1. - EEG CUANTIFICADO.

En el EEG convencional, en la enfermedad de Alzheimer se han descrito los siguientes cambios (Fenton, 1986):

- Lentificación de la actividad de fondo.
- Lentificación de la actividad alfa (7 Hz).
- Asimetrías y anomalías focales (theta temporal izquierdo).
- Reacción H a la estimulación luminosa intermitente a más de 18 Hz, y
- Raramente actividades paroxísticas (delta bifrontal intermitente, ondas bi o trifásicas).

El valor de estos hallazgos resulta limitado en razón de la similitud de algunos de ellos a los que se encuentran en personas sanas de la misma edad. Otro problema es la alta frecuencia con la que el EEG es normal en las fases precoces de la enfermedad. La utilidad del EEG se incrementa ligeramente si sus hallazgos se relacionan con la clínica.

Duffy y cols. (1984; 1984b) entre otros autores han partido de la hipótesis de que la actividad eléctrica cerebral que se recoge en el EEG puede ofrecer

mucha más información que la que se obtiene habitualmente por su análisis visual. Han puesto a punto una técnica (CARTOGRAFÍA CEREBRAL), que convierte la información procedente del análisis de frecuencias en las distintas derivaciones del EEG y las amplitudes de los potenciales evocados, en un código visual coloreado representado en un mapa de la superficie cortical.

En la enfermedad de Alzheimer (*Duffy y cols. 1984b*), los hallazgos relevantes son los siguientes:

1. La Cartografía Cerebral muestra anomalías en las fases precoces de la enfermedad, cuando el EEG es normal.
2. Estas anomalías se localizan en áreas precisas que son diferentes para los enfermos seniles y preseniles; en los más jóvenes aparecen en la región temporal posterior derechas, mientras que los enfermos seniles muestran mayores diferencias respecto a los controles en las áreas frontales medias y anteriores, donde se aprecia un aumento de las frecuencias theta y delta.

Los resultados de la Cartografía Cerebral con potenciales evocados son más variables en los enfermos dementes por problemas técnicos, pero las áreas implicadas y las anomalías encontradas son las mismas, lo que da consistencia a los hallazgos de la Cartografía Cerebral.

La intensidad de los trastornos en la Cartografía Cerebral se correlaciona con la gravedad de los defectos Neuropsicológicos, aunque no en los términos de las localizaciones anatómicas clásicas; por ejemplo, la Cartografía Cerebral puede mostrar anomalías frontales cuando el paciente realiza una prueba de memoria visual (temporal derecha). En los pocos casos en los que se ha realizado un seguimiento, al deterioro intelectual no siempre acompañan cambios en la Cartografía Cerebral.

La demencia tipo Alzheimer es una causa común de demencia y constituye un problema importante en el mundo occidental desde el punto de vista socioeconómico. Algunos autores han dividido la enfermedad en dos tipos: la

demencia presenil tipo Alzheimer (EAP, de inicio antes de los 65 años) y la demencia senil tipo Alzheimer (EAS, de inicio después de los 65 años).

Berger (1931) fue el primero en observar un enlentecimiento generalizado del EEG como un signo de demencia. Este hallazgo fue confirmado y se especificó como un aumento de la actividad de las bandas de frecuencia delta y theta y un descenso de las bandas de frecuencia alfa y beta (Duffy y col. 1984).

Muchos autores han publicado estudios dirigidos principalmente a diferenciar la demencia Alzheimer de los sujetos sanos y de otros procesos demenciantes, así como a definir los hallazgos característicos de la función cerebral durante la demencia tipo Alzheimer. Una predicción precisa de los estadios evolutivos de la enfermedad de Alzheimer probablemente nunca se logrará debido a la heterogénea evolución de la enfermedad. Sin embargo, los clínicos pueden beneficiarse de la utilización de procedimientos objetivos que den al menos una información aproximada del grado de progresión de la misma.

Los mapas de actividad eléctrica cerebral o cartografía cerebral – también conocidos como “mapping cerebral” -, constituyen una técnica de neuroimagen funcional y complementan los estudios de neuroimagen estática (Tomografía axial computerizada y resonancia magnética nuclear).

La Cartografía cerebral complementa a la electroencefalografía convencional, cuantificando la actividad eléctrica cerebral, lo que permite ser más objetivo en la interpretación del electroencefalograma (EEG). La cartografía parte de la obtención de un EEG convencional a partir de varios electrodos (14 o 16 según los diferentes autores), situados en el scalp siguiendo el Sistema Internacional 10/20 de Jasper y de un montaje de referencia promedio. Se deben registrar electro-óculograma (EOG) y electromiograma (EMG) de músculos submentonianos para excluir los artefactos introducidos por los movimientos oculares y la tensión muscular respectivamente. Una vez obtenidos los datos, el trazado se puede manipular de diferentes formas: análisis temporal, de frecuencias, así como cálculos de valores estadísticos.

Para extraer información del EEG, una de las técnicas utilizadas es el análisis espectral, el cual separa las ondas complejas del EEG en sus componentes de frecuencia. Es la FFT (Transformada Rápida de Fourier) el algoritmo que realiza dicha función. Para calcular la potencia EEG absoluta, el espectro de frecuencias se divide en las bandas delta (1-3.75 Hz), theta (4-7.5 Hz), alfa (8-13 ó 8-11,5 Hz) y según algunos autores beta (13.5-32 Hz) o en las sub-bandas beta1 (12-15.5 Hz), beta2 (16-19.5) y beta3 (20-23.5Hz).

Con el propósito de reducir el número de variables a los análisis estadísticos y debido a la mayor variabilidad intersujetos de los valores absolutos de potencia con relación a los relativos (porcentaje), la mayoría de los estudios actuales prefieren utilizar estos últimos. Ello es debido a las siguientes situaciones:

1. Existen datos que muestran que tanto los valores absolutos como los relativos, pueden expresar las alteraciones electrofisiológicas de la enfermedad de Alzheimer con la misma precisión.
2. A los resultados de un trabajo reciente en el que se observó que los valores relativos presentan una mayor correlación con la severidad de la demencia que los absolutos (Leuchter y col. 1993). El valor relativo se calcula dividiendo el valor absoluto de cada frecuencia por el valor total de todas las frecuencias dadas.

Las alteraciones EEG aumentan con la severidad de la demencia y se correlacionan con alteraciones morfológicas, sin embargo, solo unos pocos parámetros se han estudiado para identificar la demencia en sus estadios más precoces.

Un estudio reciente (Ralf and cols. 1996) ha intentado establecer diferencias entre el grupo control y los pacientes en estadios precoces de demencia tipo Alzheimer, evaluando la topografía de las bandas de frecuencia, habiendo encontrado las siguientes diferencias significativas con relación a la banda de frecuencias beta del EEG entre ambos grupos:

- La distribución de la máxima actividad revela diferencias entre pacientes y controles.
- La media de la máxima actividad está anteriorizada en el grupo de pacientes con demencia tipo Alzheimer, y
- Las alteraciones aparecidas son estadio dependientes.

El análisis de la actividad beta revela un descenso de la actividad en estas bandas de frecuencia en los pacientes con demencia tipo enfermedad de Alzheimer. El descenso depende del estadio y es más pronunciado en la demencia severa. En la enfermedad de Alzheimer la sintomatología se caracteriza por una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas. Ya había quedado reflejado en más de un artículo que la actividad beta del EEG se correlaciona con el proceso cognitivo.

Además del resultado cuantitativo de la disminución de la amplitud de la actividad beta, estos autores han encontrado diferencias cualitativas con relación a la distribución topográfica de la máxima actividad beta entre los pacientes y los sujetos control. Estas diferencias en la distribución de la localización de la máxima actividad beta podrían ser empleadas para separar los pacientes de los sujetos control (en referencia únicamente a la enfermedad de Alzheimer). ; estas diferencias fueron significativas incluso en los estadios más precoces de la enfermedad.

La anteriorización de la máxima actividad va progresando a medida que avanza la enfermedad hasta un estadio moderadamente severo. Estos cambios se correlacionan bien con los cambios estructurales que se producen a lo largo de la enfermedad y que fueron descritos por Brun y Gustafson (1976). Se asume que en el inicio de la enfermedad se afectan las estructuras temporo-parietales. Goldman-Rakic (1989) hipotetizó que en el caso de un defecto en un área cerebral, el área sana asumiría las funciones del área afectada; por tanto se podría decir que las estructuras localizadas más frontalmente podrían compensar los déficits de las estructuras temporo-parietales en los estadios precoces de la demencia tipo

Alzheimer. En este estadio da comienzo la anteriorización aumentando progresivamente hasta estadios moderadamente severos, en los cuales las estructuras frontales también se encuentran afectadas hasta que finalmente se daña el cerebro en conjunto. Como consecuencia del daño, la amplitud disminuye en todo el scalp.

En un reciente estudio piloto (Rodríguez y col. 1996) se ha intentado establecer si el electroencefalograma cuantificado (qEEG) puede predecir el grado de progresión de la enfermedad en los pacientes con demencia tipo Alzheimer determinado por:

- Pérdida de las actividades de la vida diaria (AVD) en dos de las actividades básicas (vestirse, comer y bañarse).
- El inicio de la incontinencia urinaria o fecal.
- La muerte.

El estudio demuestra que el qEEG puede tener una relevancia pronóstica en la enfermedad de Alzheimer y además ser útil en el manejo clínico. La banda delta predice la pérdida de las AVD, con una mejor aproximación en el hemisferio derecho que en el izquierdo. Estudios previos (Cohen y col. 1985; Sininen y col. 1991) ya refieren el buen valor pronóstico de los EEGs convencional y cuantitativo con relación al empeoramiento de la función mental. Solo Berg y col. (1984) no encontraron un valor predictivo del qEEG respecto a la progresión del grado de demencia.

La incontinencia se predice por la banda theta, mientras que la muerte lo hace por la banda delta, ambos de nuevo con mejor aproximación en el hemisferio derecho. Ya en la literatura antigua, un enlentecimiento del EEG predecía la muerte y una larga hospitalización. Se observó que la prevalencia del enlentecimiento de la actividad de base y la presencia de ondas theta y delta focales o difusas en pacientes con síndromes cerebrales conllevaba un peor pronóstico. La mayoría de estos trabajos no separaban los trastornos cerebrales orgánicos. Un primer intento de diferenciar estos procesos fue realizado por

Kaszniak y col. (1978), que confirmó que el EEG se correlacionaba bien con el grado de supervivencia en los pacientes de edad con demencia tipo Alzheimer hospitalizados. Sin embargo, en estos trabajos se utilizaba el EEG convencional y solo recientemente Sininen y col. (1991) mostraron que el valor relativo de la banda theta era el parámetro qEEG más discriminativo entre los pacientes con demencia Alzheimer que requieren ingreso precoz o se mueren y los que no.

En este estudio, el valor relativo del poder qEEG derecho está menor relacionado con la progresión de la enfermedad que el izquierdo. Las asimetrías neurofisiológicas han sido documentadas frecuentemente por otros autores mediante técnicas electrofisiológicas y metabólico-perfusionales. Estas asimetrías se han asociado con la severidad de la demencia; así el daño izquierdo predomina en los pacientes con un grado leve de demencia y el daño derecho aparece en los pacientes afectados de forma más severa.

Miyauchi y col. (1994) han estudiado las diferencias EEGs en los pacientes con enfermedad de Alzheimer presenil (EAP) y enfermedad de Alzheimer senil (EAS) en comparación con controles y la relación entre las anormalidades EEG y la severidad de la demencia en cada grupo.

Estudios previos habían afirmado que los hallazgos EEG en los pacientes EAP y EAS eran similares y que la división de estos dos grupos a los 65 años era artificial e inapropiada. Sin embargo, algunos investigadores han observado que los pacientes EAP presentaban un enlentecimiento mayor de la actividad de base que los pacientes con EAS. Además la presencia de brotes de ondas delta son un hallazgo específico de los pacientes con EAP.

En los estudios con EEG de base, tanto la EAP como la EAS muestran mayor actividad delta y theta y menor actividad alfa que los sujetos control. Además las actividades beta1 y beta2 mostraban reducciones significativas en la EAP que en la EAS. Schreiter-Gasser y col. estudiaron pacientes solamente en la forma EAP y señalan un aumento de las frecuencias lentas y una disminución de

la banda beta de forma más marcada en regiones temporo-parietales.

Estos autores creen que el aumento de la actividad lenta junto con el descenso de la actividad alfa en ambos tipos de demencia puede ser debido a extensas anormalidades estructurales en el cerebro. También piensan que el descenso de la actividad beta en la EAP se debe a un daño cortical, que es el responsable primario de la generación del ritmo beta. Sugieren que los pacientes con EAP sufren un daño neuronal cortical más severo y abrupto que los pacientes con EAS. La disminución de la banda beta en áreas parietales y temporal izquierda posterior en la forma presenil, guarda relación topográfica con técnicas de neuroimagen funcional, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión fotónica simple (SPECT). Con estas técnicas se ha demostrado que existe un hipometabolismo cerebral más acentuado en regiones temporo-parietales en pacientes con demencia tipo Alzheimer, es decir, muestra una mayor reducción en las áreas de asociación que en la corteza motora y somatosensorial primaria, reflejando una afectación de las funciones superiores del SNC. En un estudio reciente con técnicas de flujo sanguíneo cerebral (rCBF), Passero y col. demuestran una reducción de este en áreas temporales y señalan que existe una correlación significativa entre la reducción en rCBF y el aumento de las bandas delta y theta en el EEG cuantificado.

Varios autores han documentado diferencias EEG entre ambos tipos de demencia. En estudios antiguos no seleccionados, la EAP mostraba ondas delta y theta de amplitud moderada con una actividad alfa pobre y se asociaba con un mayor enlentecimiento EEG y de progresión más rápida que en la EAS. Los estudios EEG cuantificados demostraron que la EAP se asociaba con un enlentecimiento más marcado que en la EAS. Sulvaka por el contrario, refiere que los hallazgos EEG son similares en ambos tipos de demencia, por lo que resulta artificial esta división.

Se ha observado que los pacientes de edad sanos, presentan un aumento de la actividad delta en las regiones parietales medias y temporales izquierdas, mientras que los pacientes con demencia tipo Alzheimer tienen una actividad delta

más marcada en región temporal izquierda que los normales. Esta afectación principal en región temporal izquierda puede estar asociada a la severidad de la enfermedad.

En otros estudios EEG comparativos de EAP y EAS, los primeros mostraban enlentecimiento en la región temporal posterior derecha, mientras que los pacientes con EAS presentaban enlentecimiento en las regiones frontales anteriores y medias. En un estudio con PET, se observó que los pacientes con EAP mostraban una alteración del metabolismo de la glucosa mayor en hemisferio derecho. Otros autores observaron, sin embargo, anormalidades más marcadas en el lóbulo temporal izquierdo en los pacientes con EAP.

Miyauchi y col. observaron que en la EAP el enlentecimiento era mayor en las regiones temporal y frontal, predominantemente en el hemisferio izquierdo y que en la EAS la actividad lenta aparecía en la región frontal. Estas diferencias en la topografía entre ambos tipos de demencia podrían reflejar el grado y la distribución del daño en el cerebro, y por tanto, el análisis EEG detallado puede ser útil para diferenciarlos.

No hay una correlación consistente entre la severidad de la demencia y el grado de las alteraciones EEG. El descenso en el porcentaje de la potencia alfa y el aumento en el porcentaje de las potencias theta y delta en la EAP presentan una estrecha asociación con la severidad de la demencia. Los pacientes con un grado leve de EAS difieren de los controles normales en la presencia de una actividad theta aumentada, mientras que los pacientes con un grado severo de demencia muestran una reducción de la actividad alfa y un aumento de la actividad delta. También se observó que no todas las frecuencias estaban afectadas en los estadios precoces de la EAS. Se observó una correlación positiva entre las anormalidades EEG y la severidad de la demencia en la EAP, pero no existió una correlación estadísticamente significativa en la EAS. Otros autores afirman que no existe correlación entre la severidad de la demencia, el grado de pérdida de la actividad de base y la cantidad de actividad del tipo de las ondas lentas en la EAP. Con relación a los estadios leves de demencia, Miyauchi y col.

muestran un aumento de la actividad delta solo en regiones frontales en los pacientes con EAP severa y aumentos significativos de las actividades theta y delta con disminuciones en las bandas alfa y beta en los pacientes con EAS severa. Estos hallazgos se podrían explicar según la siguiente hipótesis: la enfermedad progresa a diferentes velocidades en la EAP y en la EAS: en la primera el daño cortical progresa rápidamente y en estadios avanzados aunque no existe una marcada progresión de las lesiones corticales, si bien se observan modificaciones subcorticales con actividad delta frontal. Sin embargo, el daño cortical progresa lentamente en la EAS y en estadios avanzados aparece a la vez daño cortical y subcortical.

3.2.- POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS.

La Picofisiología es la parte de la ciencia de la relación entre mecanismos cerebrales y fenómenos psicológicos. La significación del EEG en la investigación psicofisiológica ya fue reconocida por el propio Berger, sin embargo, solo tras el desarrollo de las técnicas de promediación de señales y la mejora del cociente señal/ruido fue posible el descubrimiento de los pequeños *Potenciales Evocados relacionados con acontecimientos*, de pocos μV de amplitud. El estudio de estos potenciales se ha visto incrementado mucho en los últimos años gracias a la creciente digitalización de las señales. Los potenciales exógenos dependen principalmente de las propiedades físicas del estímulo, mientras que los Potenciales Endógenos relacionados con acontecimientos, dependen más de variables fisiológicas y son mayores en latencia (>100 msg.), mientras que las propiedades físicas del estímulo pasan a ocupar un segundo nivel.

3.2.1.- Componente N200.

Los Potenciales Evocados Endógenos Cognitivos (PEC) referidos a acontecimientos se clasifican en varios subcomponentes según el modo de evocación, latencia y polaridad. La terminología más aceptada denomina la

polaridad por las letras **N (negativo)** y **P (positivo)**, mientras que la latencia viene expresada por un número tras la letra indicativa de polaridad (100,200,300,etc.) que indica los msg. Transcurridos desde el comienzo de la estimulación. En este apartado vamos a centrarnos en la evaluación del componente **N200**, asociado a la evaluación de los estímulos.

La N200 o pico de deflexión negativo que aparece aproximadamente a los 200 msg. Pot-estímulo, puede apreciarse en tres situaciones diferentes:

- **N200a o Mismatch negativity (MMN)**, que es reflejo de un proceso de discriminación pasivo o previo a la atención.
- **N200b**, que refleja un proceso de discriminación activa. O N200 en la presente tesis doctoral.
- **N200c**, que refleja un proceso de categorización.

La onda N200a o mismatch negativity, se obtiene cuando se intercalan estímulos de posición cambiante, infrecuentes en el seno de una secuencia de estímulos homogéneos con cortos intervalos de estímulos. Se observa mejor con estímulo acústico y en ausencia de atención – p. ej. , cuando el sujeto está leyendo un libro interesante. Según Näätänen la MMN representa el proceso automático del cerebro implicado en la codificación del cambio o de la diferencia de estímulo. Estos procesos se basan en la comparación con representaciones neurales de los estímulos previos, las trazas de la memoria. La topografía de la MMN es específica de cada modalidad, reflejando una implicación de las áreas corticales primarias o secundarias. En recientes estudios magnetoencefalográficos se ha podido identificar que las estructuras generadoras de la MMN tras la estimulación auditiva residen en el área auditiva suplementaria del cortex; hay evidencias para sospechar la existencia de un segundo generador localizado a nivel del cortex frontal derecho, probablemente relacionado con la orientación evocada por la desviación del estímulo. En algunos aspectos la MMN muestra semejanzas con la respuesta de orientación N100, pero se cree que representa un detector más integrador, acumulando evidencia de desigualdad con las pruebas,

mientras que la N100 representa un detector más transitorio de los nuevos estímulos (Altenmüller, 1993).

La onda N200b, es ligeramente más tardía que la N200a y aparece cuando se producen cambios relevantes para la tarea en las propiedades del estímulo y el paciente enfoca su atención hacia la fuente del estímulo. En la mayoría de las ocasiones esta deflexión negativa se sigue de una deflexión positiva en la misma región del scalp denominada P300a. A diferencia del componente N200a, el N200b no se muestra muy sensible a la modulación de los parámetros sensoriales del estímulo, pero depende de factores relacionados con la atención y la dificultad de categorización. La latencia de la N200b está íntimamente relacionada con el Tiempo de Reacción. La localización topográfica en el scalp de la N200b, revela una distribución fronto-central independiente de la modalidad, mientras que el complejo N200b-P300a se cree que representa una evaluación referida a una tarea de la información desde el estímulo necesaria para el procesamiento controlado y la selección de la respuesta. Datos recientes sugieren que el complejo N200b-P300a podría estar asociado a un cambio de la atención debido a cambios ambientales (Altenmüller, 1993; Yokoyama y col., 1995; Iragi y col., 1996).

La onda N200c se origina cuando se solicita al sujeto que clasifique estímulos diversos en dos categorías. En contraste con los otros componentes anteriormente citados, la N200c muestra su máxima amplitud en regiones cerebrales posteriores y parece estar compuesta por diferentes subcomponentes relacionados con la codificación del estímulo y la búsqueda en memoria.

Dada la naturaleza de estos potenciales de larga latencia y su relación con procesos de discriminación voluntaria relacionados con la cognición, han sido estudiados en todas aquellas patologías en las que se encuentra alterada la capacidad cognitiva del sujeto, esto es, en las demencias. Existen varios tipos diferentes de demencias, siendo las más importantes en cuanto a su incidencia en la población la **enfermedad de Alzheimer** y la **demencia vascular**. En todo el mundo se están llevando a cabo investigaciones para en lo posible aclarar las diferencias que en la enfermedad se producen con respecto a la normalidad,

también se pretende averiguar si alguna de estas ondas cerebrales tiene algún valor pronóstico o bien si podrían ser consideradas como un marcador precoz del trastorno (Yakamoto y col., 1995; Tachibana y col., 1996; Takeda y col. 1993).

Se ha demostrado claramente la reducción del metabolismo cerebral de la glucosa y el descenso del flujo cerebral de la corteza cerebral posterior en pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como en ambos lóbulos frontales en la demencia vascular; por lo tanto, las zonas principalmente implicadas en ambos procesos son bastante diferentes, no sabiéndose si los potenciales de larga latencia son útiles para discernir entre ambos tipos de demencia (O'Mahony y col., 1996; Zappoli y col., 1995; O'Mahony y col., 1993).

Se han realizado estudios con la intención de aclarar este punto, comparando distintos grupos de pacientes: unos con demencia tipo Alzheimer, otros con demencia vascular, otros con enfermedad cerebrovascular y un grupo de controles sanos. Las categorías diagnósticas se basan en los criterios del DSM-III-R y la diferenciación entre la demencia vascular y la enfermedad de se ha basado en la puntuación sobre isquémia de Hachinski (O'Mahony y col., 1993).

Se apreció un retraso en la latencia de la N200 en Fz en los pacientes con demencia vascular y en Pz en los pacientes con demencia tipo Alzheimer y en los pacientes vasculares comparados con el grupo control. La relación Pz/Fz de la latencia de la N200 fue menor en los pacientes con demencia vascular que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Al comparar la relación entre Pz y Fz se apreció que la amplitud era significativamente menor en los pacientes con demencia vascular que en los controles y este hallazgo refleja la tendencia a presentar grandes amplitudes en Fz y bajas amplitudes en Pz.

La latencia MMN se encontraba aumentada en Pz, P3 y P4 en los pacientes pertenecientes al grupo con demencia tipo Alzheimer al compararlos con el grupo control. La amplitud en Fz pareció ser menor en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer, pero sin llegar a alcanzar significación estadística, mientras que las amplitudes en los restantes electrodos fueron prácticamente iguales a las de los controles sanos.

En el estudio la latencia de la N200 estaba retrasada en Fz y Pz en los pacientes con demencia vascular y en Pz en los pacientes con demencia tipo Alzheimer. Los hallazgos del cociente Pz/Fz en la demencia vascular, sugieren que la latencia de la N200 es mayor en Fz que en Pz, hecho que sugiere la hipofunción del lóbulo frontal en este tipo de demencia. Si el sujeto está prestando atención a los estímulos auditivos, se cree que la N200 está formada al menos por dos componentes (MMN y N200b), como ya se dijo anteriormente; si no ocurre así, la N200 correspondiente a los estímulos raros se compone únicamente de la MMN. La MMN parece por tanto reflejar una respuesta cerebral automática a la desviación del estímulo. La diferencia de la latencia de la MMN entre el registro en Fz y Pz en los pacientes con demencia tipo Alzheimer se ha registrado en el estudio, situación que a los diferentes autores sugiere las siguientes posibilidades:

- Los potenciales registrados en Fz y Pz pueden generarse individualmente por diferentes fuentes.
- La fuente relacionada con el potencial en Pz puede estar implicada en la enfermedad de Alzheimer.
- La prolongación de la MMN en Pz puede estar relacionada con la prolongación de la latencia en Pz.

Por otra parte, la latencia de la MMN no está retrasada en el grupo de pacientes con demencia vascular, por lo que el retraso de la latencia de la N200 en este tipo de demencia, podría estar originada por el retraso de la N200b más que por la MMN (O'Mahony y col., 1996; O'Mahony y col., 1993).

Un grupo de investigadores japoneses que ha estudiado los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales, tanto de corta como de larga latencia en pacientes con demencia tipo Alzheimer, enfermedad de Binswanger y sujetos normales, ha encontrado un retraso significativo de los potenciales P200 en pacientes con patología frente a los controles sanos, mientras que los pacientes con demencia tipo Alzheimer mostraron un retraso significativo de la latencia de P200. La conclusión a que llegó este grupo de investigadores fue, que

las dos enfermedades estudiadas tenían características neurofisiológicas diferentes que podrían estar relacionadas con sus mecanismos patogénicos subyacentes y que la medición de los potenciales evocados multimodales podría ayudar a realizar el diagnóstico diferencial entre las distintas patologías causantes de demencia (Tachibana y col., 1996; Yokohama y col., 1995; Takeda y col., 1993).

Estos mismos autores han realizado una ampliación de su estudio incorporando un grupo de pacientes con demencia parkinsoniana, habiendo encontrado una alta correlación entre la latencia de la N200 y el retraso de la latencia de la P100 en los potenciales evocados visuales de estos pacientes (Yokohama y col., 1995; Takeda y col., 1993).

Existe otro tipo de estudios que también han buscado una relación entre la enfermedad tipo Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson; el propósito de estos estudios consistía en discernir si era real la teoría que atribuía a la enfermedad de Parkinson una demencia "subcortical" de origen distinto que la demencia tipo Alzheimer, más localizada en la corteza cerebral. Los estudios de Anatomía Patológica no son concluyentes, puesto que se han encontrado muchos casos de pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia cuyos estudios necrópsicos revelaban la existencia de un tejido cortical muy similar al de aquellos sujetos con enfermedad de Alzheimer.

Desde hace años se han realizado varios estudios tendentes a diferenciar desde un punto de vista Neurofisiológico las alteraciones propias de la enfermedad de Alzheimer de las de la enfermedad de Parkinson. Se ha encontrado un marcado retraso del componente N200 del potencial evocado visual mediante flash en pacientes parkinsonianos, que no se encuentra en pacientes con otras alteraciones como depresivos o pacientes sin demencia con atrofia cortical. Para observar con más detalle la posible existencia demás alteraciones en los enfermos con Parkinson, se han combinado los hallazgos de los potenciales evocados visuales con los ERP; para lo cual se estudiaron 26 pacientes ancianos con enfermedad de Parkinson (14 con demencia y 12 sin ella), frente a 16 pacientes con enfermedad de Alzheimer y 15 controles con función cognitiva

normal. Se encontró un aumento significativo de la latencia de P300, así como de las latencias del PEV, P200, N200 y del intervalo P200-P100 en los pacientes con demencia y Parkinson; en cambios no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes parkinsonianos con y sin demencia. Solamente se encontraron diferencias en la latencia de N200 del PEV con flash entre los pacientes parkinsonianos con demencia y los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Onofirj y col., 1991).

Un grupo de investigadores franceses ha realizado el estudio de los Potenciales Cognitivos de larga latencia en pacientes con demencia tipo Alzheimer, los cuajes presentaban un fallo importante de la memoria, tanto a corto como a largo plazo, al tiempo que dificultades en la atención. Estos pacientes fueron comparados con dos grupos diferentes: en de ellos los sujetos eran personas de edad avanzada sin problemas de memoria ni de atención, mientras que en el otro los sujetos presentaban pequeños trastornos de la memoria a corto plazo y pequeñas alteraciones de la atención. El procedimiento elegido fue un paradigma de audición selectiva entre dos estímulos; tres series de pitidos en orden inverso, debiendo los sujetos oprimir un botón al escuchar los estímulos significativos o raros. En los pacientes con demencia tipo Alzheimer las latencias de N200 estaban significativamente retrasadas con relación a los otros grupos. Estos resultados sugieren que la disfunción de la atención y los problemas de memoria están bien correlacionados con las alteraciones de los potenciales evocados de larga latencia (Remond y col., 1988).

Recientes estudios han encontrado una significativa relación entre el aumento de la latencia de los potenciales de larga latencia y la imagen obtenida mediante SPECT. Se han estudiado los componentes N200 y P300 así como las imágenes SPECT de 18 pacientes con demencia tipo Alzheimer, comparándolos a 12 controles sanos de edades similares, con el fin de correlacionar los hallazgos Neurofisiológicos con los datos del Índice de perfusión en cortezas prefrontal, temporal anterior, parietal inferior y occipital calculados por medio de SPECT. Se encontró una correlación negativa altamente significativa ($r=-.59$) del componente N200 con la cifra de perfusión media en corteza prefrontal, pero no fue significativa

en otras localizaciones de la corteza en el grupo de pacientes con demencia. En el grupo control, se encontró una correlación entre N200 e índice de perfusión también bastante negativa pero no lo suficiente para ser significativa, por lo que se concluyó que el retraso de la latencia de N200 puede ser una señal de la hipoperfusión diferenciada del lóbulo frontal (O'Mahony, 1996; Swanwick y col., 1996).

Otros estudios han intentado explorar las posibilidades diagnósticas del uso combinado de varias técnicas de obtención de potenciales de, larga latencia intentando descubrir alteraciones precoces de funciones cognitivas como la memoria. Así, se han combinado el uso de los potenciales evocados visuales con flash con los potenciales evocados auditivos de larga latencia. Se han estudiado 16 pacientes con demencia tipo Alzheimer, 15 pacientes con depresión y 21 controles sanos. Se observó que la N200 obtenida por PEV era significativamente más larga en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y en los sujetos depresivos que en los controles sanos. La latencia del componente P300 obtuvo una correlación positiva con la latencia de P200 y N200 de los PEV en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero no en los pacientes con depresión ni en los controles sanos. El uso de una tarea discriminativa usando la medida de 2 componentes PEV y 2 PEAT, determinó una tasa de pacientes con demencia del 78% frente a la clasificación basada en signos clínicos. También se vio la mayor sensibilidad de los potenciales visuales para indicar una disfunción cognitiva en estadios leves de la enfermedad con relación a los potenciales auditivos. La conclusión a la que se llega es que el uso de potenciales evocados multimodales puede resultar de ayuda en la diferenciación precoz del envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer.

Otros estudios se han centrado en la exploración de la memoria auditiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se han estudiado 10 personas ancianas sin demencia frente a 9 pacientes con demencia tipo Alzheimer, a quienes se ha realizado una prueba consistente en la audición de una serie de tonos (85% tonos estándar y 15% de tonos desviados) presentados en orden aleatorio y con una separación entre estímulos de 1 a 3 sg. En bloques separados.

Los tonos desviados evocaron la respuesta MMN que refleja – como ya se dijo anteriormente –, la detección automática del cambio de estímulo, y quizás la base neural de la memoria sensorial en la audición. La MMN disminuyó su amplitud en función del intervalo entre estímulos, más en el grupo de pacientes con demencia que en el grupo control, sugiriendo que las huellas de la memoria desaparecen más deprisa en pacientes con demencia tipo Alzheimer que en los controles sanos.

3.2.2.- COMPONENTE P300.

La mayor parte de los Potenciales Evocados utilizados en Neurofisiología Clínica son respuestas denominadas “exógenas”, en las que la respuesta está condicionada por la calidad del estímulo y no por la utilización que se haga por parte del sujeto. En otras palabras, es de suponer que estas respuestas no son modificadas por la atención o por el tratamiento cognitivo de las informaciones contenidas en el estímulo. En oposición se llama Potencial Evocado “endógeno” a toda respuesta que no se encuentra ligada a las características físicas del estímulo, sino a la puesta en funcionamiento de los circuitos neuronales implicados en la atención selectiva, la activación de la memoria, la comparación con una información anteriormente almacenada, la elección de una respuesta comportamental adaptada (Mauguiere y col., 1990; Polich. 1993). La posibilidad de registrar este tipo de potencial en respuesta a un estímulo omitido, pero esperado en una secuencia regular y conocida del sujeto, es la mejor demostración de su naturaleza endógena. Numerosos trabajos psicofisiológicos apuntan a la asignación a cada etapa del tratamiento cognitivo de la información uno o varios componentes endógenos, sobreentendiéndose que en este intento, tanto el modelo psicofisiológico como las condiciones del registro propios de cada escuela hacen difícil una síntesis de los resultados.

Sin embargo uno de estos componentes endógenos, que se traduce por

un pico positivo culminante con una latencia aproximada de 300 msg., parece suficientemente reproducible y fiable para ser utilizado en el diagnóstico y vigilancia de los estados demenciantes debutantes (Mauguiere. y col., 1990; Polich. 1993 y Boutros y cols., 1995).

Los Potenciales Evocados Endógenos pueden obtenerse en respuesta a todo tipo de estimulación sensorial, visual, auditiva o somestésica. Estas modificaciones de la actividad cerebral se observan ya porque el sujeto supera la llegada del estímulo (anticipación) o porque presta atención a este, o en respuesta a una estimulación "blanca" condicionante de la toma decisión.

La interpretación fisiológica de estos potenciales endógenos se encuentra en constante discusión, como consecuencia de las condiciones experimentales variables al infinito que manipulan los especialistas en psicología cognitiva. La variabilidad de la mayor parte de las respuestas según las condiciones experimentales les vuelve prácticamente inutilizables por sí solos con fines diagnósticos.

El potencial P300 también denominado onda P300 o P3, es la única respuesta cognitiva en la que las condiciones de registro se encuentran lo suficientemente estandarizadas, al menos en su modalidad auditiva y los datos normativos son lo suficientemente numerosos para permitir su utilización con fines diagnósticos, fisiopatológicos o prospectivos. Actualmente se investigan las modalidades con estímulos visuales y somatosensoriales (Polich. 1993; Ito 1994).

Inicialmente descrito por Sutton (1965); en su modalidad de estímulo auditivo – la más utilizada en la actualidad – es uno de los Potenciales Evocados tardíos – que por definición son los registrados después de 50 msg. o más del estímulo. Estos potenciales pueden ser divididos en exógenos (N100, P100, P200, N200) y endógenos o cognitivos (P300, N400, variación contingente negativa y Mismatch negativity)

El componente P300 (onda P300) consiste en un pico positivo con una latencia aproximada de 300 ms, que aparece como respuesta a un estímulo infrecuente de interés o "blanco", ante el cual el sujeto ha recibido la consigna de prestar atención y responder. Puede incluso ser obtenido en respuesta a un estímulo omitido en una secuencia monótona de estimulaciones. El componente P300 es precedida del componente N200 cuando el estímulo blanco tiene una frecuencia muy inferior a la de los estímulos no blancos, que en el caso de la mayor parte de los protocolos de registro utilizados en clínica. Contrariamente al componente N200 que traduce simplemente la detección del estímulo desviado, el P300 refleja el conjunto de procesos de identificación del estímulo blanco.

Para la obtención del P300 en su modalidad auditiva se utiliza en general el modelo "oddball" o "bola extra" descrito por Goodin y cols. (1990), consistente en la presentación de una serie de estímulos infrecuentes (20%) interpuestos aleatoriamente entre una serie de estímulos frecuentes (80%). El componente P300 puede obtenerse como respuesta pasiva o podemos solicitar al sujeto que realice alguna tarea asociada a la aparición del estímulo infrecuente, como podría ser contar las señales, apretar un botón o levantar una mano (con la posibilidad de efectuar el registro del EMG y así determinar el Tiempo de Reacción Motora). El componente P300 aparece únicamente para el estímulo señal, con una latencia aproximada de 300 ms., siendo constantes los componentes exógenos N100, P100 y P200. El componente P300 puede registrarse a nivel de todos los electrodos del Sistema Internacional 10/20 de Jasper, pudiéndose elaborar de esta manera una representación mapeada de la onda en toda la convexidad cerebral. El potencial P300 en adultos sanos es máximo en región Parietal de línea media (Mauguiere y col., 1990; Polich, 1993; Holt y cols., 1995) y puede comportar dos componentes, uno más precoz en área frontal (P300a) y otro parietal más tardío (P300b) (Mauguiere y col., 1990).

La identificación de estos dos componentes puede revelarse delicada en los pacientes. Muchos autores consideran también la existencia de un componente P300 en lóbulo temporal medio o anterior. Onoffrj y cols. (1991)

examinaron un paciente afectado de un síndrome amnésico completo desarrollado en el curso de una encefalitis límbica, con lesiones bilaterales severas en lóbulos temporales anterior y medio y en lóbulo frontal; aunque el P300 no se registró en zonas temporales anterior y media, fue normal en áreas central y parietal, por lo que consideraron que los potenciales P300 registrados sobre áreas parietal y temporal eran completamente independientes el uno del otro: Neshige y cols. (1989) registraron potenciales similares al P300 utilizando electrodos implantados subdurales en áreas temporales anterior y media.

La significación psicofisiológica del P300 ha sido muy discutida; se sabe que su latencia aumenta con la dificultad de la tarea (Mauguiere y col. 1990), o dicho de otro modo, parece reflejar el tiempo que tarda en fijarse la atención y en clasificarse el estímulo (Polich, 1993; Charles y col. 1992), estando correlacionada con el tiempo de reacción motora (Mauguiere y col. 1990), no implicando esto último la existencia de un vínculo de casualidad entre P300, fenómeno cognitivo y programación motora. También es sabido que la amplitud de la onda varía en proporción inversa a la aparición de los estímulos blancos (Mauguiere y col. 1990) y al parecer se relaciona con la capacidad que tiene el sujeto para fijar la atención, aunque depende también de la capacidad que tiene el estímulo de atraer la atención (Polich 1993; Charles y col. 1992). Según Polich la variación en la amplitud de la P300 puede ser considerada como una consecuencia de la distribución de recursos atencionales y la variación de la latencia puede considerarse como una consecuencia de la velocidad con la que estos recursos pueden ser distribuidos cuando la memoria inmediata está actualizada.

Los datos son igualmente divergentes en cuanto al origen de la P300. Respuestas con característica parecidas a la P300 se han registrado en hipocampo, amígdala y tálamo (Mauguiere y col. 1990; Polich 1993; Charles y col. 1992; Yokoyama y cols. 1995). Después de la lobectomía temporal unilateral es difícil poner en evidencia las modificaciones significativas de la topografía de la P300 sobre el scalp (Mauguiere y col. 1990). La mayoría de los autores coinciden en considerar la P300 en el scalp como un complejo generado por fuentes

multifactoriales (Mauguiere y col. 1990; Polich 1993; Charles y col. 1992; Holt y cols. 1995; Yokoyama y cols. 1995). Así las diferencias entre la P300 en scalp o de las latencias entre posiciones de registro se ha pensado que son reflejo de hipofunción cortical focal (Yokoyama y cols. 1995).

El componente P300 muestra una gran variabilidad en función de diferentes parámetros, siendo uno de los más importantes la edad. La latencia del P300 *aumenta con la edad en el adulto normal a razón de 1-2 msg./año según algunos autores (Mauguiere y col. 1990; Polich, 1993)*, parece ser al mismo tiempo que la degradación de las latencias de esta onda se acelera en el curso de la quinta década de la vida en el sujeto normal, pero los diferentes autores no acaban de ponerse de acuerdo sobre este punto.

El potencial P300 evocado por omisión aleatoria de un estímulo en una serie aleatoria no parece estar influenciado por el envejecimiento. Este resultado es significativo de cuanto influyen las condiciones de obtención de las respuestas endógenas sobre sus propiedades, hasta el punto de que una normalización de las técnicas de registro resulta una necesidad imperiosa con el fin de *homogeneizar los resultados de los estudios efectuados (Mauguiere y col. 1990; Polich, 1993)*.

Ya que la respuesta P300 se relaciona con aspectos fundamentales de la función mental, podría ser utilizada en el diagnóstico de la disfunción cognitiva tal como la demencia, especialmente en la de tipo Alzheimer. En general esta afirmación se fundamenta en variedad de estudios que incluyen el espectro de las demencias y que han encontrado que el P300 refleja el nivel de disfunción cognitiva causado por estas enfermedades (Polich, 1993).

El registro de los Potenciales Evocados Endógenos en las demencias se muestra a veces difícil, ya que numerosos pacientes no presentan P300 reproducible en varias series de registro, incluso utilizando el protocolo más simple de los descritos. Está admitido que en los pacientes que presentan un síndrome

demencial, la latencia de la onda P300 se encuentra más retrasada de media que en los sujetos normales, cualquiera que sea la etiología de la demencia (Goodin, 1978; Squires, 1982; Attias, 1995; Takeda y cols., 1993; Ito, 1994; Tachibana y cols., 1996). En las demencias la relación entre edad y latencia de la P300 no existe y latencias alrededor de 500 ms. son reseñadas en la mayor parte de las series (Mauguiere y col, 1990; Polich, 1993; Charles y col. 1992; Takeda y cols. 1993; Ito, 1994; Ortiz y cols., 1994; Yokoyama y cols., 1995; Tachibana y cols., 1996; Tachibana y cols., 1993). Las anomalías de la latencia del onda P300 en general se correlacionan con los resultados de los tests psicométricos en la demencia tipo Alzheimer, corea de Huntington, demencia en la enfermedad de Parkinson, etilismo y en la demencia vascular por multiinfartos (correlación con el grado de deterioro cognitivo independientemente de la etiología) (Mauguiere y col, 1990; Polich, 1993; Takeda y cols. 1993; Ortiz y cols., 1994; Szeliés y cols., 1995; Yokoyama y cols., 1995; Tachibana y cols., 1996).

Contrariamente a la latencia, la amplitud del P300, aunque disminuida no está significativamente ligada al grado de deterioro mental (Mauguiere y col, 1990; Polich, 1993); sin embargo podría ser útil en el estudio de sujetos con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en unión a otros parámetros de los potenciales evocados. Boutros y col. (1995) estudiaron potenciales evocados de latencia media (P50, N100 y P200) y el potencial cognitivo P300, registrados con un modelo "oddball" en 19 sujetos voluntarios (los cuales no tenían familiares directos con historia de Alzheimer) y 33 sujetos con al menos un familiar de primer grado con enfermedad de Alzheimer; de estos 33 sujetos, la enfermedad se clasificó como posible Alzheimer en 10 casos, probable en 17 y definitiva (demostrada por necropsia) en 6 casos. La amplitud de las respuestas P300 fue significativamente más alta en los sujetos que tenían un familiar con Alzheimer definitiva comparada con la de los tres grupos restantes. Este hallazgo unido a los resultados encontrados en el resto de los parámetros cuantificados, hizo concluir a estos autores que un proceso de sensibilidad aumentada al estímulo entrante se puede reflejar en el aumento de las amplitudes de los

componentes P50, N100 y P200 en los sujetos con riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Las anomalías de la latencia del componente P300 por si solas, no permiten realizar la distinción entre los diferentes tipos de demencias corticales, ni entre demencia cortical y subcortical (Mauguiere y col. 1990; Polich. 1993; Ito. 1994; Ortíz y cols. 1994; es muy poco probable que los procesos patológicos responsables de la enfermedad causal intervengan en la génesis de dichas anomalías, las cuales pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de demencia en el contexto de estudios con potenciales evocados multimodales. En esta línea Takeda y cols. (1993) estudiaron el potencial evocado cognitivo registrado durante un estímulo auditivo discriminativo y potenciales evocados somatosensoriales y visuales en 15 pacientes con enfermedad de Alzheimer, 16 pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia, 7 sujetos con enfermedad de Binswanger 4 y 15 sujetos controles normales. En los tres grupos con demencia, se encontró un aumento significativo de la latencia de N200 y P300 en los potenciales evocados cognitivos comparando con el grupo control; además en el grupo con Alzheimer se encontró un retraso significativo de la latencia del componente P200 y una correlación significativa entre la latencia del P300 y las puntuaciones alcanzadas en los MMS. En el grupo con enfermedad de Parkinson se encontró correlación significativa entre la latencia de N200 en los potenciales cognitivos y la latencia de P100 en los potenciales evocados visuales. Todo ello en unión a los resultados encontrados en el resto de los parámetros medidos, les hizo concluir que estas tres enfermedades demenciantes tienen diferentes característica neurofisiológicas, que pueden ser el reflejo de distintos mecanismos patogénicos. Adicionalmente concluyen que la medida de los potenciales evocados multimodales puede resultar de ayuda en el diagnóstico diferencial de los pacientes con demencia; en la misma línea concluyen Tachibana y cols. (1993, 1996) realizados valorando los potenciales evocados multimodales en tres grupos de sujetos: *pacientes con Alzheimer, Binswanger y controles sanos*. En cuanto a estudios de utilidad en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de

demencias de los potenciales cognitivo, destacan los trabajos de Ito y de Yokoyama y cols.

Ito (1994) estudió los potenciales cognitivos con estímulo somatosensorial y los potenciales somatosensoriales de corta latencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pacientes con demencia vascular, pacientes dementes y no dementes con enfermedad de Parkinson y en sujetos controles sanos. En los sujetos control la latencia de los componentes N140, P200, N240 y P300 se incrementaron con la edad a razón de 0,2, 0,2, 0,6 y 1,5 msg./año respectivamente. Ito sugiere que el análisis de los componentes N140 y P200 puede resultar importante en la evaluación de pacientes con demencia vascular, una que encontró aumentadas sus latencias en dichos pacientes y no en el resto de sujetos con otros tipos de demencia. En los tres tipos de sujetos con demencia, encontró un aumento significativo de la latencia de P300 con respecto a la de los sujetos control en edades correspondientes, sin embargo la latencia de P300 no mostró diferencias significativas entre la EA y la demencia vascular. Se utilizó estimulación auditiva modelo oodball, analizándose latencia y amplitud de N100, P200, N200 y P300 y de la MMN. En cuanto al P300, se obtuvo una latencia *significativamente retrasada de la misma en Fz en sujetos con demencia vascular* y en Pz en sujetos con EA y de tipo vascular en comparación con el grupo control. La amplitud del P300 fue menor en Pz en los sujetos con Alzheimer comparados con el grupo control y el grupo de enfermedad cerebrovascular sin demencia. La razón Pz/Fz de la amplitud de P300 fue menor en los pacientes con EA comparados con los restantes grupos. La razón P3/P4 de la amplitud de P300 fue mayor en el grupo con EA comparados con el grupo control y el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular sin demencia.

Así concluyen que la distribución del P300 fue diferente entre los pacientes con los dos tipos de demencia y sugieren la utilización de los estudios de *distribución de latencia y amplitud de los potenciales P300 con estímulo auditivo* en el diagnóstico diferencial de pacientes con demencia vascular y demencia tipo Alzheimer.

En la medida que la latencia del P300 depende esencialmente de la detección y categorización de los estímulos significativos o raros, no debe resultar sorprendente que la misma sea anormal en patologías psiquiátricas tales como esquizofrenia y depresión, en las cuales los procesos de atención y decisión están perturbados (Mauguiere y col. 1990; Charles y col. 1992). En materia de diagnóstico, el gran problema del registro del P300 es saber si aporta o no elementos para la diferenciación entre demencia incipiente y síndrome depresivo. Sobre este punto, los resultados recogidos en la literatura son discordantes (Mauguiere y col. 1990; Charles y col. 1992), para algunos el rendimiento y la especificidad del examen por si solo son notablemente insuficientes para una utilidad diagnóstica; otros estiman en el 80% de la frecuencia de P300 anormales en los casos de demencia tipo Alzheimer y en el 5% la de los falsos positivos. La sensibilidad del test parece establecida para las demencias advertidas pero limitada por las dificultades de comprensión y realización de la consigna, quedando por demostrar su utilidad en los estados demenciales debutantes (Mauguiere y col. 1990). Polich (1993) insiste en que si se controlan adecuadamente las variables que afectan a las mediciones del P300 (realización de la tarea, reciente ingestión de alimentos, temperatura corporal y diferencias de población), el P300 puede discriminar entre pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana y sujetos control en el mismo rango de edad. Swanwick y cols. (1996) realizó estudio de potenciales evocados visuales con estimulación por flash y potenciales P300 con estimulación auditiva siguiendo el sistema oddball (las respuestas P300 fueron recogidas en localizaciones Fz, Cz y Pz) en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer muy temprana en cuanto al desarrollo de su deterioro cognitivo (medido con tests psicométricos adecuados como describe en su publicación), en otro grupo con criterios DSM-III-R de un episodio de depresión mayor (la severidad de la depresión fue medida utilizando la escala de Hamilton) y un grupo de sujetos control sanos (MMT 28 o superior). En este estudio se encontraron diferencias significativas en el potencial P2 de los potenciales evocados visuales con flash en los sujetos con enfermedad de Alzheimer y el resto de los grupos, mientras que no se encontraron diferencias significativas con relación a latencia y amplitud del P300; observaron correlación

positiva entre las latencias de P300 y P2 y N2 de los potenciales visuales en los sujetos con EA, pero no en el grupo control ni en el grupo de sujetos con depresión. Estos autores concluyen que las latencias de los potenciales evocados visuales con flash muestran mayor sensibilidad como marcadores de disfunción cognitiva que la latencia de P300 y potenciales evocados visuales con flash puede aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de EA incipiente hasta el 80%; por último, recomiendan la realización de potenciales evocados multimodales en la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y depresión.

Respecto a la utilización topográfica de la P300, Jordan y cols. (1989) informaron que la amplitud del P300 en localización parietal era baja, existiendo *signos de lateralización en regiones parietal y temporal en sujetos con EA*. Maurer y cols. (1988) informaron que la amplitud era baja en región temporal y alta en región frontal en sujetos con EA. Anteriormente ya ha sido comentado que Yokoyama (1995) observó los mismos resultados en cuanto a distribución de la amplitud de la P300 que Maurer. Ortiz y cols (1994) observaron también *máxima amplitud en áreas frontales y disminución en áreas temporo-parietales – de forma más acentuada en áreas temporo-parietales izquierdas – en la enfermedad de Alzheimer*. Holt y cols. (1995) valoraron en un estudio si la topografía del P300 en scalp discriminaba sujetos con enfermedad de Alzheimer de sujetos control; para ello emplearon un modelo de estímulo auditivo oddball estándar para comparar 26 sujetos con EA y 26 controles en el mismo rango de edad, sexo, dominancia de las manos y educación. El P300 fue medido en áreas frontales, central, parietal y occipital tanto de línea media como de hemisferios derecho e izquierdo. Los resultados revelaron que la distribución del P300 era diferente en los dos grupos, puesto que los sujetos control mostraba un máximo sobre áreas parietales, mientras que los sujetos con EA mostraban un máximo en áreas frontales con una mayor reducción del P300 en áreas parietales. No apreciaron diferencias interhemisféricas del P300.

3.3.- TIEMPO DE REACCIÓN.

El análisis del movimiento voluntario provoca la controversia, cuando se estudia su generación y modulación. La aparición de movimientos involuntarios que involucran músculos superficiales de una acción intencionada es común en niños, los cuales desaparecen una vez superada la primera década de vida, coincidiendo con la finalización de la mielinización del cuerpo caloso. Por otra parte, se ha comunicado la existencia de movimientos asociados (movimientos en espejo), en varios tipos de patologías. Lesiones calosas afectando a la inhibición piramidal, la involuntaria excitación del cortex motor contralateral y las anomalías del tracto corticospinal han sido propuestas como mecanismos fundamentales (Forget y cols. 1986; Nass, 1985; Shibasaki y col. 1984).

Los movimientos asociados que envuelven músculos superfluos en relación con una acción intencionada son un hecho común en la infancia (Wolff y col. 1983) pero tienden a disminuir con el proceso de maduración, de tal forma que desaparecen después de la primera década de la vida coincidiendo con el término en el proceso de mielinización del cuerpo caloso (Yakolev y col. 1967). El proceso de mielinización permite que las personas adultas puedan realizar movimientos que provocan solamente respuestas EMG unilaterales que se manifiestan de forma contralateral al hemisferio estimulado, sin aparición de respuestas EMG asociadas (Farmer y col. 1990).

Los movimientos asociados en personas adultas han sido relacionados con el síndrome de Kallmann (Danek y col. 1992), movimientos asociados congénitos (Bierner y col. 1991), el síndrome de Klippell-Feil y la malformación de Arnold-Chiari (Schott y col. 1981), el síndrome de Usher (Forget y col. 1986), el síndrome de Parkinson (Guttmann y col., 1939), la ataxia de Friedreich (Regli y col., 1967), sin embargo hasta ahora no han sido descritos en la enfermedad de Alzheimer.

La aparición de este tipo de movimientos asociados en personas adultas puede estar determinado por múltiples factores que van desde factores relacionados con el tipo y secuencia de los tests aplicados (*Todor y col., 1986 1985*), factores relacionados con las características funcionales de los movimientos intencionados (*Wolff y cols., 1983*) o, por último factores relacionados con lesiones o anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central (*Woods y col., 1978*).

Diferentes teorías sugieren que la explicación de este fenómeno estaría en relación con la diferente representación cerebral de las funciones sensoriomotrices en los hemisferios (*Semmes 1968*), con el control ipsilateral del hemisferio izquierdo en la ejecución de los movimientos intencionados de la mano izquierda (*Kimura y col., 1974*), con patrones aprendidos de actividad neuronal en el hemisferio izquierdo (*Todor y col., 1985*), con lesiones en la vía piramidal (*Walshe 1923; Gunderson y col., 1968; Haerer y col., 1966*) o por último, con desordenes en el desarrollo neural del sistema motor y, particularmente, de las fibras inhibitorias callosas (*Danek y col., 1992*). De hecho, la inhibición necesaria para llevar a cabo un movimiento unilateral se ejecuta a través de las fibras que atraviesan el cuerpo calloso (*Nass 1985*). En este sentido se ha observado movimientos asociados en la agenesia del cuerpo calloso (*Schott y Wyke. 1981*).

Una explicación alternativa a las expuestas vendría dada por la teoría inhibitoria de los movimientos asociados, que postula que los comandos del cortex motor podrían excitar los músculos ipsilaterales (vía ipsilateral) que normalmente están suprimidos por el cortex motor contralateral. Esta teoría ha sido avalada por experimentos como los de *Shibasaki y Nagae (1984)*, quienes mediante mapeo de potenciales evocados anteriores al movimiento demostraron, en un paciente con el síndrome de *Kallmann*, que cuando el paciente movía el dedo índice de una mano aparecía el movimiento asociado en la otra mano, así como una onda negativa del potencial evocado de larga latencia en ambos hemisferios; en contraste con la aparición en el hemisferio contralateral en los sujetos normales. En esta misma línea se pronuncian *Cohen y col. (1991)*, quienes mediante la

tomografía por emisión de positrones, encuentran resultados muy similares, con una actividad bilateral del cortex motor acompañando a movimientos intencionados unilaterales de la mano en un paciente con movimientos en espejo congénitos. Todos estos datos demuestran que el mecanismo de producción de los movimientos asociados permanece todavía desconocido.

Nuestros resultados (Ortiz y col., 1994) demuestran que la respuesta EMG asociada no siempre aparece en ambas manos, sin embargo cuando aparece solamente en una mano, esta es siempre la mano derecha cuando el movimiento voluntario se efectúa en la mano izquierda. Los resultados encontrados demuestran la existencia de movimientos asociados en 10 sujetos con enfermedad de Alzheimer, en un sujeto sin diagnóstico de enfermedad de Alzheimer pero con antecedentes familiares (el padre sufrió la enfermedad de Alzheimer) y por último en un sujeto un año antes de ser diagnosticado de dicha enfermedad. Los resultados demuestran la existencia de dos potenciales EMG, uno de mayor amplitud, que representa la actividad voluntaria de la mano correspondiente mientras que el otro potencial, de menor amplitud, representa el movimiento asociado de la mano contralateral a la del movimiento voluntario.

Los datos encontrados en este trabajo demuestran la existencia de una actividad de los músculos extensores comunes de los dedos de la mano contralateral al movimiento intencionado que podría demostrar la existencia de movimientos asociados clínicamente no detectados en personas que presumiblemente podrían padecer la enfermedad de Alzheimer.

Aunque no se ha podido demostrar que dicho signo sea específico de la enfermedad de Alzheimer, sí que podría tener un significado precoz en la misma. La explicación de este hallazgo podría estar en relación con los resultados encontrados por Shibasaki y Nagae (1984), quienes hallaron potenciales corticales negativos bilaterales inducidos por el movimiento voluntario cuando se intentaba un movimiento unilateral, a diferencia de lo que ocurre en un sujeto normal que únicamente se localiza en la corteza cerebral contralateral al movimiento. Estos

resultados vendrían justificados como el resultado de la posible existencia de lesiones en los sistemas motores de un hemisferio, lo que hace que el paciente intente usar los sistemas motores bilateralmente distribuidos del otro hemisferio o también como consecuencia de anomalías corticales que han sido encontradas en pacientes con movimientos asociados.(Hatari y col., 1981).

Sin embargo, el hecho de haber encontrado tanto en la mano izquierda como en la derecha la existencia del movimiento asociado, dificulta la explicación de las alteraciones corticales hemilaterales y, por el contrario, apoya más la idea de una alteración en los procesos de transmisión, a través del cuerpo caloso, lo que justificaría una alteración en los mecanismos calosos de transmisión interhemisférica, tal y como ha sido apoyado por otros investigadores en diferentes tipos de patologías (Danek y col., 1992; Nass, 1985; Schott y col., 1981).

No obstante lo dicho, los resultados de Ortiz y col. (1996) también podrían apoyar la hipótesis de que los movimientos asociados están relacionados con alteraciones en las vías motoras, tanto interhemisféricas como intrahemisféricas, tal y como han apuntado recientemente Gottlieb y col(Gottlieb y col., 1992). Probablemente, coincidiendo con Cohen y col.(1991), los movimientos asociados encontrados sean la consecuencia de alteraciones tanto en la organización cortical motora como en las vías piramidales corticoespinales ipsi y contralaterales. En este sentido también han sido sugeridas otras explicaciones de los movimientos asociados basadas en la participación de estructuras motoras subcorticales, puesto que en dos pacientes con alteraciones de la lateralidad, temblores intermitentes y movimientos asociados, estos desaparecieron con la mejoría de los temblores.

Sin embargo, la hipótesis con mayor aportación científica viene determinada por las alteraciones que se producirían en la decusación piramidal, de tal forma que permitiese que los comandos motores podrían activar tanto el movimiento voluntario contralateral como su correspondiente movimiento asociado ipsilateral. Esta hipótesis estaría también determinada por la menor amplitud y el

acoplamiento en el tiempo del movimiento asociado, lo que demostraría que solamente una determinada cantidad de fibras piramidales estarían afectadas y no todas. En esta línea se pronuncian Poizner y Kritchewsky (Poizner y col., 1991), quienes demuestran que los movimientos asociados podrían venir como consecuencia de un deterioro parcial de la decusación piramidal, que daría lugar, primero a un aumento diferencial de la amplitud de los movimientos asociados en función de uno u otro lado del cuerpo y, segundo porque la amplitud de los movimientos asociados se incrementa cuando se opone cierta resistencia al movimiento voluntario, tal y como observo anteriormente Evarts (1968). Por lo tanto, la viaribilidad en cuanto al tiempo de ejecución, amplitud, forma y velocidad de los movimientos asociados vendría determinada por los efectos adicionales de los inputs del sistema extrapiramidal descendente, principalmente el retículo espinal y el vestíbulo espinal según dichos autores.

Como conclusión podría decir que, si bien este hallazgo no es específico de la enfermedad de Alzheimer si que podría contribuir a diferenciar algunos de los procesos fisiopatológicos implicados en la demencia senil.

4.- OBJETIVOS GENERALES

No cabe la menor duda que a medida que avanzamos en nuestra edad cronológica nos encontramos con mas posibilidades de que nuestro cerebro pueda sufrir determinados agresiones que conllevan alteraciones funcionales importantes, por otro lado el mismo proceso de envejecimiento conlleva deterioros importantes en el mecanismo general y especifico del funcionamiento cerebral, sin embargo el problema del porque unas personas mantienen un proceso de deterioro cognitivo relativamente lento, mientras que otras, como los enfermos de Alzheimer, se acelera de forma alarmante permanece todavía oscuro, tanto que no se han hallado marcadores de la enfermedad fiables y lo suficientemente validos como para poder prevenirla En este sentido hemos enfocado nuestra investigación y nuestro objetivo primordial es el encontrar marcadores neuropsicofisiológicos precoces diferenciales en la enfermedad de Alzheimer. Este objetivo general nos permitirá a la postre determinar los parámetros neuropsicofisiológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer, en nuestro caso, ÍNDICE EEG, TIEMPO DE REACCION MOTORA, N200 Y P300.

5.- HIPOTESIS DE TRABAJO.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la existencia de posibles alteraciones funcionales precoces en el funcionamiento cortical de las personas que posteriormente adquirirán la enfermedad de Alzheimer, que pueden ser identificadas mediante marcadores neuropsicofisiológicos asociados con potenciales de larga latencia (COGNITIVOS).

Sobre la base de lo planteado anteriormente, **nuestras hipótesis de trabajo** serán las siguientes:

1. **Los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer obtendrán una respuesta cortical anormal que se traducirá en una mayor LATENCIA DE LOS COMPONENTES N200 Y P300.**
2. **Los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer obtendrán una respuesta cortical anormal que se traducirá en un mayor AUMENTODE LAS BANDAS LENTAS Y DEL INDICE EEG**
3. **Los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer obtendrán una respuesta cortical anormal que se traducirá en una latencia MAYOR DEL TIEMPO DE REACCION MOTORA ASI COMO UNA RESPUESTA EMG ASOCIADA AL MOVIMIENTO VOLUNTARIO.**

6.- MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1.- MUESTRA.

6.2.- PRUEBAS APLICADAS:

6.2.1.- PRUEBAS NEUROPSIOLÓGICAS.

6.2.2.- PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS.

6.3.- PROCEDIMIENTO.

6.4.- ANÁLISIS DE DATOS.

6.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

6.1.- MUESTRA.

Los sujetos de la muestra, 89 personas (41 mujeres y 48 hombres) en total, comprendidos entre 55 y 70 años de edad, todos ellos fueron diestros según la escala de Oldfield (1971). (Figura 1 y Tabla I).

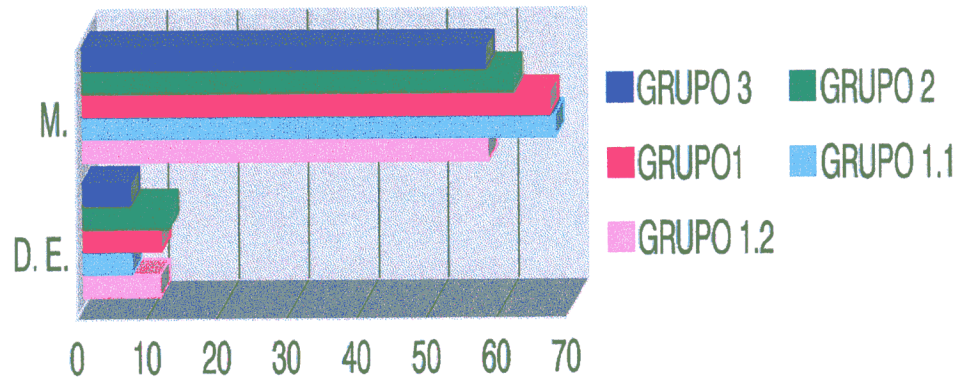


Figura 1.- Gráfica en la se muestra la edad media de cada uno de los grupos que constituyen la muestra y sus respectivas desviaciones estándar cuyos valores se representan en la Tabla I.

<u>TABLA I</u>	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
MEDIA	57.7	61.67	66.83	67.66	58
DES. EST.	6.8	12.31	11.14	7.03	11.05

Los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer fueron reclutados a través de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y la procedencia del diagnóstico de todos ellos venía de los Servicios de Geriátrica y Neurología de los grandes hospitales de Madrid, los sujetos con pérdida de memoria provenían del personal sanitario del Hospital Universitario San Carlos de Madrid y los sujetos del grupo normal provenían del personal sanitario del Hospital Universitario de San Carlos y de amigos de los propios pacientes y personas con pérdida de memoria que fueron utilizadas para la presente investigación. La inclusión de cada uno de

estos sujetos en los diferentes grupos se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes criterios:

GRUPO 1:

Los criterios de inclusión en este grupo fueron los siguientes:

- Todos los pacientes tenían que tener entre 55 y 70 años
- Todos los pacientes tenían que tener diagnóstico oficial de probable enfermedad de Alzheimer
- Se eligió solo a los pacientes cuyo diagnóstico estaba elaborado a partir de datos clínicos, neurofisiológicos, neuroimagen y neuropsicológicos, llevados a cabo por los Servicios de Geriatria o Neurología de cualquiera de los grandes hospitales de Madrid.
- Todos los pacientes deberían cumplir los criterios establecidos por El Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NINCDS-ADRA) (McKahn y col, 1984)
- Todos los pacientes tenían que tener un MMT inferior a 21 puntos y superior a 15 puntos (Figura2 ,Tabla 2).

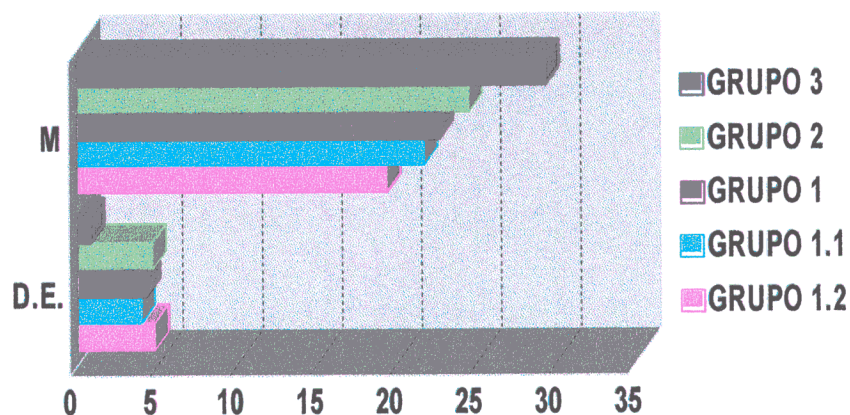


Figura 2.- Gráfica que muestra la media obtenida en el MMT por los integrantes de cada uno de los diferentes grupos, cuyos valores se muestran en la Tabla II.

TABLA II	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
MEDIA	29.3	24.48	22.61	21.66	19.28
DES. EST.	0.71	4.59	4.17	3.89	4.71

De acuerdo con estos criterios el total de la muestra de este grupo fue de 39 sujetos, de los cuales 21 eran hombres y 18 mujeres, con una media de edad de 64 +/- 6 años, con deterioro en praxias, gnosias y actividades de la vida diaria. EL MMT (Lobo y col., 1979) de este grupo tiene una media de 18 +/- 3 sobre 30

GRUPO 2:

Los criterios de inclusión en este grupo fueron los siguientes:

- Todos los sujetos tenían que tener entre 55 y 70 años
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener diagnóstico oficial de probable enfermedad de Alzheimer
- *Todos los sujetos tenían como origen de la consulta una queja sobre su pérdida de memoria.*
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener algún otro tipo alteraciones cognitivas o prácticas añadidas al problema de memoria
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener patología neurológica o psiquiátrica asociada
- Todos los sujetos tenían que estar en activo en su vida laboral, cultural o social
- Todos los sujetos tenían que tener un MMT superior a 25 puntos (Tabla II).

El número de sujetos normales con pérdida de memoria de este grupo fue de 31 sujetos, de los cuales 17 eran hombres y 14 mujeres, sin, con una media de edad de 61 +/- 5 años sin deterioro en praxias, gnosias y actividades de la vida diaria. EL MMT(Lobo y col. , 1979) de este grupo tiene una media de 27 +/- 1.5 sobre 30

GRUPO 3:

Los criterios de inclusión en este grupo fueron los siguientes:

- Todos los sujetos tenían que tener entre 55 y 70 años
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener diagnóstico oficial de probable enfermedad de Alzheimer
- Los sujetos no tenían que tener ningún tipo de queja sobre su memoria.
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener algún otro tipo alteraciones cognitivas o prácticas añadidas al problema de memoria
- Ninguno de estos sujetos tenía que tener patología neurológica o psiquiátrica asociada
- Todos los sujetos tenían que estar en activo en su vida laboral, cultural o social
- Todos los sujetos tenían que tener un MMT superior a 25 puntos (Tabla II)

El número de sujetos normales sin deterioro neuropsicológico de este grupo fue de 19 sujetos, de los cuales 10 eran hombres y 9 mujeres, con una media de edad de 59 +/- 3 años, sin deterioro en praxias, gnosias ni e las actividades de la vida diaria. EL MMT (Lobo y col. , 1979) de este grupo tiene una media de 28 +/- 0.7 sobre 30

6.2.- PRUEBAS APLICADAS.

Se llevaron a cabo una serie de pruebas neuropsicológicas como neurofisiológicas que nos permitían elaborar el perfil neuropsicológico de los sujetos, y poder seleccionarlos por grupos. No obstante, tenemos que dejar constancia que los pacientes del grupo 1 y 2 venían con diagnóstico geriátrico o neurológico. Las pruebas fueron las siguientes:

6.2.1.-PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS.

Se lleva a cabo en primer lugar una entrevista neuropsicológica en la que se incluyen una serie de pruebas para valorar las praxias, gnosias, siguiendo el modelo de Luria (*Cristensen, 1976*) y después se valoran las actividades de la vida diaria siguiendo el modelo de *Katz y col. (1963)* y por último se valora el estado depresivo siguiendo el modelo de *Blessed (1968)*. Posteriormente se lleva a cabo el Mini Mental Test (*Lobo y col., 1979*) (*Figura 2*) y por último se les aplican las Pruebas de memoria elaboradas por nosotros en las que se evaluaba la memoria a corto y a largo plazo verbal y visoespacial, memoria de dígitos y memoria de caras (*Ortiz y col., 1993*).

6.2.2.-PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS.

En el estudio neurofisiológico se realizaron tres pruebas:

- 1.-Registro en reposo psicofísico con ojos cerrados durante 5 minutos
- 2.-Registro del potencial cognitivo auditivo

Cada sujeto recibió la presentación de una secuencia pseudoaleatoria de 300 tonos (65 dHBL, 50 msg. de duración) de forma binaural, con una ratio de 1'5 seg. Los tonos eran de dos tipos: uno frecuente, con una intensidad de 1000 Hz y una tasa de aparición del 85%; y otro raro, con una intensidad de 2000 Hz y una tasa de aparición del 15%. Los sujetos se entrenarán para extender, lo más rápidamente posible, la mano derecha al oír el tono raro mientras que la mano izquierda permanecerá en reposo.

Las respuestas cerebrales serán registradas mediante electrodos colocados siguiendo el Sistema Internacional 10/20 de Jasper, serán registradas

y promediadas desde el comienzo del estímulo mediante el sistema de potenciales evocados ATI.

3.-Registro del potencial cognitivo visual y respuesta EMG asociada

Cada sujeto recibió la presentación de una secuencia pseudoaleatoria de 300 estímulos visuales de 300 msg. de duración en una pantalla , con una ratio de 3 seg.. Los estímulos visuales fueron de dos tipos: uno frecuente, que consistía en un redondel de 5cm de diámetro que aparecería en el centro de la pantalla y una tasa de aparición del 85%; y otro raro, que consistía en un cuadrado de 5cm de cada lado que aparecería en el centro de la pantalla y una tasa de aparición del 15%. Los sujetos se entrenaron para extender, lo más rápidamente posible, el dedo medio de la mano derecha al ver el estímulo raro mientras que la mano izquierda permanecía en reposo. Posteriormente se repetirá el experimento con la mano izquierda dando la respuesta motora mientras que la mano derecha permanecerá en reposo.

Las respuestas cerebrales fueron registradas mediante electrodos colocados en cuero cabelludo utilizando un casco Medicap siguiendo el sistema internacional 10/20 (*Jaspers, 1958*) con referencia al lobulillo de ambas orejas. Con el fin de evitar artefactos oculares se puso un electrodo infraorbitario con la misma referencia. Las respuestas EMG fueron registradas mediante un electrodo activo emplazado sobre el músculo extensor común de los dedos de ambas manos, y otro de referencia ipsilateral situado en el dorso de la mano (*Goodin y Aminoff, 1984*) y promediadas desde el comienzo del estímulo mediante el sistema de potenciales evocados ATI.

6.3.- PROCEDIMIENTO.

El proceso de evaluación tanto de las variables neuropsicológicas como neurosicofisiológicas fue llevado a cabo en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid a lo largo de los últimos 5 años.

En primer lugar, se realizaba a los pacientes una serie de pruebas neuropsicológicas, que se llevan a cabo habitualmente en el Servicio con este tipo de pacientes, con el fin de valorar es estado cognitivo en general del paciente y después se llevaban a cabo las pruebas neurofisiológicas. El procedimiento de evaluación se llevó acabo en dos sesiones diferentes, en cuanto a evaluación neuropsicológica o neurofisiológica, por la mañana, en una primera sesión se llevaban a cabo los estudios neuropsicológicos y en otra los estudios neurofisiológicos. El intervalo temporal entre una u otra sesión siempre era llevado a cabo dentro de la misma semana.

6.4.- ANÁLISIS DE DATOS.

El análisis posterior de las latencias de las diferentes ondas se llevó a cabo de forma manual y mediante el cursor en la pantalla, identificando cada una de las ondas de forma visual atendiendo a las inflexiones tanto negativas como positivas que se suceden de forma secuencial a la estimulación ejercida. La ventana de análisis fue de 1000 milisegundos desde el inicio del estímulo visual o auditivo.

El movimiento voluntario viene determinado en el registro del EMG por un potencial motor interferencial de máxima amplitud correspondiente con la contracción de todas las fibras del músculo extensor común del dedo medio. Después se sigue un potencial motor interferencial simple de voltaje reducido que no se corresponde con el movimiento muscular voluntario y que paulatinamente disminuye de voltaje hasta llegar a las condiciones previas al registro.

Con el fin de valorar el tiempo de reacción motora, se llevó a cabo un análisis posterior abriendo ventanas de 1000 milisegundos desde el inicio de la estimulación visual y tomando como inicio del tiempo de reacción motora la respuesta voluntaria medida mediante EMG, que consiste en una gran inflexión

bien diferenciada de la respuesta electromiográfica de base. Solamente fueron considerados válidos en el grupo 1 aquellos pacientes que tuvieron un número de respuestas EMG asociadas superiores al 15%, dato que hemos considerado suficiente para poder valorar como signo positivo los pacientes con respuestas EMG asociadas.

6.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

El análisis estadístico de los resultados se ejecutó utilizando distintos diseños estadísticos. En primer lugar realizamos un análisis de varianza preliminar sobre las puntuaciones de edad y Minimental Test, con la variable Grupo (*Grupo Control, Grupo con Problemas de memoria, Grupo con respuesta EMG asociada bimanual, Grupo con respuesta EMG asociada derecha, Grupo con respuesta EMG asociada mano izquierda*). Los resultados nos indican un deseable efecto significativo sobre MMT (el grupo control tiene las puntuaciones más altas) y un indeseable efecto significativo sobre la variable edad. Este último dato nos obliga a introducir el factor edad como covariable en los distintos ANCOVAs que realizamos sobre las latencias N200, P300 y Tiempo de Reacción.

Los diseños estadísticos para el análisis de las latencias anteriores se realizaron mediante sendos ANCOVAs $5 \times 2 \times 4$ {(Grupo x Mano x Electrodo (Fz, Cz, Pz, Oz))}. Estos ANCOVAs se realizan exclusivamente para la condición de movimiento raro. Los análisis respectivos al movimiento asociado se realizaron seleccionando los tres grupos que cumplen esta característica (*Respuesta EMG Asociada Bimanual, Respuesta EMG Asociada Derecha y Respuesta EMG Asociada Izquierda*) y realizando comparaciones de medias mediante la T de Student.

Los diseños estadísticos fueron: para el análisis N2 y P3 auditivo realizamos un ANCOVA 5×4 (Grupo x Electrodo (frontal, central, parietal y occipital)), para el análisis N2 y P3 visual realizamos un ANCOVA $5 \times 4 \times 2$ (Grupo x Electrodo x

Mano), para el Índice EEG realizamos un ANCOVA 5 x 4 x 3 (Grupo x Electrodo x Hemisferio (izquierdo, línea media, derecho)) y finalmente para el Inicio del Movimiento realizamos un ANCOVA (Grupo x Mano). Debemos aclarar que estos análisis sólo se realizaron sobre los datos concernientes a estas variables bajo la condición de movimiento raro. Los análisis respectivos a la respuesta EMG asociada se realizaron seleccionando los tres grupos que cumplen esta característica (respuesta EMG asociada bimanual, respuesta EMG asociada derecha y respuesta EMG asociada izquierda) y los análisis respecto al índice EEG fueron llevados a cabo mediante el manejo de tres variables: Grupo, Hemisferio (izquierdo, derecho y línea media) y electrodo (frontal, central, parietal y occipital).

En caso de significación estadística en los ANCOVAs, utilizamos el test de Tuckey para comparación a posteriori de pares de medias.

Todos los análisis de datos fueron ejecutados a través del paquete estadístico BMDP; concretamente BMDP1V, BMDP2V y BMDP3D.

7.- RESULTADOS.

7.1.- REPRESENTACIÓN TOPOGRÁFICA DEL EEG.

7.2.- CUANTIFICACIÓN DEL EEG.

7.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EEG.

7.4.- CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE EEG.

7.5.- POTENCIALES COGNITIVOS AUDITIVOS.

7.6.- POTENCIALES COGNITIVOS VISUALES.

7.7.- TIEMPO DE REACCION MEDIANTE EMG.

7.1.- REPRESENTACIÓN TOPOGRÁFICA DEL EEG.

Los resultados de la prueba neuropsicofisiológica permitió a posteriori dividir el grupo 1 en tres grupos en función de si la respuesta EMG asociada estuviese en las dos manos o solamente en una, por lo que los resultados han sido analizados estadísticamente sobre la base de cuatro grupos y no a tres como en principio estaba diseñada la muestra.

Los estudios de la distribución topográfica de las diferentes bandas de frecuencia en el grupo 3 (G3), muestra la existencia de una mayor proporción de la banda alfa en su localización sobre áreas parieto-occipitales con discreto predominio sobre hemisferio izquierdo (Figura 3).

Los estudios de la distribución topográfica de las diferentes bandas de frecuencia en el grupo 2 (G2), muestra la existencia de baja proporción de la banda alfa en su localización sobre áreas parieto-occipitales comparándolo con el G3 (Figura 4).

Los estudios de la distribución topográfica de las diferentes bandas de frecuencia en el grupo 1 (G1), muestran la existencia de una menor proporción de la banda alfa en su localización sobre áreas parieto-occipitales con discreto predominio sobre hemisferio izquierdo en relación con los grupos patológicos (Figura 5).

Los estudios de la distribución topográfica de las diferentes bandas de frecuencia en el grupo 1.1 (G1.1), muestra la existencia de baja proporción de la banda alfa en su localización sobre áreas parieto-occipitales comparándolo con el G3 (Figura 6).

Los estudios de la distribución topográfica de las diferentes bandas de frecuencia en el grupo 1.2 (G1.2), muestran la existencia de una mayor proporción de la banda alfa en su localización sobre áreas parieto-occipitales con discreto predominio sobre hemisferio derecho en relación con los grupos patológicos (Figura 7).

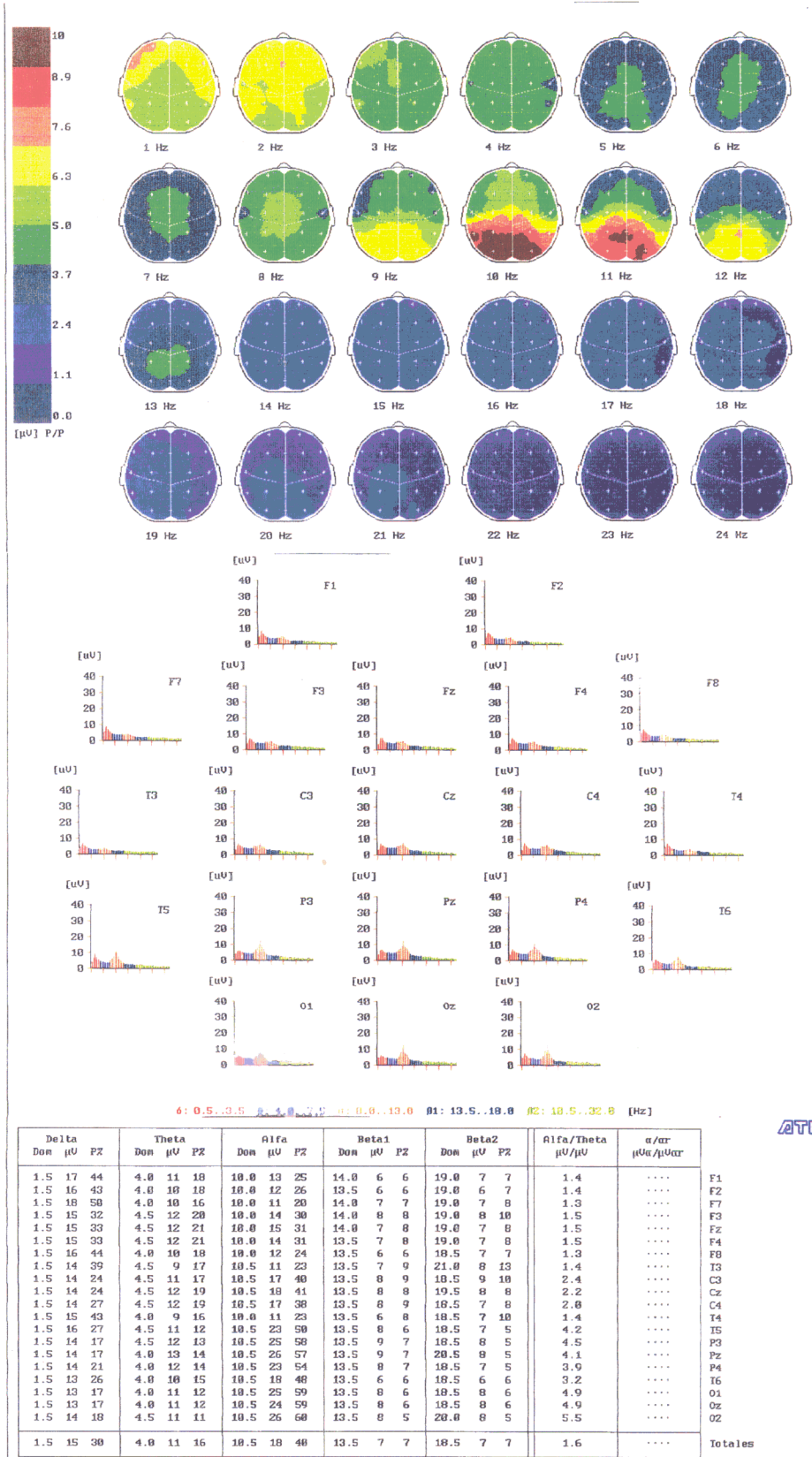


Figura 3.- Cuantificación del EEG del grupo control (G3), apreciándose en la parte superior el MAPPING correspondiente al mismo, en el centro el análisis de frecuencias y en la parte inferior los valores correspondientes a cada una de las localizaciones.

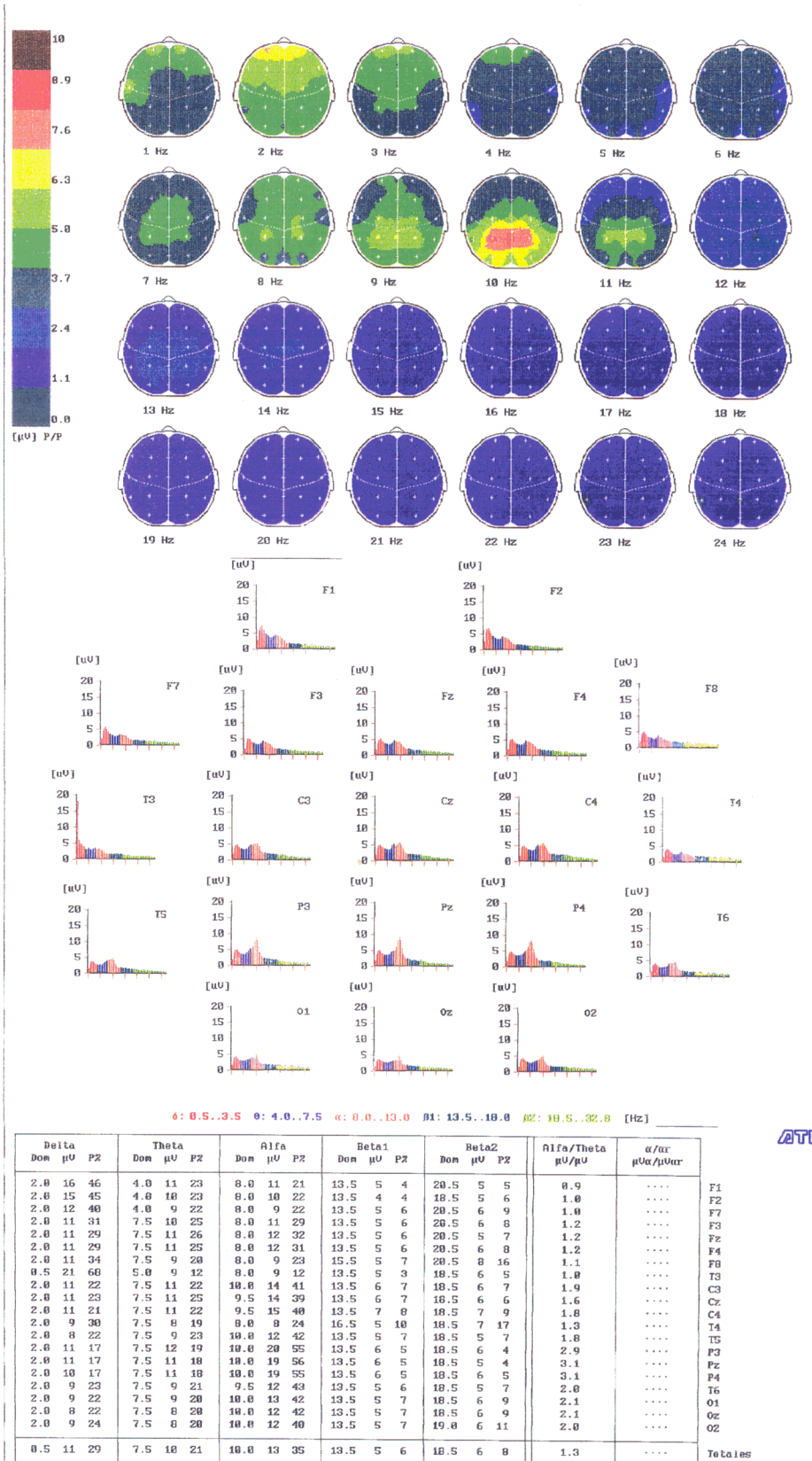


Figura 4.- Cuantificación del EEG del grupo de pacientes con pérdida de memoria (G2), apreciándose en la parte superior el MAPPING correspondiente al mismo, en el centro el análisis de frecuencias y en la parte inferior los valores correspondientes a cada una de las localizaciones.

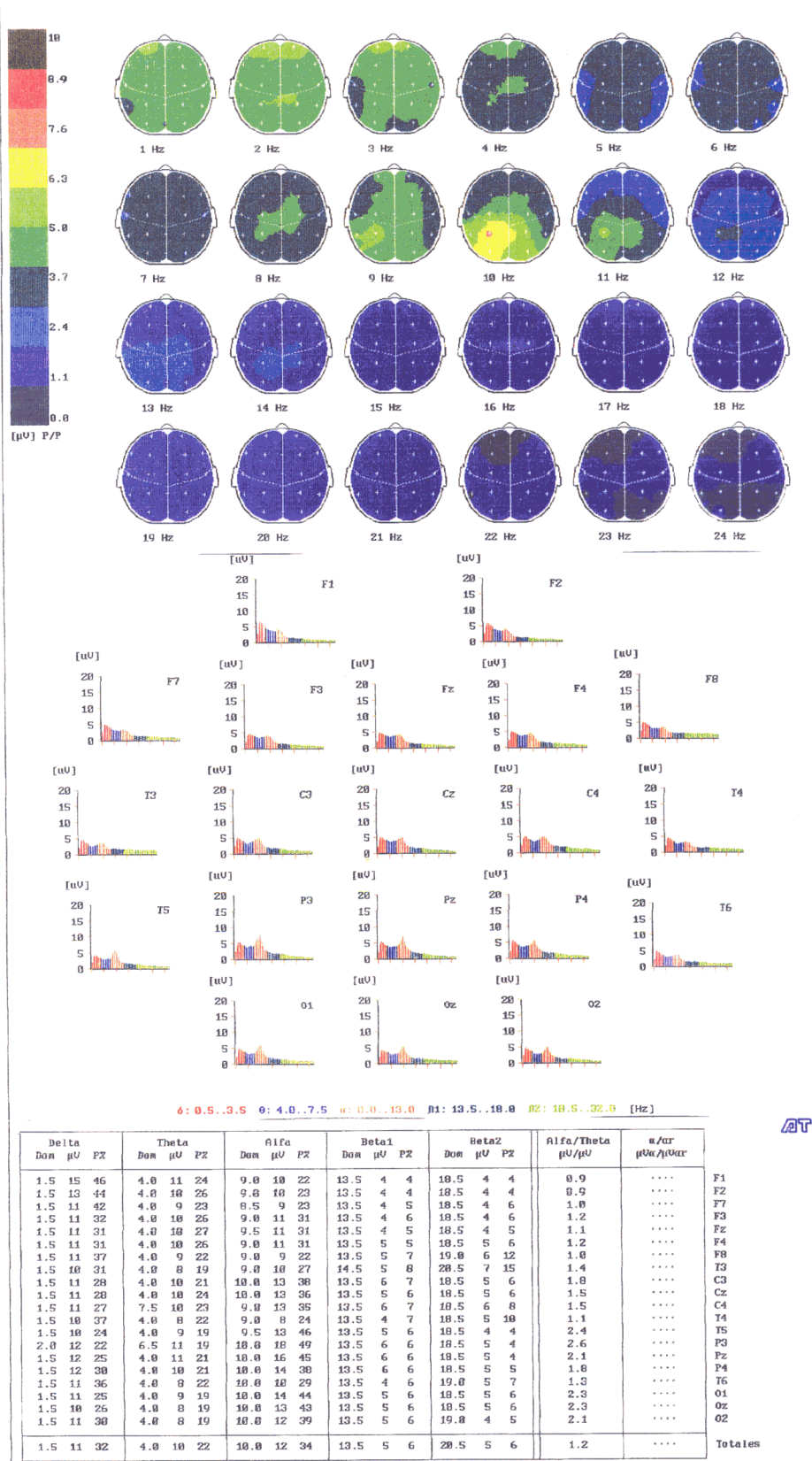


Figura 5.- Cuantificación del EEG del grupo de pacientes con pérdida de memoria y respuesta EMG asociadas en ambas manos (G1), apreciándose en la parte superior el MAPPING correspondiente al mismo, en el centro el análisis de frecuencias y en la parte inferior los valores correspondientes a cada una de las localizaciones.

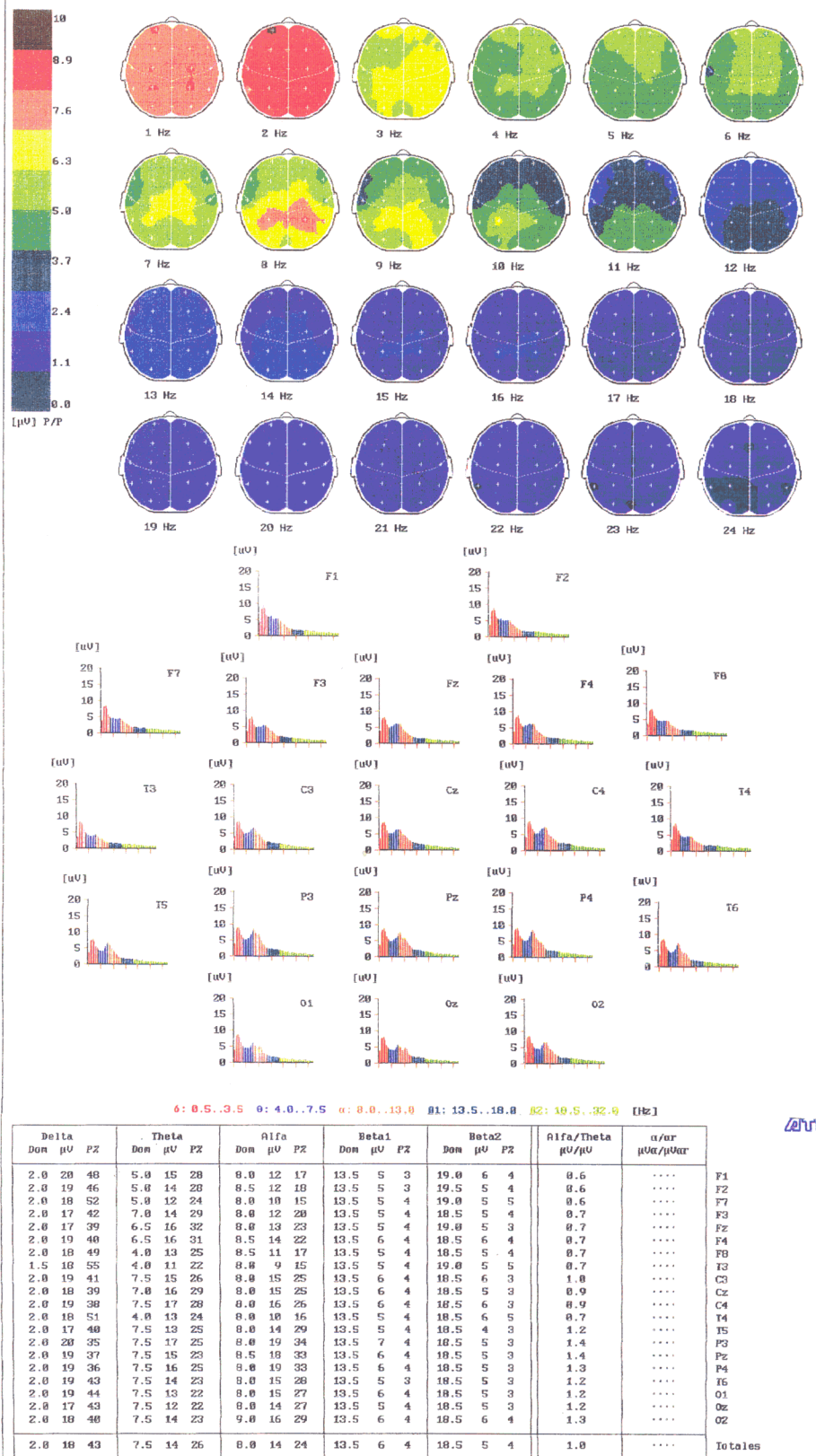


Figura 6.- Cuantificación del EEG del grupo de pacientes con pérdida de memoria y respuesta EMG asociadas en mano izquierda (G1.1), apreciándose en la parte superior el MAPPING correspondiente al mismo, en el centro el análisis de frecuencias y en la parte inferior los valores correspondientes a cada una de las localizaciones.

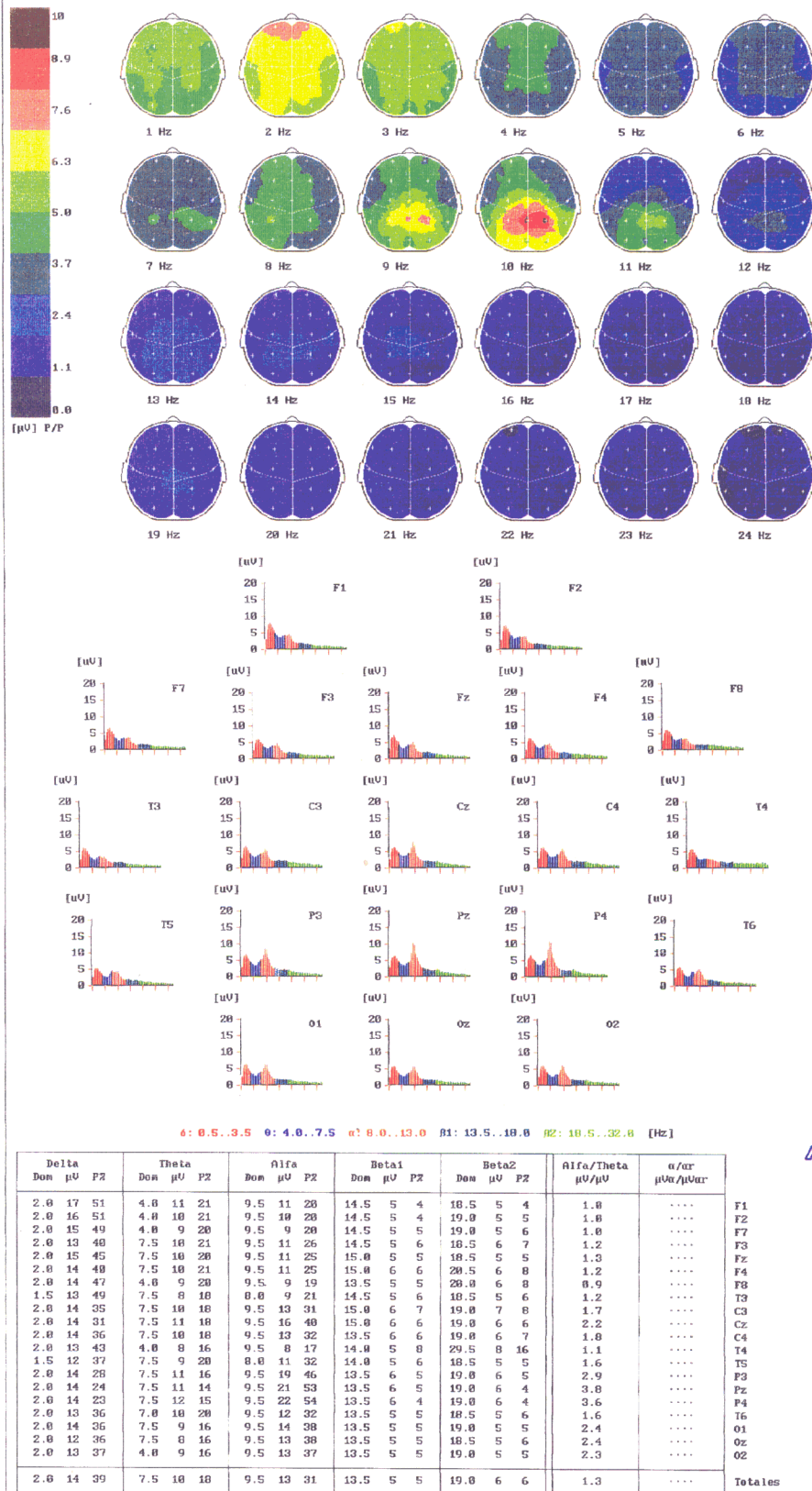


Figura 7.- Cuantificación del EEG del grupo de pacientes con pérdida de memoria y respuesta EMG asociadas en mano derecha (G1.2), apreciándose en la parte superior el MAPPING correspondiente al mismo, en el centro el análisis de frecuencias y en la parte inferior los valores correspondientes a cada una de las localizaciones.

7.2.- CUANTIFICACION DEL EEG.

GRUPO 3 (Figura 3)

- a.- La banda delta muestra una distribución topográfica difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 1.5 Hz y amplitud media de 15 μ V. representando el 30% del espectro bioeléctrico.
- b.- La banda theta muestra una distribución difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 4 Hz y amplitud media de 11 μ V. representando el 30% del espectro bioeléctrico.
- c.- La banda alfa aparece en su localización habitual sobre áreas parieto-occipitales síncronos y simétricos, presentando una frecuencia dominante de 10.5 Hz y amplitud media de 18 μ V. representando el 40% del espectro bioeléctrico. Se aprecia una reacción positiva de bloqueo a la maniobra de apertura-cierre de párpados.
- d.- La banda beta aparece en zonas anteriores, presentando una frecuencia dominante de 13.5 Hz (beta1) y 18.5 Hz (beta2) y amplitud media de 7 μ V (beta1) y 7 μ V (beta2) representando respectivamente el 7 y 7% del espectro bioeléctrico.

GRUPO 2 (Figura 4)

- a.- La banda delta muestra una distribución topográfica difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 0.5 Hz y amplitud media de 11 μ V. representando el 29% del espectro bioeléctrico.
- b.- La banda theta muestra una distribución difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 7.5 Hz y amplitud media de 10 μ V. representando el 21% del espectro bioeléctrico.

c.- La banda alfa aparece en su localización habitual sobre áreas parieto-occipitales síncronos y simétricos, presentando una frecuencia dominante de 10 Hz y amplitud media de 13 μ V. representando el 35% del espectro bioeléctrico. Se aprecia una reacción positiva de bloqueo a la maniobra de apertura-cierre de párpados.

d.- La banda beta aparece en zonas anteriores, presentando una frecuencia dominante de 13.5 Hz (beta1) y 18.5 Hz (beta2) y amplitud media de 5 μ V (beta1) y 6 μ V (beta2) representando respectivamente el 6 y 8% del espectro bioeléctrico.

GRUPO 1 (Figura 5)

a.- La banda delta muestra una distribución topográfica difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 1.5 Hz y amplitud media de 11 μ V. representando el 32% del espectro bioeléctrico.

b.- La banda theta muestra una distribución difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 4 Hz y amplitud media de 10 μ V. representando el 22% del espectro bioeléctrico.

c.- La banda alfa aparece en su localización habitual sobre áreas parieto-occipitales síncronos y simétricos, presentando una frecuencia dominante de 10 Hz y amplitud media de 12 μ V. representando el 34% del espectro bioeléctrico. Se aprecia una reacción positiva de bloqueo a la maniobra de apertura-cierre de párpados.

d.- La banda beta aparece en zonas anteriores, presentando una frecuencia dominante de 13.5 Hz (beta1) y 20.5 Hz (beta2) y amplitud media de 5 μ V (beta1) y 5 μ V (beta2) representando respectivamente el 6 y 6% del espectro bioeléctrico.

GRUPO 1.1 (Figura 6)

- a.- La banda delta muestra una distribución topográfica difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 2 Hz y amplitud media de 18 μ V. representando el 43% del espectro bioeléctrico.
- b.- La banda theta muestra una distribución difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 7 Hz y amplitud media de 14 μ V. representando el 26% del espectro bioeléctrico.
- c.- La banda alfa aparece en su localización habitual sobre áreas parieto-occipitales síncronos y simétricos, presentando una frecuencia dominante de 8 Hz y amplitud media de 14 μ V. representando el 24% del espectro bioeléctrico. Se aprecia una reacción positiva de bloqueo a la maniobra de apertura-cierre de párpados.
- d.- La banda beta aparece en zonas anteriores, presentando una frecuencia dominante de 13.5 Hz (beta1) y 18.5 Hz (beta2) y amplitud media de 6 μ V (beta1) y 5 μ V (beta2) representando respectivamente el 4 y 4% del espectro bioeléctrico.

GRUPO 1.2 (Figura 7)

- a.- La banda delta muestra una distribución topográfica difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 2 Hz y amplitud media de 14 μ V. representando el 39% del espectro bioeléctrico.
- b.- La banda theta muestra una distribución difusa por la convexidad cerebral, presentando una frecuencia dominante de 7.5 Hz y amplitud media de 10 μ V. representando el 18% del espectro bioeléctrico.
- c.- La banda alfa aparece en su localización habitual sobre áreas parieto-occipitales síncronos y simétricos, presentando una frecuencia dominante de 9.5 Hz y amplitud media de 13 μ V. representando el 31% del

espectro bioeléctrico. Se aprecia una reacción positiva de bloqueo a la maniobra de apertura-cierre de párpados.

d.- La banda beta aparece en zonas anteriores, presentando una frecuencia dominante de 13.5 Hz (beta1) y 19 Hz (beta2) y amplitud media de 5 μ V (beta1) y 6 μ V (beta2) representando respectivamente el 5 y 6% del espectro bioeléctrico.

7.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DEL EEG.

En el análisis estadístico de los datos correspondientes a los diferentes grupos encontraremos los siguientes resultados:

1.-No existen diferencias significativas de las bandas analizadas (Delta, Theta, Alfa, Beta 1 y Beta 2) en ninguno de los electrodos, entre el grupo control (G3) y el grupo 2 (Figura 8)

2.-No existen diferencias significativas de las bandas analizadas (Delta, Theta, Alfa, Beta 1 y Beta 2) en ninguno de los electrodos, entre el grupo control (G3) y el grupo 1 (Figura 9)

3.-No existen diferencias significativas de las bandas analizadas (Delta, Theta, Alfa, Beta 1 y Beta 2) en ninguno de los electrodos, entre el grupo control (G3) y el grupo 1.1 (Figura 10)

4.-No existen diferencias significativas de las bandas analizadas (Delta, Theta, Alfa, Beta 1 y Beta 2) en ninguno de los electrodos, entre el grupo control (G3) y el grupo 1.2 (Figura 11)

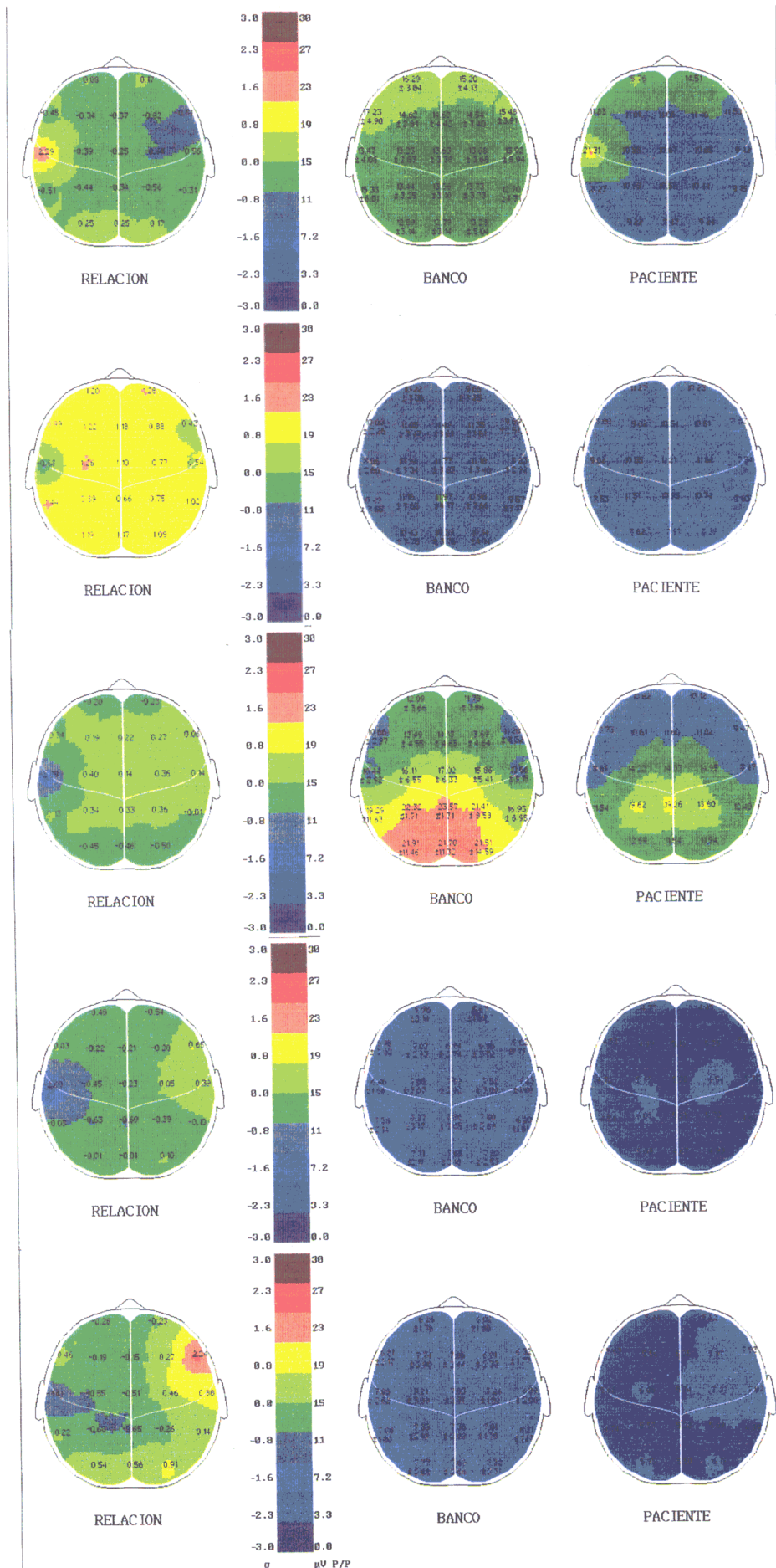


Figura 8.- Comparación de las diferentes bandas analizadas entre el G2 (paciente) y el grupo control (G3), de arriba abajo bandas delta, theta, alfa, beta1 y beta2.

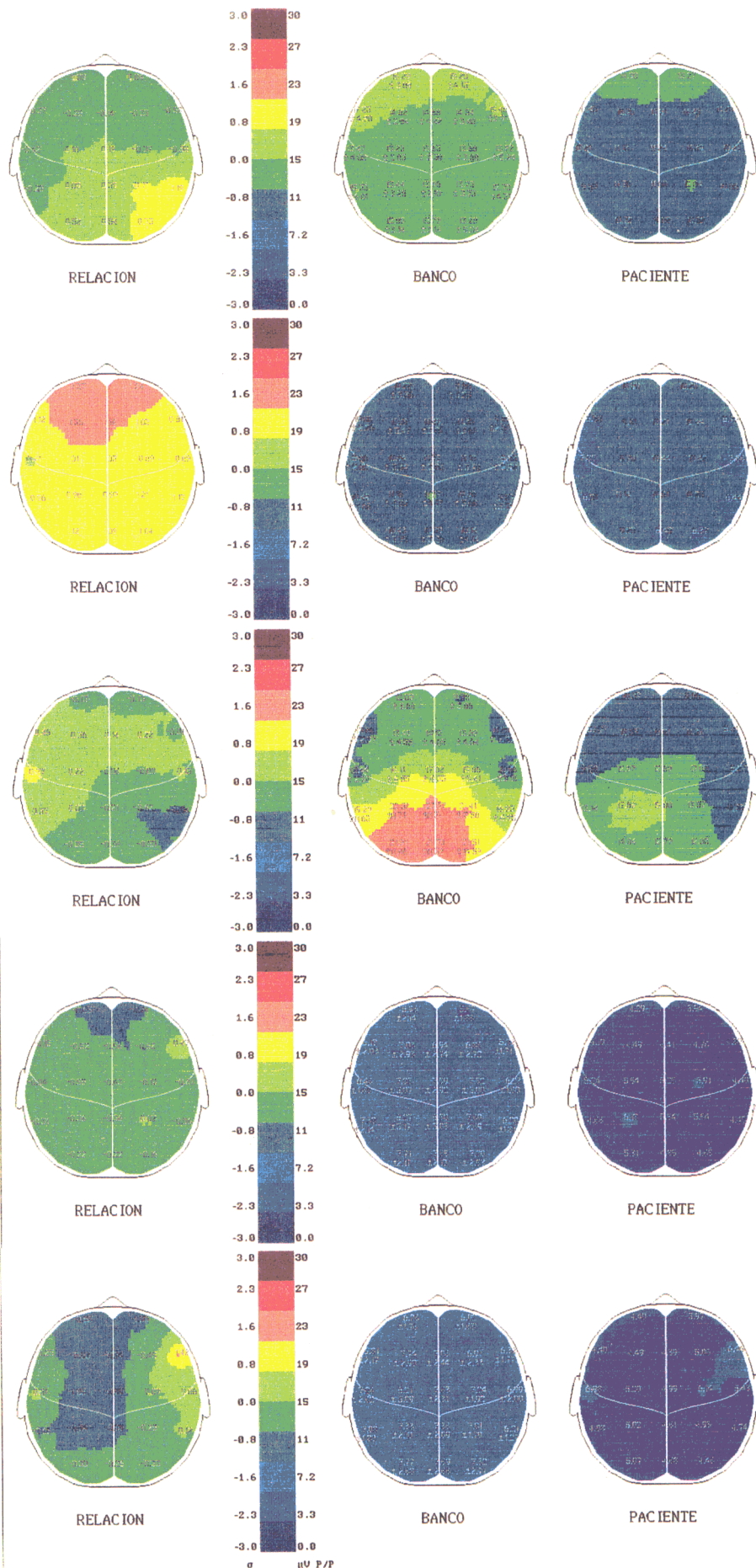


Figura 9.- Comparación de las diferentes bandas analizadas entre el G1 (paciente) y el grupo control (G3), de arriba abajo bandas delta, theta, alfa, beta1 y beta2.

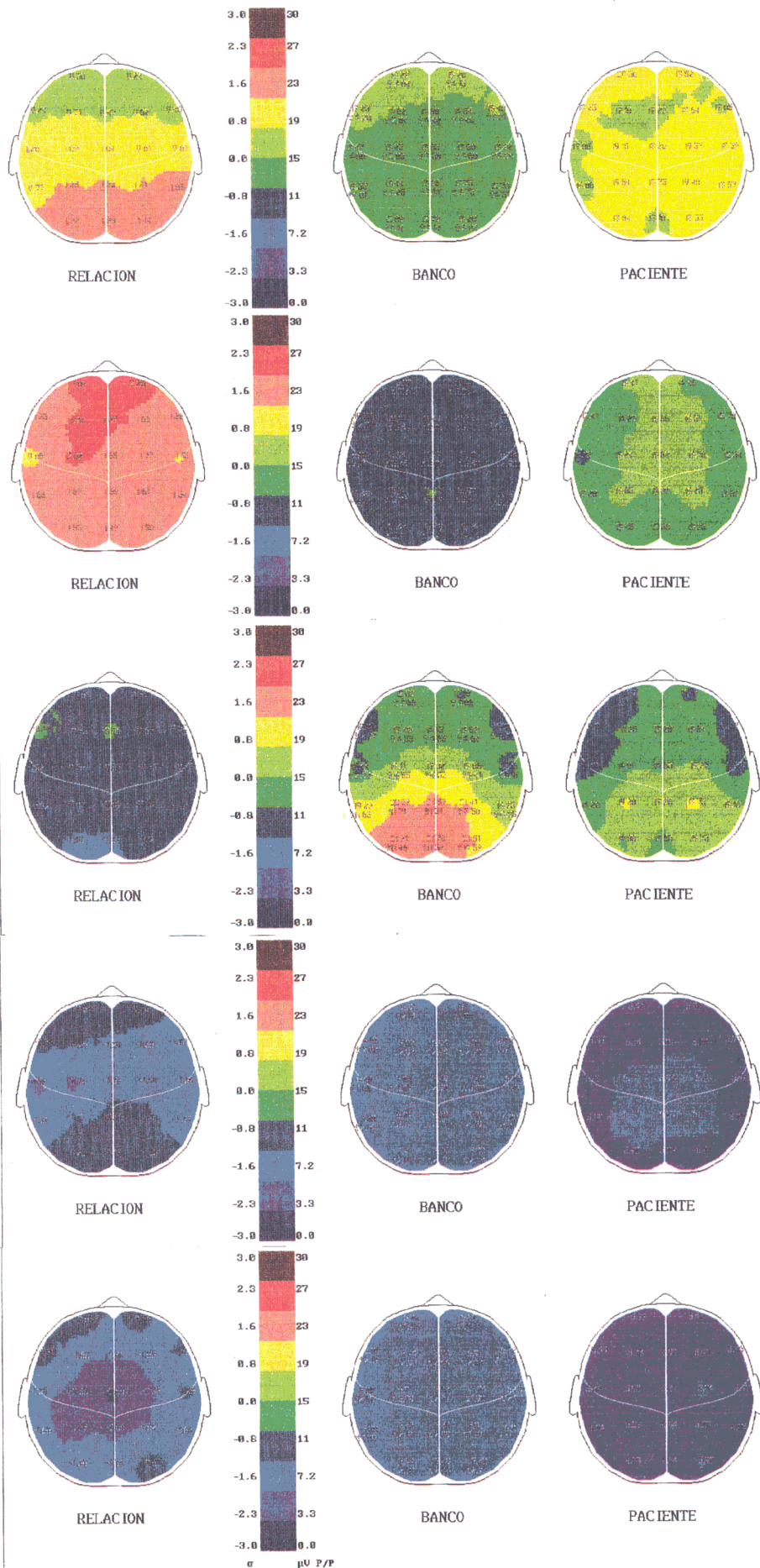


Figura 10.- Comparación de las diferentes bandas analizadas entre el G1.1 (paciente) y el grupo control (G3), de arriba abajo bandas delta, theta, alfa, beta1 y beta2.

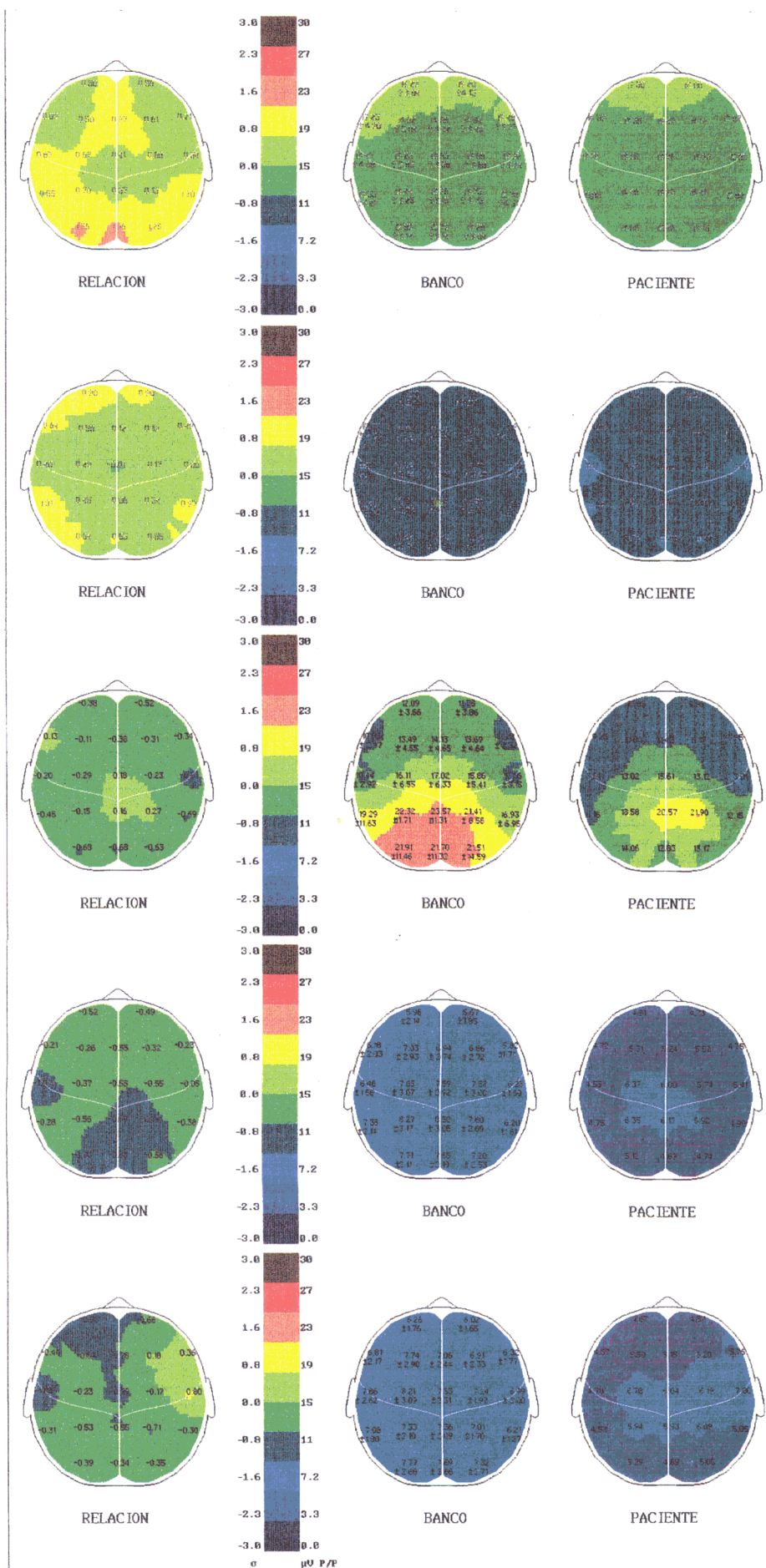


Figura 11.- Comparación de las diferentes bandas analizadas entre el G12 (paciente) y el grupo control (G3), de arriba abajo bandas delta, theta, alfa, beta1 y beta2.

7.4.- CUANTIFICACIÓN DEL ÍNDICE EEG.

El índice EEG se calcula mediante una fórmula utilizada por Itil (1974), que consiste en la relación existente entre las frecuencias lentas (delta y theta) y las frecuencias rápidas (alfa y beta), de tal manera que la normalidad del EEG en el adulto se establece cuando esta relación es igual o inferior a la unidad. Nosotros hemos introducido un factor de corrección o normalización (siendo este factor 100) con el objeto de soslayar el manejo de números decimales. La fórmula que utilizamos es:

$$\text{Índice EEG} = \{(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)\} * 100$$

El cálculo de este índice se realiza sobre áreas parietales, ya que en las mismas no vamos a observar interferencias imputables a artefactos musculares ni tampoco oculares.

Los resultados medios obtenidos demuestran la existencia de un importante aumento de dicho índice en los grupos con patología de memoria, siendo el grupo 1.1 el que muestra un mayor aumento en todos los electrodos del scalp con valores medios superiores a 250, mientras que en el grupo 3 ninguno de los valores supera el 100.

La valoración del índice EEG en cada uno de los grupos analizados demuestra la existencia de diferencias importantes entre las áreas anteriores con un índice mayor que las posteriores en todos los grupos, hecho que podría estar relacionado con un aumento de movimientos propios de una conducta normal dentro de un estado de reposo; sin embargo las diferencias significativas se encuentran en el propio índice según el cual el grupo 1.1 con respuestas EMG asociadas posee un índice mayor en todas las derivaciones analizadas, tanto el

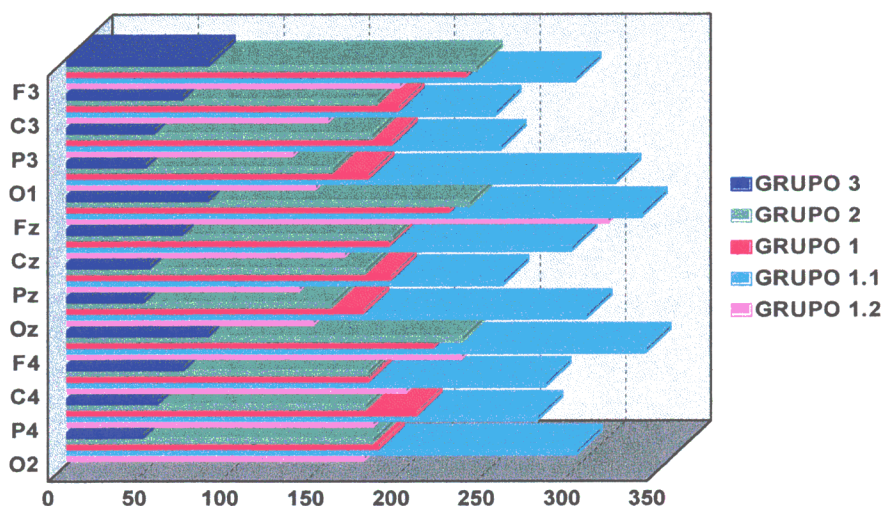


Figura 12.- Representación gráfica de los índices EEG en los diferentes electrodos situados sobre el scalp (hemisferios derecho e izquierdo y línea media) en cada uno de los grupos que constituyen la presente muestra.

Tabla III	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
F3	82.55(21.65)	239.19 (251.33)	232.94 (221.94)	297 (284.55)	194 (95.36)
C3	67.05 (23.08)	160.67 (206.58)	193.10 (220.57)	250.07 (233.04)	152.14 (99.98)
P3	50.3 (19.60)	177.83 (232.64)	189.05 (220.57)	253.21 (227.14)	131.42 (80.42)
O1	45.4 (18.00)	154.58 (166.23)	175.47 (221.16)	320.42 (321.68)	144.57 (80.39)
Fz	81,9 (22.42)	235.16 (233.59)	223.05 (183.02)	335.78 (294.27)	316 (325.84)
Cz	66.9 (23.24)	189.80 (201.98)	187.42 (167.38)	294.64 (258.81)	161.71 (109.97)
Pz	47.8 (20.99)	173.83 (213.98)	188.36 (212.25)	254.64 (228.84)	135 (90.47)
Oz	44.2 (17.05)	153.96 (166.03)	172.31 (215.30)	303.35 (299.63)	143.28 (79.33)
F4	82.15 (19.67)	230.67 (233.89)	213.68 (163.85)	337.85 (291.14)	230.28 (142.77)
C4	67.45 (21.02)	175.35 (208.40)	175.47 (163.06)	279.28 (255.05)	197.57 (178.78)
P4	52.1 (19.01)	173.80 (230.74)	203.52 (228.31)	274.35 (246.87)	178.28 (147.58)
O2	43.7 (17.40)	178.03 (197.29)	181.15 (231.35)	297.42 (296.45)	173 (118.82)

grupo 2, como los grupos 1 y 1.2 poseen un índice EEG mucho mayor que el grupo 3, lo que nos lleva a la conclusión que los grupos patológicos, incluido el grupo con pérdida de memoria manifiestan un enlentecimiento del EEG mucho mayor que el grupo control en todas las derivaciones (Figura12, Tabla IV).

El análisis estadístico fue realizado mediante el manejo de tres variables: Grupo, Hemisferio (izquierdo, derecho y línea media) y electrodo (frontal, central, parietal y occipital). Es significativo el efecto de la variable grupo ($F_{3,258} = 8,42$; $p < 0,01$) y como es lógico el grupo control tiene puntuaciones inferiores siendo significativas las diferencias con el resto de los grupos. Totalmente significativas son las diferencias entre electrodos ($F_{3,258} = 9,42$; $p < 0,01$) y continúa la tendencia por la que los frontales muestran latencias superiores en todos los grupos, comparados con los otros 3 electrodos. En este caso esto ocurre de forma significativa en todos los hemisferios, a pesar de la interacción significativa Hemisferio x Electrodo ($F_{6,346} = 4,21$; $p < 0,01$). El análisis de Tuckey nos evidencia que tanto en línea media ($q = 8,88$; $p < 0,01$), como en el hemisferio derecho ($q = 5,23$; $p < 0,01$) e izquierdo ($q = 5,55$; $p < 0,01$), la latencia frontal es superior. Por último esta tendencia mediante la cual la latencia frontal es superior se incrementa de forma significativa en el grupo de Problemas de memoria sin movimiento asociado, como demuestra la interacción Hemisferio x Electrodo x Grupo ($F_{24,516} = 2,56$; $p < 0,01$).

7.5.- POTENCIALES COGNITIVOS AUDITIVOS.

COMPONENTE N200

Los resultados obtenidos sobre el componente N200 del potencial evocado cortical durante la estimulación auditiva ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en los grupos patológicos y en el grupo con pérdida de memoria que en el grupo control en todas las derivaciones analizadas,

siendo el Grupo 1 el que mayores latencias adquiere en todas las derivaciones (Figura 13, Tabla IV)

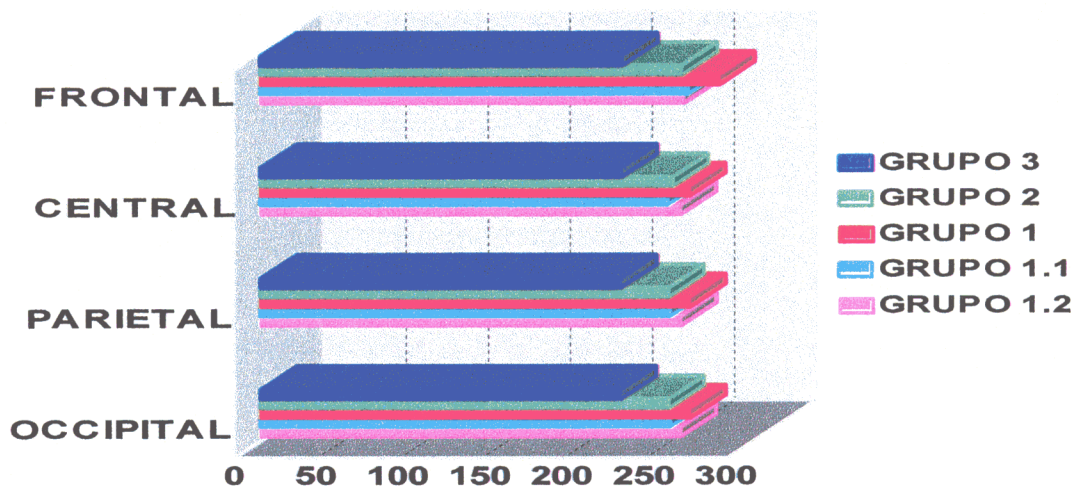


Figura 13.- Representación gráfica y tabla de las medias del componente N200 durante la estimulación auditiva cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha

	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
FRONTAL	220.15 (30.45)	256.25 (36.32)	279 (43.73)	260 (36.47)	257.33 (60.12)
CENTRAL	219.65 (30.41)	250.83 (34.33)	260.94 (42.27)	247.57 (40.03)	255.33 (55.71)
PARIETAL	219.3 (29.51)	248 (34.28)	260.94 (42.27)	249.19 (39.90)	255.33 (55.71)
OCCIPITAL	219 (29.05)	248 (34.28)	260.94 (42.27)	249.14 (39.90)	255.33 (55.71)

El efecto del factor Grupo ($F_{4,85} = 3,47$; $p < 0,05$) indica que latencia del grupo control es inferior a la del resto de los grupos. Por otra parte, el efecto de Electrodo ($F_{3,258} = 11,48$; $p < 0,001$) demuestra que latencia dentro del electrodo

frontal es superior a la latencia de los electrodos centrales, parietales y occipitales. Por último, la interacción Electrodo x Grupo ($F_{12,258} = 2,87$; $p < 0,05$) demuestra que dentro del grupo de movimiento asociado bimanual existe una diferencia significativa superior entre las latencias del electrodo frontal (272,98) y el resto de los electrodos (252,77) ($q = 8,78$; $p < 0,01$).

COMPONENTE P300

Los resultados obtenidos sobre el componente P300 del potencial evocado cortical durante la estimulación auditiva ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en los grupos patológicos y en el grupo con pérdida de memoria que en el grupo control en todas las derivaciones analizadas, siendo el Grupo 1 el que mayores latencias adquiere en todas las derivaciones. El perfil de la latencia del componente P300 es muy similar al del componente N200 (Figura 14, Tabla V).

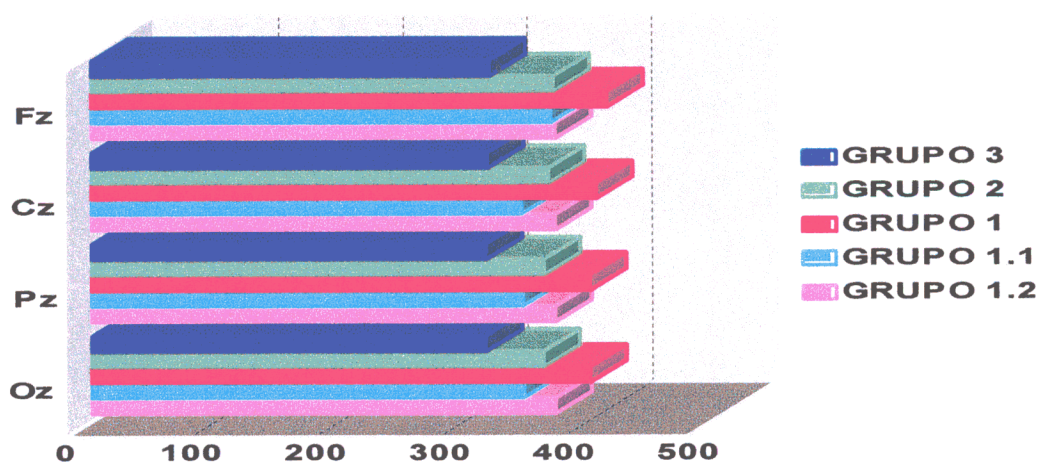


Figura 14, Tabla V.- Representación gráfica y tabla de las medias del componente P300 durante la estimulación auditiva cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha

Tabla V

	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
FRONTAL	320.25 (23.27)	371.51 (46.83)	414.52 (86.59)	369.42 (86.23)	372.83 (99.55)
CENTRAL	318.45 (22.95)	367.64 (46.17)	405.63 (88.53)	345.64 (86.05)	372.83 (99.55)
PARIETAL	317.3 (25.57)	363.90 (47.35)	400.52 (91.62)	346.5 (85.65)	372.83 (99.55)
OCCIPITAL	317.05 (25.91)	363.29 (47.89)	400.52 (91.62)	347.14 (85.42)	372.83 (99.55)

Existen diferencias significativas en la variable grupo ($F_{4,85} = 3,83$; $p < 0,01$), el grupo control tiene puntuaciones significativamente inferiores al resto de los grupos, en especial al grupo de movimiento asociado bimanual. En cuanto a los electrodos ($F_{3,258} = 9,41$; $p < 0,01$) de nuevo la puntuación del electrodo frontal es superior a la del resto de los grupos. Esto es aun más cierto dentro del grupo de movimiento asociado en la derecha, gracias a la interacción Electrodo x Grupo ($F_{12,258} = 2,6$; $p < 0,05$).

7.6.- POTENCIALES COGNITIVOS VISUALES.

MORFOLOGIA DE LAS ONDAS

El análisis del perfil morfológico del potencial evocado cortical arroja los siguientes resultados:

Análisis del potencial evocado motor cuando el grupo está realizando una respuesta con la **mano derecha** al estímulo visual raro (cuadrado) que aparece en la pantalla y en la **mano izquierda** no aparece respuesta EMG asociada (G3, G2, G1, G1.1, G1.2). . La morfología de la onda pone de manifiesto la existencia de dos grandes componentes muy bien definidos que aparecen sistemáticamente en todos los grupos estudiados, uno negativo (N200) que se encuentra cercano a los

300 milisegundos, y otro positivo (P300) posterior alrededor de los 450 milisegundos que representan la actividad cortical subyacente al procesamiento cerebral del estímulo visual raro (cuadrado). Componentes más tempranos con una menor expresión son el componente N100 y el componente P200 que también aparecen identificados en todos los grupos. (Figura 15).

Análisis del potencial evocado motor cuando el grupo está realizando una respuesta con la **mano izquierda** al estímulo visual raro (cuadrado) que aparece en la pantalla y en la **mano derecha** no aparece respuesta EMG asociada. (G3, G2, G1, G1.1, G1.2) La morfología de la onda ponen de manifiesto la existencia de dos grandes componentes muy bien definidos que aparecen sistemáticamente en todos los grupos estudiados, uno negativos (N200) que se encuentra cercano a los 300 milisegundos, y otro positivo (P300) posterior alrededor de los 450 milisegundos que representan la actividad cortical subyacente al procesamiento cerebral del estímulo visual raro (cuadrado). Componentes más tempranos con una menor expresión son el componente N100 y el componente P200 que también aparecen identificados en todos los grupos. (Figura 16). La respuesta con la mano derecha o con la mano izquierda no modifica sustancialmente el perfil y morfología de los componentes del potencial evocado cortical

El análisis del perfil morfológico del potencial evocado cortical arroja los siguientes resultados:

Análisis del potencial evocado motor cuando el grupo EA está realizando una respuesta con la **mano derecha o izquierda** al estímulo visual raro (cuadrado) que aparece en la pantalla y en la **mano contralateral** aparecen respuestas EMG asociadas (G1, G1.1, G1.2). La morfología de la onda pone de manifiesto la existencia de dos grandes componentes muy bien definidos aunque con una menor amplitud y una mayor latencia que en las respuestas en las que no aparecen respuestas EMG asociadas, así como con mayores diferencias intergrupos, que aparecen sistemáticamente en todos los grupos estudiados, uno negativo (N200) que se encuentra cercano a los 400 milisegundos, y otro positivo (Figura 17).

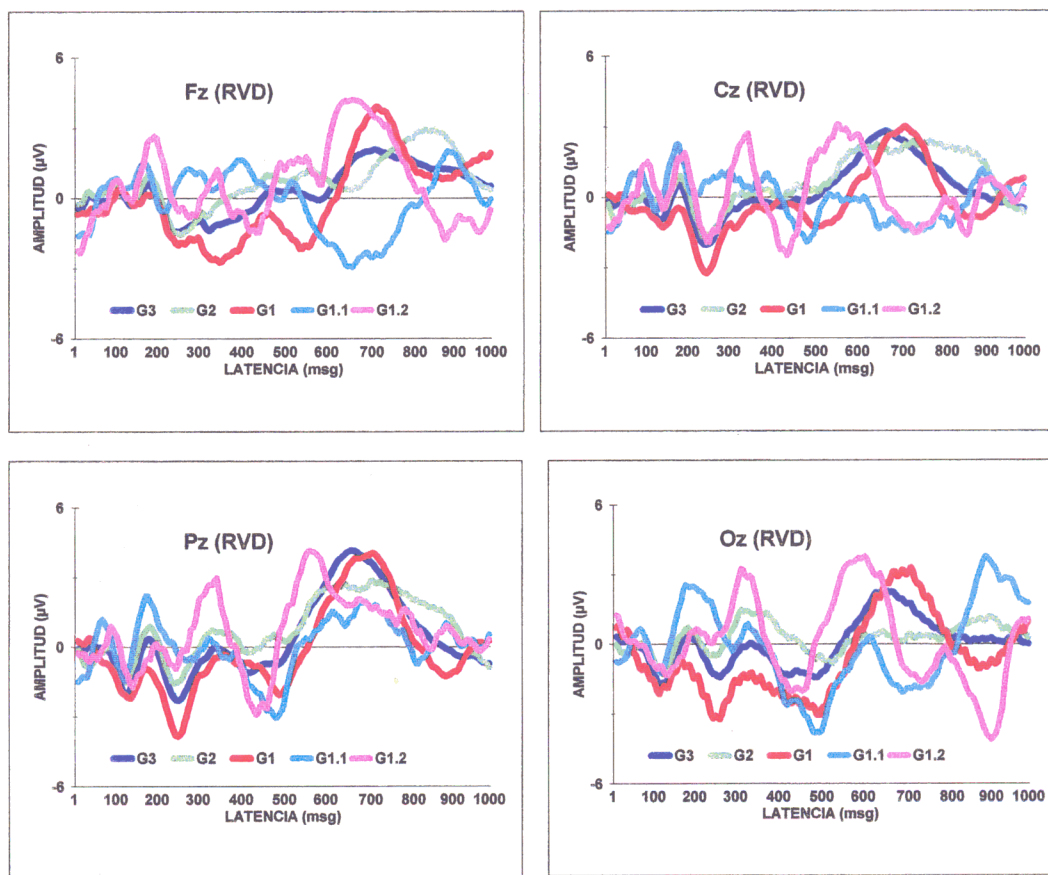


FIGURA 15. - Ondas promedio de los potenciales corticales en regiones centrales de todos los grupos cuando el grupo realiza la respuesta voluntaria con la mano derecha y en la izquierda no aparecen respuestas EMG asociadas



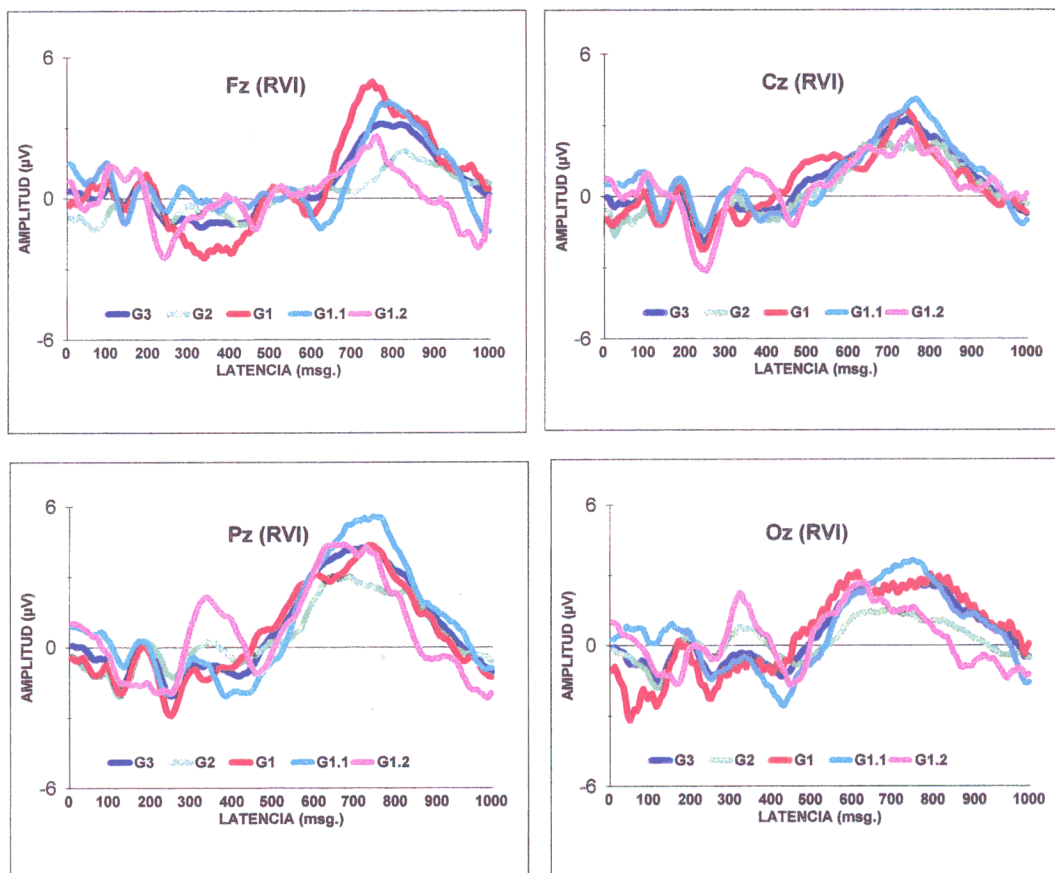


FIGURA 16. - Ondas promedio de los potenciales corticales en regiones centrales de todos los grupos cuando el grupo realiza la respuesta voluntaria con la mano izquierda y en la derecha no aparecen respuestas EMG asociadas

(P300) posterior alrededor de los 500 milisegundos que representan la actividad cortical subyacente al procesamiento cerebral del estímulo visual raro (cuadrado). Componentes más tempranos con una menor expresión son el componente N100 y el componente P200 que también aparecen identificados en todos los grupos.

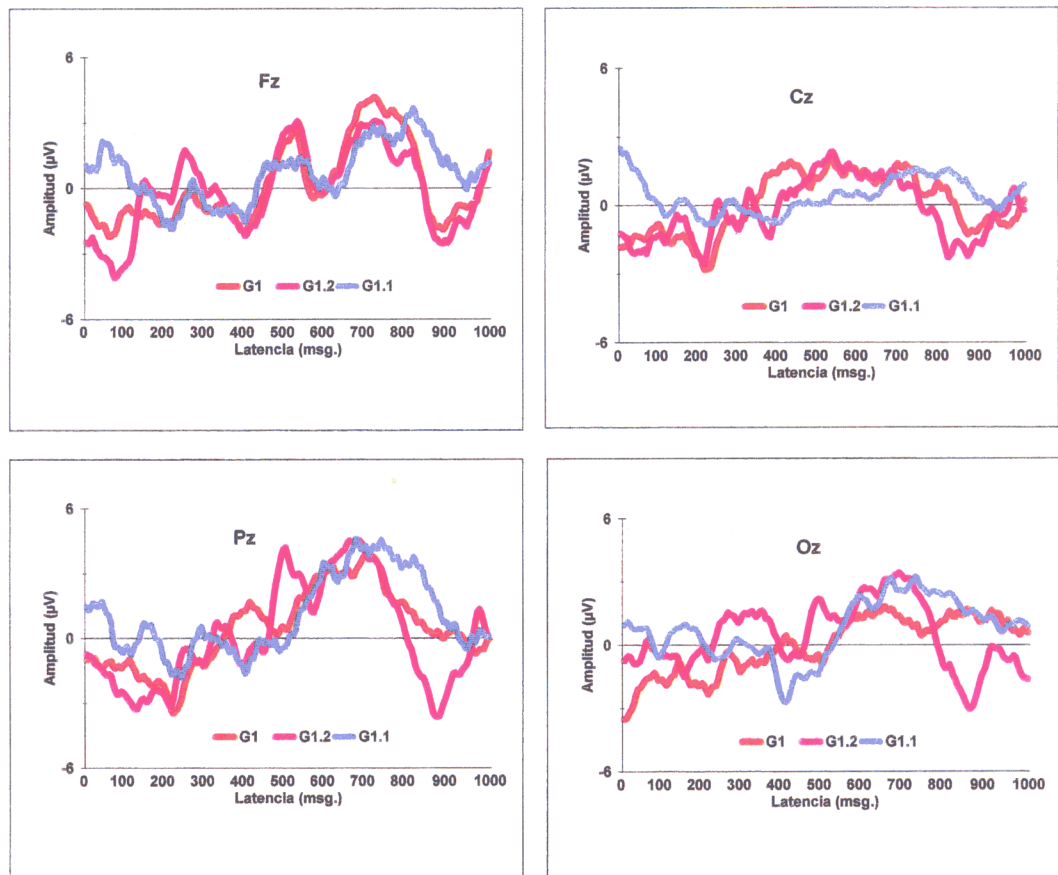


FIGURA 17. - Ondas promedio de los potenciales corticales en regiones centrales de todos los grupos cuando el grupo realiza la respuesta con la mano derecha o izquierda y en la mano contralateral aparecen respuestas EMG asociadas

COMPONENTE N200

El análisis de los resultados obtenidos sobre el componente N200 del potencial evocado cortical durante la estimulación visual ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en todas las derivaciones y en todos los grupos frente a la estimulación auditiva, siendo asimismo los grupos patológicos los que mayores latencias manifiestan en todas las derivaciones frente al grupo control, siendo el Grupo 1 el que mayores latencias adquiere en todas las derivaciones cuando la respuesta voluntaria viene dada con la mano derecha mientras que el grupo 1.2 es el que mayores latencias adquiere en todas las derivaciones cuando la respuesta voluntaria viene dada con la mano izquierda (Figura 18 y Tabla VI)

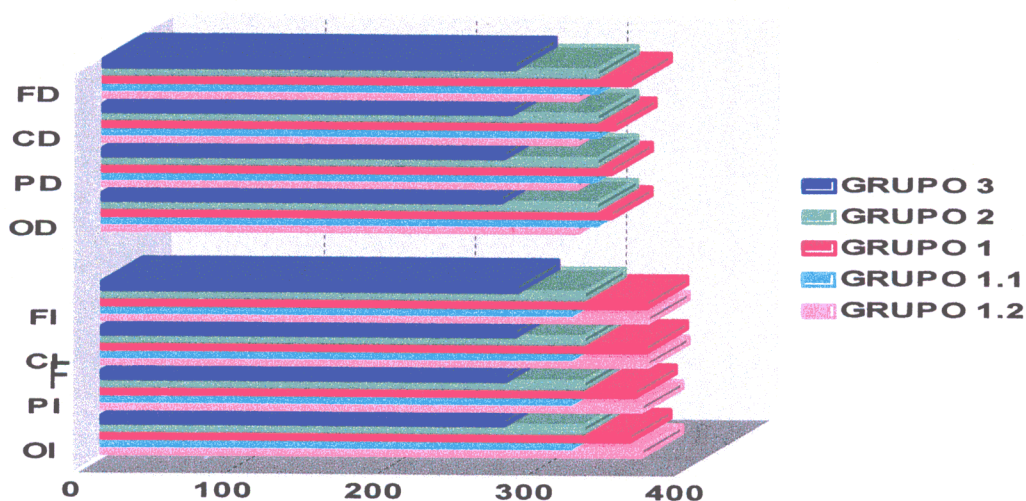


Figura 18 y Tabla VI.- Representación gráfica y tabla de las medias del componente N200 durante la estimulación visual cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral no aparecen respuestas EMG asociadas

El análisis de los resultados obtenidos sobre el componente N200 del potencial evocado cortical durante la estimulación visual ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en todas las derivaciones y en todos los grupos frente a la estimulación auditiva y frente a las pruebas en las que no aparecen respuestas EMG asociadas tanto en los grupos que las tienen como

Tabla VI

	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
F. DCHO	272.55 (27.40)	327.38 (74.88)	344.78 (67.73)	327.71 (66.90)	314.42 (38.44)
C. DCHO.	271.15 /28.30)	327-19 (74.89)	338.94 (64.43)	327.71 (66.90)	314.42 (387.44)
P. DCHO	265.9 (24.76)	327-19 (74.89)	336.57 (64.25)	326.07 (66.05)	314.42 (387.44)
O. DCHO	264.3 (23.97)	327-19 (74.89)	336.57 (64.25)	327.35 (65.23)	314.42 (387.44)
F. IZDO.	275.1 (39.11)	319.48 (81.22)	360.47 (74.22)	311.07 (44.60)	361.71 (71.41)
C. IZDO.	273.95 (39.73)	319.48 (81.22)	360.47 (74.22)	311.07 (44.60)	361.71 (71.41)
P. IZDO.	267.7 (35.30)	319.48 (81.22)	353.21 (75.48)	311.07 (44.60)	357.85 (68.96)
O. IZDO.	266.7 (34.74)	319.48 (81.22)	349.84 (78.61)	311.07 (44.60)	357.85 (68.96)

en los que no las tienen, siendo asimismo los grupos patológicos los que mayores latencias manifiestan en todas las derivaciones frente al grupo control. (Figura 19 y Tabla VII)

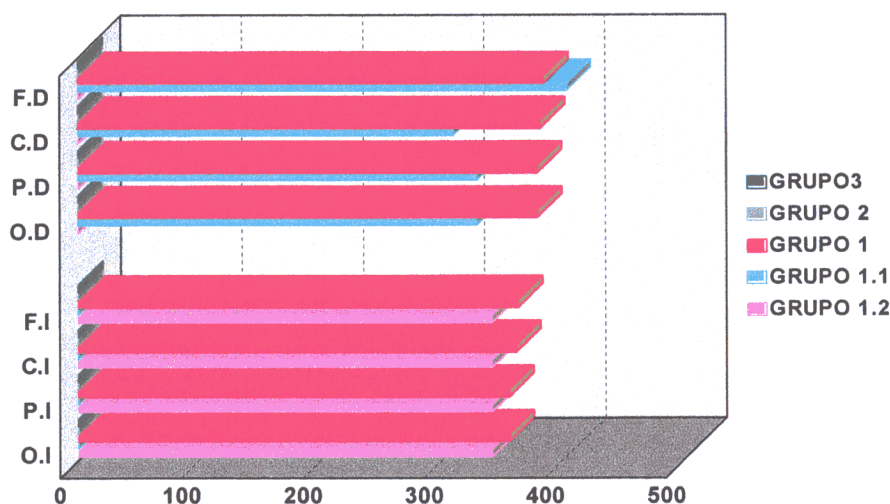


Figura 19 y Tabla VII.- Representación gráfica y tabla de las medias del componente N200 durante la estimulación visual cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral aparecen respuestas EMG asociadas

TABLA VII	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
F.D	0	0	384.84 (80.40)	403.46 (70.73)	0
C.D	0	0	381.52 (81.21)	309.6 (70.73)	0
P.D	0	0	378.84 (81.29)	328.92 (72.09)	0
O.D	0	0	378.84 (81.29)	328.92 (72.09)	0
F.I	0	0	362.78 (79.40)	0	341.28 (65.13)
C.I	0	0	361.05 (79.34)	0	341.28 (65.13)
P.I	0	0	355.31 (78.52)	0	341.28 (65.13)
O.I	0	0	355.31 (78.52)	0	341.28 (65.13)

El análisis estadístico permite observar diferencias significativas entre el grupo control y el resto de los grupos siendo el grupo control tiene latencias inferiores ($F_{4,85}=4,20$; $p<0,001$). En cuanto a la localización de los electrodos el electrodo frontal latencias ($F_{3,258}= 8,18$; $p<0,01$) superiores y, en este caso, este efecto que hace a las latencias frontales superiores es mayor en el grupo de movimiento asociado bimanual, como demuestra la interacción Electrodo x Grupo ($F_{12,258}= 2,72$; $p< 0,01$). No existe efecto significativo de la mano.

COMPONENTE P300

El análisis de los resultados obtenidos sobre el componente P300 del potencial evocado cortical durante la estimulación visual ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en todas las derivaciones y en todos los grupos frente a la estimulación auditiva, siendo asimismo los grupos

patológicos los que mayores latencias manifiestan en todas las derivaciones frente al grupo control, siendo el Grupo 1 el que mayores latencias adquiere en todas las

derivaciones cuando la respuesta voluntaria viene dada con la mano derecha mientras que el grupo 1.2 es el que mayores latencias adquiere en todas las derivaciones cuando la respuesta voluntaria viene dada con la mano izquierda. También en este caso encontramos el perfil de la latencia del componente P300 es muy similar al del componente N200 (Figura 20 y Tabla VIII)

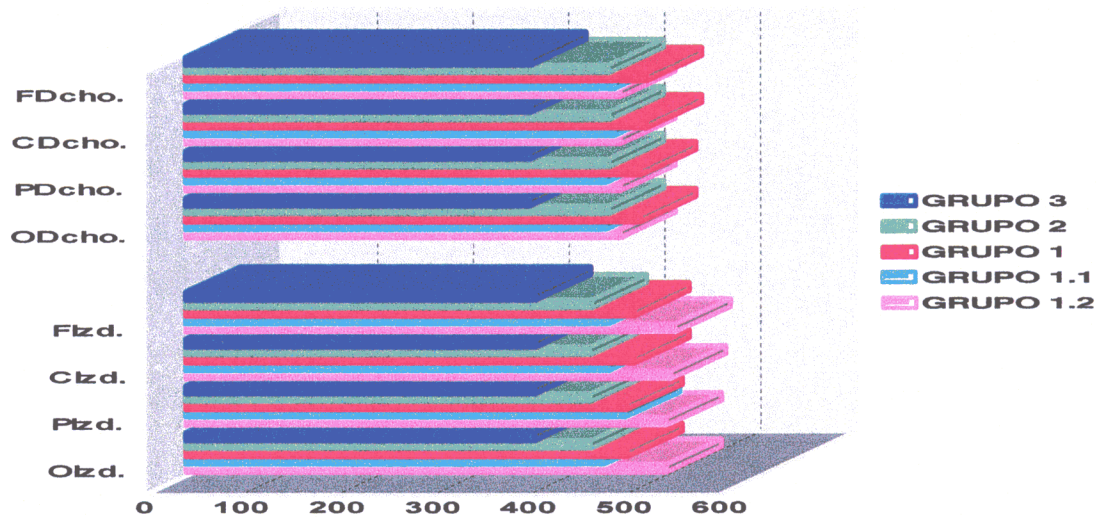


Figura 20 y Tabla VIII.-Representación gráfica y tabla de las medias del componente P300 durante la estimulación visual cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral no aparecen respuestas EMG asociadas

Tabla VIII	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1.	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
F. DCHO	361.2 (29.75)	442.38 (91.10)	481.68 (104.84)	448.07 (78.63)	454.14 (90.21)
C. DCHO	361.2 (29.75)	442.38 (91.10)	481.68 (104.84)	448.07 (78.63)	454.14 (90.21)
P. DCHO	359.9 (28.94)	442.38 (91.10)	475.31 (106.24)	439.14 (80.23)	454.14 (90.21)
O. DCHO	359.2 (30.18)	442.38 (91.10)	475.31 (106.24)	439.14 (127.18)	454.14 (90.21)
F. IZDO	365.26 (24.76)	424.19 (87.44)	468.26 (92.86)	442.07 (68.11)	511.42 (123.56)
C. IZDO	365.26 (24.76)	422.64 (89.45)	468.26 (92.86)	442.07 (68.11)	506.42 (129.08)
P. IZDO	364.75 (24.43)	422.64 (89.45)	460.57 (94.24)	458.85 (65.48)	502 (128.7)
O. IZDO	364.1 (25.14)	422.64 (89.45)	460.57 (94.24)	437.28 (65.48)	502 (128.7)

El análisis de los resultados obtenidos sobre el componente P300 del potencial evocado cortical durante la estimulación visual ponen de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más largas en todos las derivaciones y en todos los grupos frente a la estimulación auditiva y frente a las pruebas en las que no aparecen respuestas EMG asociadas tanto en los grupos que las tienen como en los que no las tienen, siendo asimismo los grupos patológicos los que mayores latencias manifiestan en todas las derivaciones frente al grupo control. También tenemos que dejar constancia que el perfil de la latencia del componente P300 es muy similar al del componente N200 (Figura 21 y Tabla IX).

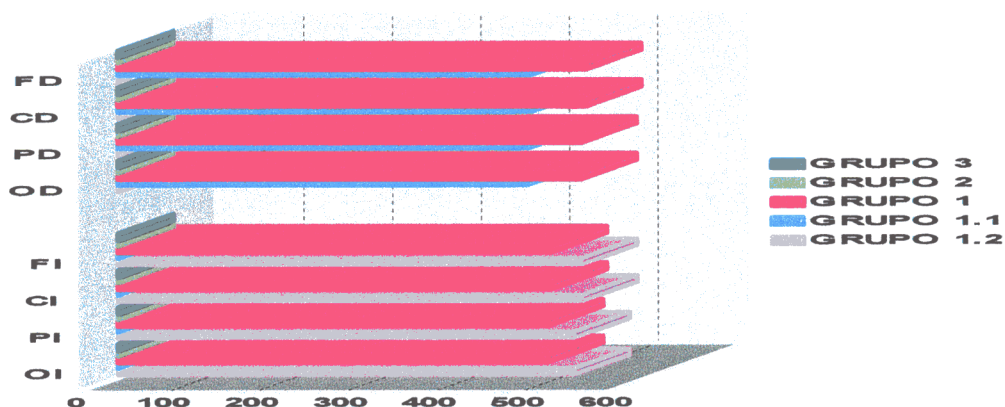


Figura 21 y Tabla IX.- Representación gráfica y tabla de las medias del componente P300 durante la estimulación visual cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral aparecen respuestas EMG asociadas

Tabla IX	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
F. DCHO	0	0	528.26 (124.32)	466.42 (108.60)	0
C.DCHO	0	0	528.26 (124.32)	466.42 (108.60)	0
P. DCHO	0	0	522.68 (125.73)	462.78 (97.28)	0
O. DCHO	0	0	522.68 (125.73)	462.78 (97.28)	0
F. IZDO	0	0	488.73 (110.67)	0	523.42 (105.50)
C. IZDO	0	0	488.73 (110.67)	0	523.42 (105.50)
P. IZDO	0	0	484.42 (110.38)	0	515 (106.28)
O. IZDO	0	0	484.42 (110.38)	0	515 (106.28)

El análisis estadístico permite observar diferencias significativas entre el grupo control y el resto de los grupos siendo las latencias del grupo control inferiores ($F_{4,85} = 5,20$; $p < 0,01$). En cuanto a la localización de los electrodos frontales y centrales tienen latencias superiores ($F_{3,258} = 6,36$; $p < 0,01$) y este dato incrementa en valor para los tres grupos con movimiento asociado, en especial en los grupos bimanual y derecho, como evidencia la interacción Electrodo x Mano x Grupo ($F_{12,258} = 2,15$; $p < 0,05$). En el grupo Asociado bimanual existen diferencias significativas al comparar los electrodos frontal y central con los parietales y occipitales, tanto para la mano derecha ($q = 7,489$; $p < 0,01$) como para la izquierda ($q = 9,035$; $p < 0,01$). Este dato se repite en el grupo Asociado en la mano derecha, para la mano derecha ($q = 9,03$; $p < 0,01$) e izquierda ($q = 4,83$; $p < 0,01$); y finalmente en el grupo Asociado izquierda, exclusivamente para esta mano ($q = 6,73$; $p < 0,01$)

7.7.- TIEMPO DE REACCION MEDIANTE EMG.

MORFOLOGIA DE LA RESPUESTA EMG

La representación gráfica del movimiento voluntario, medido mediante el EMG, viene determinado en el registro del EMG por un potencial motor interferencial de máxima amplitud correspondiente con la contracción de todas las fibras del músculo extensor común del dedo medio. Después se sigue un potencial motor interferencial simple de voltaje reducido que no se corresponde con el movimiento muscular voluntario y que paulatinamente disminuye de voltaje hasta llegar a las condiciones previas de línea base. La no-respuesta al movimiento viene representada por un voltaje muy reducido a lo largo de toda la ventana de análisis, similar al registro de base previo al movimiento, hecho que demuestra la falta total de actividad en dichos músculos, tal y como puede verse en la Figura 22, donde podemos valorar la respuesta al movimiento voluntario de la mano derecha mientras que en la izquierda no aparece ningún movimiento. El mismo perfil electromiográfico podemos apreciar en la respuesta EMG al movimiento voluntario de la mano izquierda mientras que en la derecha no aparece ningún movimiento. (Figura 22).

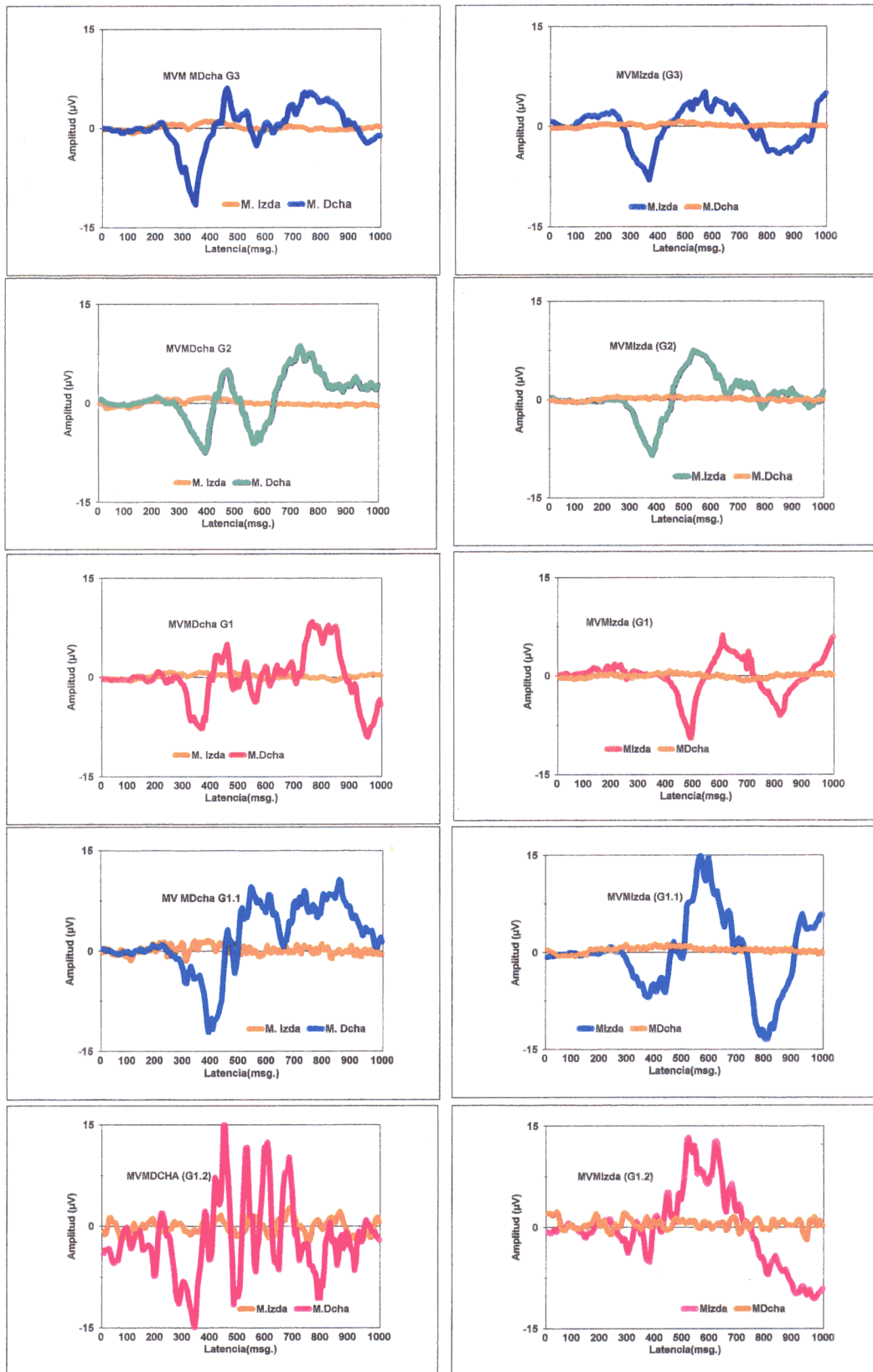


Figura 22. - Representación gráfica del promedio de las respuestas EMG del movimiento voluntario de la mano derecha o izquierda mientras que en la mano contralateral no aparecen respuestas EMG asociadas

La representación gráfica del movimiento voluntario, medido mediante el EMG, de la mano derecha viene determinado en el registro del EMG por un potencial motor interferencial de máxima amplitud correspondiente con la contracción de todas las fibras del músculo extensor común del dedo medio, mientras que las respuestas EMG asociadas al movimiento voluntario de la mano

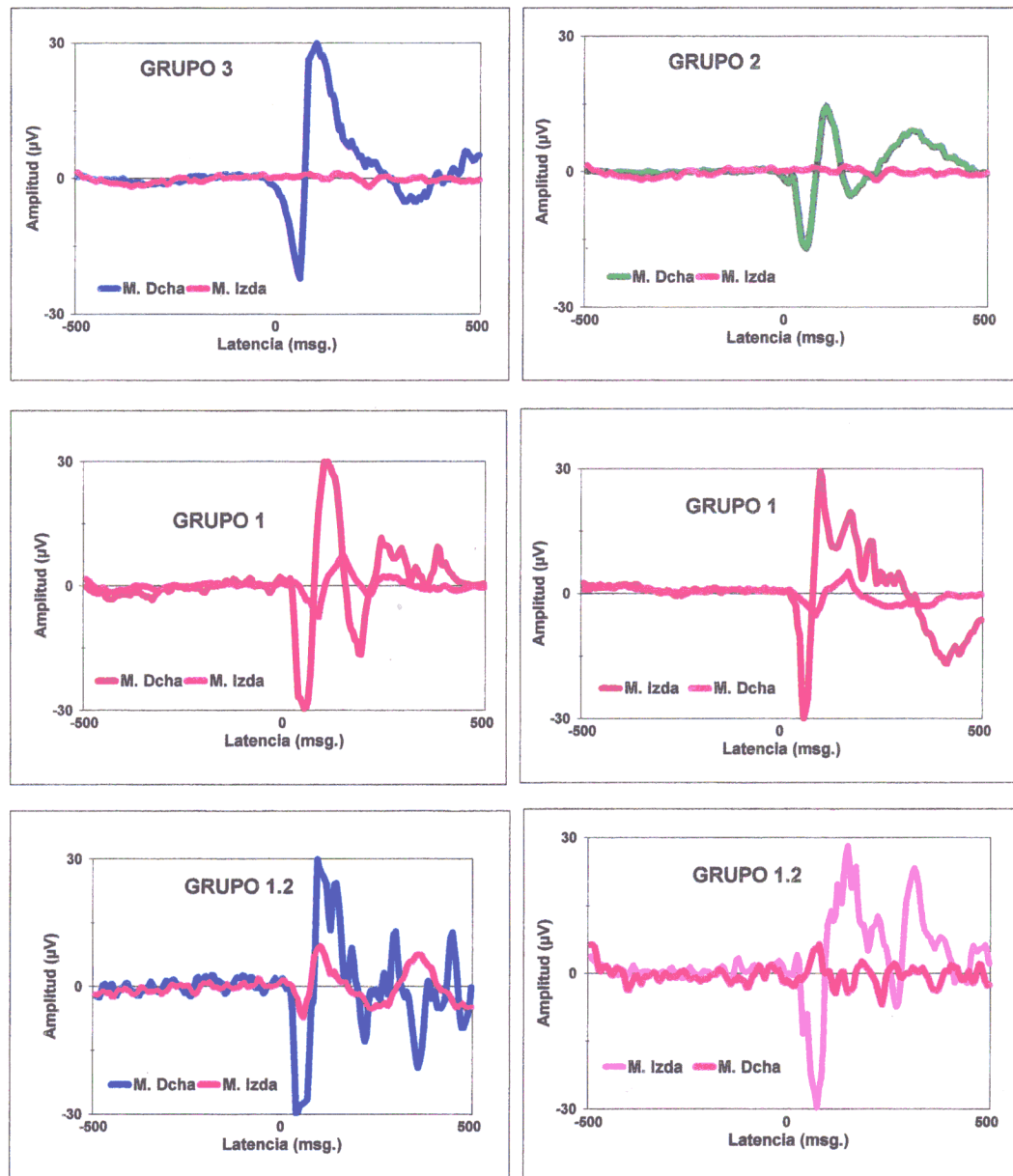


Figura 23. - Representación gráfica del promedio de las respuestas EMG del movimiento voluntario de la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral aparecen respuestas EMG asociadas

izquierda vienen representadas por un potencial motor interferencial de baja amplitud si lo comparamos con la respuesta voluntaria de la mano derecha, inmediatamente después del inicio del movimiento voluntario de dicha mano, tal y como puede verse en la Figura 23. En la misma figura pero con las manos cambiadas podemos apreciar un potencial motor interferencial de máxima amplitud correspondiente con la contracción de todas las fibras del músculo extensor común del dedo medio de la mano izquierda mientras que la respuesta EMG asociada al movimiento voluntario de la mano derecha viene representada por potencial motor interferencial de baja amplitud si lo comparamos con la respuesta voluntaria de la mano izquierda, inmediatamente después del inicio del movimiento voluntario de dicha mano. (Figura 23)

TIEMPO DE REACCION MOTORA.

Los resultados obtenidos sobre los tiempos de reacción motora medida mediante el EMG pone de manifiesto la existencia de latencias medias mucho más cortas en el grupo de control que en el resto de los grupos, siendo el grupo 2, sujetos con pérdida de memoria, los que mayores latencias en el tiempo de reacción motora manifiestan. Cuando el grupo está realizando la prueba en la que tiene que dar respuesta al estímulo visual raro (cuadrado) bien sea con la mano derecha bien sea con la izquierda y no existe en la mano contralateral respuesta EMG asociada tal y como podemos comprobar en la siguiente tabla (Tabla 10). bien sea con la izquierda y existe en la mano contralateral una respuesta EMG asociada (Figura 24 y Tabla X).

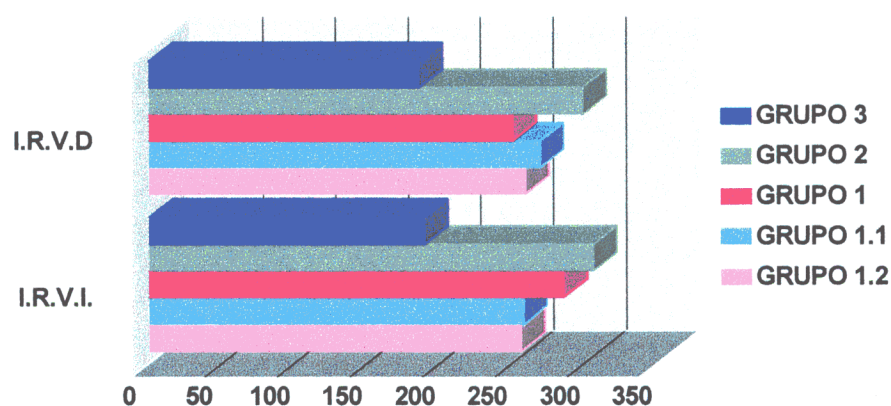


Tabla X	GRUPO 3	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 1.1	GRUPO 1.2
IRVD	185.85 (45.30)	298.8 (91.04)	250.44 (85.02)	289.28 (33.74)	259.28 (89.35)
IRVI	189.45 (37.88)	305.93 (71.28)	285.27 (97.11)	257.73 (54.22)	258 (91.73)

Figura 24 y Tabla X.- Representación gráfica y tabla de las medias de la latencia del inicio del movimiento voluntario, medido mediante EMG durante la estimulación visual cuando el movimiento voluntario se realiza con la mano derecha o izquierda mientras en la mano contralateral aparecen o no respuestas EMG asociadas

Por último los resultados referentes a la latencia de la respuesta motora ponen de manifiesto un enlentecimiento mayor de dicha latencia en la respuesta EMG asociada que en la respuesta EMG voluntaria, tiempo de demora entre una y otra respuesta que oscila 46 milisegundos de retraso de la respuesta EMG asociada de la mano izquierda frente a la respuesta EMG voluntaria de la mano derecha y de 50 milisegundos de retraso de la respuesta EMG asociada de la mano derecha frente a la respuesta EMG voluntaria de la mano izquierda en el grupo 1 y de 93 milisegundos de retraso de la respuesta EMG asociada de la mano izquierda frente a la respuesta EMG voluntaria de la mano derecha del grupo 1.1. Resultados similares podemos encontrar cuando comparamos las respuestas voluntarias del grupo 2 y 3 con las respuestas asociadas.

Los análisis estadística revelan que el grupo control tiene en general inicios del movimiento más rápidos que los grupos con patología, como demuestra el efecto significativo del factor Grupo ($F_{4,85} = 8,27; p < 0,01$).

Dentro del grupo1 (asociado en ambas manos) existen diferencias significativas tanto en la mano derecha ($T = 3,07; p < 0,01$) como en la mano izquierda ($T = 2,99; p < 0,01$) entre las situaciones de movimiento raro y asociado 2, con mayores tiempos en la situación Raro2.

Dentro del grupo 1.1 (asociado en la derecha) es significativa la diferencia, para la mano izquierda, entre el movimiento raro y el asociado 1 ($T=2,88$; $p<0,01$), con mayores tiempos en Raro1.

Movimiento Raro1: Respuesta voluntaria mano derecha.

Movimiento Raro2: Respuesta voluntaria mano izquierda.

8.- DISCUSION

- 8.1.- EEG CUANTIFICADO E ÍNDICE EEG.**
- 8.2.- POTENCIALES EVOCADOS N200 Y P300.**
- 8.3.- RESPUESTA MOTORA.**

Uno de los problemas que actualmente nos plantea la demencia senil es la dificultad para un diagnóstico precoz de tal forma que puedan aplicarse tratamientos específicos a la misma (Bermejo, 1991).

Si bien todavía no tenemos marcadores precoces de dicha enfermedad numerosas investigaciones demuestran la existencia de parámetros electrofisiológicos asociados a la misma. En este sentido existen diversos trabajos que demuestran un aumento de la onda P300 en este tipo de pacientes (Patterson y col., 1988; Goodin y col., 1992; Ortiz y col. 1994), en cambio no existen patrones específicos de EEG para dicha enfermedad (Aslom, 1991).

El análisis de los resultados de la presente tesis doctoral nos lleva a valorar como tales tres grandes signos neurofisiológicos, por un lado el índice EEG, por otro el enlentecimiento de los potenciales evocados N200 y P300 y por último el enlentecimiento de la respuesta motora así como una anomalía en la misma que hemos determinado en una respuesta EMG asociada el movimiento voluntario de la mano contralateral.

8.1. - EEG CUANTIFICADO E INDICE EEG.

Si bien es verdad que no hemos encontrado datos significativos que nos permitan valorar diferencias importantes entre los diferentes grupos en el EEG cuantificado, el problema puede deberse a dos factores importantes. En primer lugar al hecho de que nuestros pacientes se encontraban en la primera etapa de la enfermedad, este dato coincide con el de otros autores que coinciden con el hecho de encontrar los mismos resultados en personas sanas de la misma edad (*Fontan Barreiro y col. 1991*). Otro problema es la alta frecuencia con la que el EEG es normal en las fases precoces de la enfermedad. No obstante lo dicho otros autores como *Duffy y cols. 1984b*), encuentran anomalías en las fases precoces de la enfermedad, que se localizan en áreas precisas que son diferentes para los

enfermos seniles y preseniles; en los más jóvenes aparecen en la región temporal posterior derechas, mientras que los enfermos seniles muestran mayores diferencias respecto a los controles en las áreas frontales medias y anteriores, donde se aprecia un aumento de las frecuencias theta y delta.

A pesar de nuestros resultados si es verdad que el EEG ha encontrado a lo largo de la historia resultados asociados con la demencia, en este sentido Berger (1931) fue el primero en observar un enlentecimiento generalizado del EEG como un signo de demencia. Este hallazgo fue confirmado y se especificó como un aumento de la actividad de las bandas de frecuencia delta y theta y un descenso de las bandas de frecuencia alfa y beta (Duffy y col. 1984).

Muchos autores han publicado estudios dirigidos principalmente a diferenciar la demencia Alzheimer de los sujetos sanos y de otros procesos demenciantes, así como a definir los hallazgos característicos de la función cerebral durante la demencia tipo Alzheimer. Una predicción precisa de los estadios evolutivos de la demencia Alzheimer probablemente nunca se logrará debido a la heterogénea evolución de la enfermedad. Sin embargo si se sabe que las alteraciones EEG aumentan con la severidad de la demencia y se correlacionan con alteraciones morfológicas, sin embargo, solo unos pocos parámetros se han estudiado para identificar la demencia en sus estadios más precoces.

Un estudio reciente (Ralf y cols. 1996) ha intentado establecer diferencias entre el grupo control y los pacientes en estadios precoces de demencia tipo Alzheimer, evaluando la topografía de las bandas de frecuencia, habiendo encontrado las diferencias significativas con relación a la banda beta del EEG; estas diferencias fueron significativas incluso en los estadios más precoces de la enfermedad.

Otros autores como Miyauchi y col. (1994) han estudiado las diferencias EEGs en los pacientes con enfermedad de Alzheimer presenil (EAP) y demencia tipo Alzheimer senil (EAS) en comparación con controles y la relación entre las anormalidades EEG y la severidad de la demencia en cada grupo. Estudios

previos habían afirmado que los hallazgos EEG en los pacientes EAP y EAS eran similares y que la división de estos dos grupos a los 65 años era artificial e inapropiada. Sin embargo, algunos investigadores han observado que los pacientes con EAP presentaban un enlentecimiento mayor de la actividad de base que los pacientes con EAS. Además la presencia de brotes de ondas delta son un hallazgo específico de los pacientes con EAP.

Varios autores han documentado diferencias EEG entre ambos tipos de demencia. En estudios antiguos no seleccionados, la EAP mostraba onda delta y theta de amplitud moderada con una actividad alfa pobre y se asociaba con un mayor enlentecimiento EEG y de progresión más rápida que en la EAS. Los estudios EEG cuantificados demostraron que la EAP se asociaba con un enlentecimiento más marcado que en la EAS, sin embargo no todos los autores están de acuerdo con esto, dado que en la mayoría de los trabajos los hallazgos EEG son similares en ambos tipos de demencia, por lo que resulta artificial esta división.

Se ha observado que los pacientes de edad sanos, presentan un aumento de la actividad delta en las regiones parietales medias y temporales izquierdas, mientras que los pacientes con demencia tipo Alzheimer tienen una actividad delta más marcada en región temporal izquierda que los normales. Esta afectación principal en región temporal izquierda puede estar asociada a la severidad de la enfermedad.

Si bien es verdad que nuestros datos de cuantificación del EEG no permiten observar diferencias específicas entre los grupos estudiados, probablemente debido a que la enfermedad se encuentra en sus inicios, si hemos encontrado que el Índice EEG podría ser un elemento discriminativo en este estadio de la enfermedad. Hemos encontrado diferencias significativas en el índice EEG en pacientes que manifiestan respuesta electromiográfica asociada, lo que podría estar en relación con el deterioro asociado a una patología cortical (existiendo un aumento considerable del índice EEG en el grupo de pacientes con respuesta electromiográfica asociada y pérdida de memoria). El hecho de un

mayor deterioro de zonas anteriores tiene enorme importancia dada la función primordial de la corteza en el control de los movimientos voluntarios (Goodin y col., 1984).

Como conclusión se podría decir que la existencia de una respuesta electromiográfica asociada al movimiento voluntario de la mano en sujetos con pérdida de memoria conlleva un enlentecimiento del índice EEG cortical. Estos datos justifican la existencia de un déficit importante de las funciones atencionales, motrices y de memoria a corto plazo que vendría como consecuencia de un grave deterioro de la actividad de la corteza cerebral.

8.2. - POTENCIALES EVOCADOS N200 Y P300.

Un dato importante encontrado en la presente tesis doctoral es el hecho que tanto la onda N200 y P300 a estímulos visuales como auditivos tiene una latencia muy enlentecida en el grupo patológico frente a los otros dos grupos, este retraso en la latencia de estas ondas podría estar asociado a un deterioro en el procesamiento de la información, tanto visual como auditiva.

Comprobamos un aumento importante del tiempo de latencia motora, de la onda P300 juntamente con un gran deterioro de memoria. Estos datos podrían estar en relación directa con dicha pérdida de memoria, aunque el enlentecimiento tanto de la onda P300 podría estar en relación con una mayor dificultad para mantener la atención al estímulo infrecuente o raro que dificultaría la discriminación y el ulterior procesamiento del mismo (Patterson y col., 1988).

Desde esta perspectiva numerosos autores han asociado la N200 con la posibilidad de diagnóstico de la demencia (O'Mahony y col., 1996; Zappoli y col., 1995; O'Mahony y col., 1993). Estos autores apreciaron un retraso en la latencia de la N200 en Fz en los pacientes con demencia vascular y en Pz en los pacientes con demencia tipo Alzheimer y en los pacientes vasculares comparados con el

grupo control. La relación Pz/Fz de la latencia de la N200 fue menor en los pacientes. La latencia MMN se encontraba aumentada en Pz, P3 y P4 en los pacientes pertenecientes al grupo con demencia tipo Alzheimer al compararlos con el grupo control.

Un estudio similar al nuestro realizado mediante Potenciales Cognitivos de larga latencia en pacientes con demencia tipo Alzheimer, los cuales presentaban un fallo importante de la memoria, tanto a corto como a largo plazo, al tiempo que dificultades en la atención, llegaron a la conclusión que los pacientes con demencia tipo Alzheimer las latencias de N200 estaban significativamente retrasadas con relación a los otros grupos. Estos resultados sugieren que la disfunción de la atención y los problemas de memoria están bien correlacionados con las alteraciones de los potenciales evocados de larga latencia (Remond y col., 1988).

Recientes estudios han encontrado una correlación significativa entre el aumento de la latencia de los potenciales de larga latencia y la imagen obtenida mediante SPECT concluyendo que estos datos justifican que el retraso de la latencia de N200 puede ser una señal de la hipoperfusión diferenciada del lóbulo frontal (O'Mahony, 1996; Swanwick y col., 1996).

En cuanto a la onda P300 numerosos estudios justifican el retraso de la misma en pacientes con demencia tipo Alzheimer tal y como nos ha ocurrido a nosotros; está admitido que en los pacientes que presentan un síndrome demencial, la latencia de la onda P300 se encuentra más retrasada de media que en los sujetos normales, cualquiera que sea la etiología de la demencia (Goodin, 1978; Squires, 19820; Attias, 1995; Takeda y cols., 1993; Ito, 1994; Tachibana y cols, 1996). En las demencias la relación entre edad y latencia de la P300 no existe y latencias alrededor de 500 msg. son reseñadas en la mayor parte de las series (Mauguiere y col, 1990; Polich, 1993; Charles y col. 1992; Takeda y cols. 1993; Ito, 1994; Ortiz y cols., 1994; Yokoyama y cols., 1995; Tachibana y cols., 1996; Tachibana y cols., 1993). Las anomalías de la latencia de la onda P300 en general se correlacionan con los resultados de los tests psicométricos en la demencia tipo Alzheimer, corea de Huntington, demencia en la enfermedad de

Parkinson, utilismo y en la demencia vascular por multiinfartos (correlación con el grado de deterioro cognitivo independientemente de la etiología) (Mauguiere y col, 1990; Polich, 1993; Takeda y cols. 1993; Ortiz y cols., 1994; Szeliés y cols., 1995; Yokoyama y cols., 1995; Tachibana y cols., 1996).

Las anomalías de la latencia de la onda P300 por si solas, no permiten realizar la distinción entre los diferentes tipos de demencias corticales, ni entre demencia cortical y subcortical (Mauguiere y col. 1990; Polich. 1993; Ito. 1994; Ortiz y cols. 1994), sin embargo si la asociamos con otras variables neurofisiológicas puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de demencia en el contexto de estudios con potenciales evocados multimodales (Takeda y cols. (1993) y Tachibana y cols. (1993, 1996, Ito y de Yokoyama y cols. 1994).

En la medida que la latencia del P300 depende esencialmente de la detección y categorización de los estímulos blancos, no debe resultar sorprendente que la misma sea anormal en patologías psiquiátricas tales como esquizofrenia y depresión, en las cuales los procesos de atención y decisión están perturbados (Mauguiere y col. 1990; Charles y col. 1992). En materia de diagnóstico, el gran problema del registro de la P300 es saber si aporta o no elementos para la diferenciación entre demencia debutante y síndrome depresivo. Sobre este punto, los resultados recogidos en la literatura son discordantes (Mauguiere y col. 1990; Charles y col. 1992), para algunos el rendimiento y la especificidad del examen por si solo son notablemente insuficientes para una utilidad diagnóstica; otros estiman en el 80% de la frecuencia de P300 anormales en los casos de demencia tipo Alzheimer y en el 5% la de los falsos positivos. La sensibilidad del test parece establecida para las demencias advertidas pero limitada por las dificultades de comprensión y realización de la consigna, quedando por demostrar su utilidad en los estados demenciales debutantes (Mauguiere y col. 1990). Polich (1993) insiste en que si se controlan adecuadamente las variables que afectan a las mediciones del P300 (realización de la tarea, reciente ingestión de alimentos, temperatura corporal y diferencias de

población), la P300 puede discriminar entre pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana y sujetos control en el mismo rango de edad. Swanwick y cols. (1996) realizó estudio de potenciales evocados visuales con estimulación por flash y potenciales P300 con estimulación auditiva siguiendo el sistema oddball (las respuestas P300 fueron recogidas en localizaciones Fz, Cz y Pz) en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer muy temprana en cuanto al desarrollo de su deterioro cognitivo (medido con tests psicométricos adecuados como describe en su publicación), en otro grupo con criterios DSM-III-R de un episodio de depresión mayor (la severidad de la depresión fue medida utilizando la escala de Hamilton) y un grupo de sujetos control sanos (MMT 28 o superior). En este estudio se encontraron diferencias significativas en el potencial P2 de los potenciales evocados visuales con flash en los sujetos con enfermedad de Alzheimer y el resto de los grupos, mientras que no se encontraron diferencias significativas con relación a latencia y amplitud de la P300; observaron correlación positiva entre las latencias de P300 y P2 y N2 de los potenciales visuales en los sujetos con EA, pero no en el grupo control ni en el grupo de sujetos con depresión.

Respecto a la utilización topográfica de la P300, Jordan y cols. (1989) informaron que la amplitud de la P300 en localización parietal era baja, existiendo signos de lateralización en regiones parietal y temporal en sujetos con EA. Maurer y cols. (1988) informaron que la amplitud era baja en región temporal y alta en región frontal en sujetos con EA. Anteriormente ya ha sido comentado que Yokoyama (1995) observó los mismos resultados en cuanto a distribución de la amplitud de la P300 que Maurer. Ortiz y cols (1994) observaron también máxima amplitud en áreas frontales y disminución en áreas temporo-parietales – de forma más acentuada en áreas temporo-parietales izquierdas – en la enfermedad de Alzheimer. Holt y cols. (1995) valoraron en un estudio si la topografía P300 en scalp discriminaba sujetos con enfermedad de Alzheimer de sujetos control. La P300 fue medida en áreas frontales, centrales, parietales y occipitales tanto de línea media como de hemisferios derecho e izquierdo. Los resultados revelaron que la distribución de la P300 era diferente en los dos grupos, puesto que los

sujetos control mostraban un máximo sobre áreas parietales, mientras que los sujetos con EA mostraban un máximo en áreas frontales con una mayor reducción de la P300 en áreas parietales. No apreciaron diferencias interhemisféricas de la P300.

8.3. -RESPUESTA MOTORA.

Nuestros resultados respecto a la latencia en el Tiempo de Reacción Motora (TRM), demuestran la existencia de latencias más cortas en el grupo control que en el resto de grupos con pérdida de memoria; así mismo existe un mayor enlentecimiento de la mencionada latencia cuando el sujeto da una respuesta EMG asociada. Estos resultados podrían interpretarse como consecuencia de la dificultad que tienen los sujetos con pérdida de memoria y EA en el procesamiento sensoriomotor, dado que en todo proceso perceptivo con respuesta motora se produce un feedback en el que tiene una gran importancia la capacidad de memoria motriz necesaria para realizar un movimiento adecuado.

En este sentido el enlentecimiento en la respuesta motora, podría explicarse en términos de déficits específicos en la memoria a corto plazo para la realización de movimientos (Walshe, 1923), dado que un programa motor puede almacenarse en una memoria a corto plazo motora hasta el inicio de la respuesta (Gunderson y col., 1968. Haerer y col., 1966). De hecho un enlentecimiento de los procesos de memoria conllevaría una mayor dificultad en todos los procesos cognitivos en general (Nass, 1985). Si tenemos en cuenta que nuestra muestra tiene un gran déficit de memoria, los resultados podrían estar en relación con dicha hipótesis de trabajo.

Otro gran hallazgo es la existencia de respuesta electromiográfica asociada. Este dato podría estar relacionado con una pérdida paulatina de la capacidad de control cortical sobre la ejecución de los movimientos. En esta línea

se pronuncian Shibasaki y Nagae (Shibasaki y col., 1984), quienes hallaron potenciales corticales negativos bilaterales inducidos por el movimiento voluntario cuando se intentaba un movimiento unilateral, a diferencia de lo que ocurre en un sujeto normal que únicamente se localiza en la corteza cerebral contralateral al movimiento. Estos resultados justifican la posible existencia de lesiones en los sistemas motores de un hemisferio, lo que hace que el paciente intente usar los sistemas motores bilateralmente distribuidos del otro hemisferio o también algún tipo de anomalía cortical (McKhann y col., 1984).

Otro de los resultados de gran interés de la presente investigación es la aparición de respuestas EMG asociadas en el grupo con probable enfermedad de Alzheimer y con un mayor deterioro de la memoria. La aparición de este tipo de respuestas EMG asociadas en personas adultas, puede estar determinado por múltiples factores que van desde factores relacionados con el tipo y secuencia de los tests aplicados (*Todor y Lazarus, 1985, 1986*), factores relacionados con las características funcionales de los movimientos intencionados (*Wolff y col. 1983*) o, por último, factores relacionados con lesiones o anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central (*Woods y Teuber, 1978*).

Diferentes teorías sugieren que la explicación de este fenómeno estaría en relación con la diferente representación cerebral de las funciones sensoriomotrices en los hemisferios (*Semmes, 1968*), con el control ipsilateral del hemisferio izquierdo en la ejecución de los movimientos intencionados de la mano izquierda (*Kimura y Archibald 1974*), con patrones aprendidos de actividad neuronal en el hemisferio izquierdo (*Todor y Lazarus 1985*), con lesiones en la vía piramidal (*Walshe, 1923; Gunderson y Solitare 1968*); o por último, con desordenes en el desarrollo neural del sistema motor y, particularmente, de las fibras inhibitorias callosas (*Danek y col. 1992*). De hecho, la inhibición necesaria para llevar a cabo un movimiento unilateral, se ejecuta a través de las fibras que atraviesan el cuerpo calloso (*Nass, 1985*). En este sentido se ha observado movimientos asociados en la agenesia del cuerpo calloso (*Schott y Wyke, 1981*).

La aparición de respuestas EMG asociadas podríamos asimilarlas bien con la aparición de movimientos asociados o en espejo, signo que ha sido descrito en sujetos con trastornos de diversa índole que afectan al normal funcionamiento del cuerpo calloso (*Blaw, 1984*) o bien con errores parciales en la ejecución de respuestas ante estimulaciones complejas tal y como han descrito *Coles y col., (1995)*.

Por lo que se refiere a la primera interpretación, diversas investigaciones (*Taylor y cols, 1995, Meyer y cols, 1995, Ferbet y cols, 1992*) demuestran que la estimulación sobre la corteza motora suprime la actividad tónica voluntaria de los músculos ipsilaterales en todos los sujetos con la zona anterior del cuerpo calloso preservada. Ya que esta supresión no aparece o está retrasada en los pacientes con anomalías de la zona anterior del cuerpo calloso, puede concluirse que es originada por la inhibición transcallosa de la corteza motora opuesta, mediada por las fibras que atraviesan por esta zona el cuerpo calloso.

Siguiendo el discurso de la justificación de la presente Tesis, diversos trabajos demuestran que las células piramidales de la capa tercera son las células corticales más afectadas en la enfermedad de Alzheimer (*Lewis y cols, 1987*). Esta capa cortical incluye la fracción más importante de neuronas que se proyectan a través del cuerpo calloso (*Innocenti y col, 1986*), por tanto la atrofia callosa refleja la severidad del daño cortical. Efectivamente *Yamauchi y cols (1992)* demuestran mediante MRI y PET la existencia de una degeneración del cuerpo calloso en la enfermedad de Alzheimer, que de forma significativa se correlaciona tanto con la gravedad de la enfermedad como con la severidad de la evolución. En esta misma línea y con otras entidades clínicas, como podría ser la enfermedad de Parkinson, se ha encontrado una actividad inhibitoria menor en estado de relajación (*Ridding y col., 1995*); por otro lado *Matsumura y col., (1992)*, en estudios con animales mediante inyección de bicuculina, han sugerido que el papel de las conexiones inhibitorias con las áreas del córtex motor podría estar directamente relacionado con grupos específicos de neuronas corticoespinales.

Por tanto, la inhibición transcallosa asegura movimientos estrictamente unilaterales (*Rothwell y col, 1991*). Esta suposición apoya la idea de que ambos hemisferios contribuyen de forma coordinada, a la realización de prácticamente todas las tareas cognitivas (*Hellige, 1993*). No obstante, como estamos viendo, la actuación hemisférica incontrolada puede resultar inadecuada para la realización de algunas tareas simples.

Esta evidencia ha dado lugar a diversas teorías sobre los mecanismos de control interhemisférico. En primer lugar, existen numerosas sugerencias sobre la posibilidad de que un hemisferio evite el procesamiento de ciertos tipos de información en el hemisferio contrario inhibiendo su actividad, especialmente para aquellos materiales (como el caso del lenguaje) en los que demuestra superioridad (*Cook, 1986; Denenberg y cols, 1986*). Otros autores plantean un procesamiento de la información completamente en paralelo, donde sólo se produce un aislamiento circunstancial de ciertos tipos de computación dentro de un hemisferio, previniendo su interacción con el contralateral (*Hellige, 1993; Liederman, 1986; Zaidel y cols, 1990*). El proceso de inhibición se llevaría a cabo a través de señales dirigidas de un hemisferio hacia el otro mediadas por el cuerpo calloso y otras estructuras de la línea media. El procesamiento paralelo se realiza siempre que el cuerpo calloso no actúe como barrera. Finalmente, la inhibición interhemisférica puede tener lugar cuando un hemisferio emite *outputs* que impiden la ejecución de ciertas tareas en el otro (*Clarke y cols, 1993; Liederman, 1986*).

Siguiendo el hilo de nuestro discurso, la explicación de las respuestas EMG asociadas podría estar en relación con los resultados encontrados por *Shibasaki y Nagae (1984)*, quienes hallaron potenciales corticales negativos bilaterales inducidos por el movimiento voluntario cuando se intentaba un movimiento unilateral, a diferencia de lo que ocurre en un sujeto normal que únicamente se localiza en la corteza cerebral contralateral al movimiento. Estos resultados vendrían justificados como el resultado de la posible existencia de lesiones en los sistemas motores de un hemisferio, lo que hace que el paciente

intente usar los sistemas motores bilateralmente distribuidos del otro hemisferio o también como consecuencia de anomalías corticales que han sido encontradas en pacientes con movimientos asociados. (*Hatari y col., 1981*).

Sin embargo, el hecho de haber encontrado tanto en la mano izquierda como en la derecha la existencia de respuestas EMG asociadas en sujetos diestros, dificulta la explicación de las alteraciones corticales hemilaterales y, por el contrario, apoya más la idea de una alteración en los procesos de transmisión, a través del cuerpo caloso, lo que justificaría una alteración en los mecanismos calosos de transmisión interhemisférica, tal y como ha sido apoyado por otros investigadores en diferentes tipos de patologías (*Danek y col. 1992; Schott y Wyke, 1981; Nass 1985*).

No obstante lo dicho, nuestros resultados también podrían apoyar la hipótesis de que los movimientos asociados están relacionados con alteraciones en las vías motoras, tanto interhemisféricas como intrahemisféricas, tal y como han apuntado recientemente *Gottlieb y col (1992)*. Probablemente, coincidiendo con *Cohen y col. (1991)*, los movimientos asociados encontrados sean la consecuencia de alteraciones tanto en la organización cortical motora como en las vías piramidales corticoespinales ipsi y contralaterales. En este sentido también han sido sugeridas otras explicaciones de los movimientos asociados basadas en la participación de estructuras motoras subcorticales, puesto que en dos pacientes con alteraciones de la lateralidad, temblores intermitentes y movimientos asociados, estos desaparecieron con la mejoría de los temblores.

Si nos atenemos a la hipótesis cognitiva de *Coles y col. (1995)* sobre la capacidad humana de cometer errores y la importancia que tienen los mismos en la conducta humana tal y como han señalado diferentes autores (*Wickelgren, 1977, Scheweickert, 1985*), encontramos que los denominados por este grupo como "errores parciales" podrían estar muy cercanos en algunos aspectos con lo que nosotros hemos denominado "respuestas EMG asociadas", (*Ortiz y col., 1994, 1996, 1997*) dado que muchas características son similares a las obtenidas por

nosotros en nuestros registros con respuestas EMG asociadas al movimiento voluntaria de la mano contralateral.

La primera similitud es que al igual que en los errores parciales, nuestra respuesta no puede observarse clínicamente por el movimiento de los dedos, sino que es una respuesta subclínica solamente observable mediante electromiograma. Una segunda similitud es que el tiempo de reacción de la respuesta voluntaria, cuando existen respuestas EMG asociadas, es mucho mayor que cuando no se dan este tipo de respuestas. No obstante existen diferencias con nuestras respuestas que merecen una consideración especial y que hace que nos encontremos ante dos fenómenos distintos:

- Los errores parciales se cometen antes de la respuesta voluntaria mientras que las respuestas EMG asociadas se producen siempre después de la respuesta voluntaria.
- Los errores parciales se cometen ante situaciones cognitivas complejas mientras que las respuestas EMG asociadas se cometen ante situaciones experimentales que no exigen un alto grado de complejidad cognitiva.

Por ultimo, en los experimentos de *Coles y colaboradores* los sujetos además de tener una tarea más compleja tenía que saber elegir la mano correcta con la que responder, mientras que en nuestro experimento el paciente sabía de antemano con qué mano tenía que responder (*Coles y col., 1995; Ortiz y col, 1996*). Con esto queremos dejar constancia de las dificultades que entraña uno u otro experimento, mientras que en el experimento de *Coles y colaboradores* el paciente es más propenso a cometer errores no solamente por la mayor dificultad de la tarea, sino por la introducción de elementos incongruentes, en nuestro caso la tarea es muy sencilla, sin grandes complejidades y sin posibilidad de incongruencia a la hora de la respuesta.

Otros resultados encontrados en la presente tesis doctoral parecen confirmar alteraciones importantes en el procesamiento premotor en los grupos

patológicos que podríamos asociar con deterioros cognitivos principalmente de memoria. En este sentido la similitud de los resultados encontrados entre los grupos con pérdida de memoria y el grupo con probable enfermedad de Alzheimer por lo que se refiere al retraso importante en la latencia de la respuesta. Las diferentes investigaciones sobre la organización y control motor demuestran que cualquier movimiento o conducta motriz en general es el resultado de un amplio sistema de áreas cerebrales y de la retroalimentación sensorial producida por el *feedback* de la respuesta motora. Este proceso se lleva a cabo mediante un programa motor que requiere una huella mnésica cerebral necesaria a la hora de activar los músculos responsables de la conducta motora (*Keele, 1968*), de tal forma que la iniciación al movimiento puede ser el resultado de la pérdida de los programas motores almacenado, de la huella perceptiva o de la capacidad para construirlos o modificarlos adecuadamente (*Grieve, 1995*).

La enfermedad de Alzheimer esta asociada con cambios morfológicos, neurofisiológicos y cognitivos que ocurren en la vejez. El deterioro progresivo diferencial que ocurre en los pacientes con EA es el objeto de estudio de muchos investigadores. Uno de los cambios relacionados con la edad se encuentra en la esfera sensoriomotriz (*Haaland y col., 1993, Burke y Kramer, 1995*) donde el deterioro en la organización, control y secuenciación motora se acentúa de forma alarmante en esta enfermedad.

Nuestra justificación a lo expuesto podría basarse en la hipótesis de *Adam (1971)*, según la cual un programa motor esta constituido por dos tipos de huellas mnésicas, una para la acción que inicia el movimiento y otra la huella perceptiva que crece con la función de retroalimentación, el déficit que nosotros observamos en estos pacientes podría estar asociado ambos procesos dadas las diferencias en el componente NS, asociado con el inicio al movimiento y en el componente PN, asociado con la huella perceptivo y el proceso de retroalimentación.

Desde una perspectiva neuroanatomista, nuestros resultados podrían confirmar el modelo de *Geschwind (1975)* sobre la ejecución de movimientos intencionados según el cual el deposito mnésico de las acciones motrices se

localiza en el lóbulo parietal izquierdo, desde donde proyecta sus fibras hacia áreas frontales motoras izquierdas para la producción de movimientos del lado derecho del cuerpo mientras que para los movimientos del lado izquierdo del cuerpo los impulsos deben cruzar hasta las áreas motoras del lóbulo frontal derecho a través del cuerpo calloso. En este sentido podríamos justificar un mayor deterioro del hemisferio derecho en la enfermedad de Alzheimer, puesto que existe un mayor grado de deterioro precoz de las funciones verbales (*Tierney, 1996*), asociadas clásicamente con el HI y con un aumento mayor del Respuestas EMG asociadas en la mano izquierda durante la ejecución voluntaria de la mano derecha.

Por otro lado, el aumento importante del tiempo de latencia motora podría estar asociado a un deterioro cognitivo y a un gran deterioro de memoria. El enlentecimiento en la respuesta motora, podría explicarse en términos de déficits específicos en la memoria a corto plazo para la realización de movimientos (*Heilman y col, 1976*), dado que un programa motor puede almacenarse en una memoria a corto plazo motora hasta el inicio de la respuesta (*Klapp, 1975, S0heriadrn, 1984*). De hecho un enlentecimiento de los procesos de memoria conllevaría una mayor dificultad en todos los procesos cognitivos en general (*Shaltouse, 1980*). Si tenemos en cuenta que nuestra muestra tiene un gran déficit de memoria, los resultados podrían estar en relación con dicha hipótesis de trabajo.

Al hilo de esta discusión, nos encontramos con otros datos electrofisiológicos diferenciales en función de si los pacientes manifiestan respuesta electromiográfica asociada o no, lo que podría estar en relación con el deterioro asociado a una patología cortical, puesto que existe un aumento considerable del índice EEG en el grupo de pacientes con respuesta electromiográfica asociada que estaría en relación directa con un deterioro de la corteza parietal (*Ortiz y col., 1996*). Este dato tiene enorme importancia dada la función primordial de la corteza parietal en el control de los movimientos voluntarios (*Mountcastle y col., 1975*). La justificación de un mayor deterioro del

parietal derecho en este grupo de pacientes estaría en íntima relación con la capacidad asimétrica de dicho lóbulo en el control visual de los movimientos de los ojos, lo que obviamente conlleva alteraciones específicas visomotrices y visoespaciales (*De Renzi y col., 1982*).

Otra posible justificación de la alteración cortical, podría estar relacionada con el aumento tan grande del número de errores que comenten los pacientes que manifiestan movimientos asociados (*Ortiz y col., 1996*). Este dato podría estar relacionado o bien con la pérdida del patrón motor como consecuencia de un déficit de memoria o bien con un mal procesamiento de la información, como consecuencia de una falta de atención, en cualquier caso, ambos procesos estarían en relación con un deterioro del córtex frontal.

En consecuencia tanto el procesamiento motor como la ejecución, están alterados en los grupos con pérdida de memoria (mayor latencia de la respuesta, mayor tiempo del potencial motor). Este proceso puede ser debido a un déficit importante en el *feedback* sensoriomotor si tenemos en cuenta la asociación entre el *feedback* motor y la evaluación del proceso motor (*Ikeda 1995*).

Por último nuestros resultados demuestran la existencia de respuestas EMG asociadas en el grupo de pacientes con EA frente al grupo de pacientes con pérdida de memoria, este dato podría ser un marcador neurofisiológico específico y diferencial del diagnóstico precoz de la EA, frente a otros deterioros cognitivos relacionados con la edad

9.- CONCLUSIONES

1.- NO SE HAN ENCONTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LAS BANDAS LENTAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL RESTO DE LOS GRUPOS

2.- EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL INDICE EEG ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL RESTO DE LOS GRUPOS CON PROBLEMAS DE MEMORIA

3.- EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL COMPONENTE N200 (AUDITIVO Y VISUAL) ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL RESTO DE LOS GRUPOS CON PROBLEMAS DE MEMORIA

4.- EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL COMPONENTE P300 (AUDITIVO Y VISUAL) ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL RESTO DE LOS GRUPOS CON PROBLEMAS DE MEMORIA

5.- EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL TIEMPO DE REACCION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL RESTO DE LOS GRUPOS CON PROBLEMAS DE MEMORIA

6.- EXISTENCIA DE RESPUESTAS EMG ASOCIADAS SOLAMENTE EN EL GRUPO DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

BIBLIOGRAFÍA

- 001.- ADAM, J. A./1971/ A Closed Loop Theory Of Motor Behaviour./*J. Of Motor Behaviour*, 3, 111-49/
- 002.- ADAMOWICZ, J. K.; HUDSON, B. R./1978/ Visual Short-Term Memory. Response Delay And Age./*Percept. Motor Skills*, 46, 267-270./
- 003.- AIKAWA, H.; SUZUKI, K.; IWASAKI, Y.; IIZUKA, R.: Atypical Alzheimer's Disease With Spastic Paresis And Ataxia. *Ann. Neurol.*, 17: 297-300. 1985
- 004.- ALLISON, T.; HUME, A. L.; WOOD, C. C.; GOFF, W. R./1984/ Developmental And Aging Changes In Somatosensory, Auditory And Visual Evoked Potentials./*Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 58, 14-24./
- 005.- ALTENMÜLLER, E.
Psychophysiology and EEG. En *Electroencephalography Basic Principles. Clinical applications and related fields*. 2ª edición. De. Williams and Wilkins. Baltimore. 1993.
- 006.- AMENEDO, M. E.: Estudio Transversal del Proceso de Envejecimiento Mediante Potenciales Evocados: Procesos Perceptivos, de Atención y de Memoria. (*Tesis Doctoral*), *Universidad De Santiago De Compostela*. 1995
- 007.- ATTIAS, J.; HUBERMAN, M.; COTT, E. and PRATT, H.: Improved detection of auditory P3 abnormality in dementia using a variety of stimuli. *Acta Neurol Scand*. 1995 Jul. 92(1). P 96-101.
- 008.- BADELEY, A.; WILSON, B.: / Frontal Amnesia And The Dysexecutive Syndrome.*Brain And Cognition*; 7: 212-230. 1988
- 009.- BAYLES K. A.: Language Function In Senile Dementia./*Brain And Language*; 16: 265-280. 1982

- 010.- BECKER J. T.:** A Two Component Model Of The Memory Deficit In Alzheimer's Disease. *En WURTMAN RJ, CORKIN SH, GROWDON JH, Eds. Alzheimer's Disease: Advances In Basic Research And Therapies. Cambridge, Center For Brain Sciences And Metabolism Charitable Trust; 343-348. 1988.*
- 011.- BENSON D. F.; DAVIS, R. J.; SNYDER, B. D.:** Posterior Cortical Atrophy. *Arch. Neurol.*45: 789-793. 1988
- 012.- BERG, C.; HERTZOG, C.; HUNT. E. U.:** Age Differences In The Speed Of Mental Rotation. *Dev. Psychol.*, 18, 95-107. 1982
- 013.- BERMEJO, F.:** Epidemiología de la demencia senil en España. Situación actual y perspectivas futuras. En: E. Tolosa, F. Bermejo y F. Boller (Eds). *Demencia senil, Springer Verlag Ibérica. Barcelona; 1-15. 1991*
- 014.- BIRREN, J.E.; SCHAIE, K.W.:** Handbook Of The Psychology Of Aging. *New York: Van Nostrand Reinhold. 1977*
- 015.- BLAW, ME.:** On mirror movements. *Ann. Neurol.* 16:367. 1984.
- 016.- BLESSED, G.; TOMLINSON, B. E., ROTH, M.:** The Association Between Quantitative Measures Of Dementia And Of Senile Changes In The Cerebral Grey matter Of Aged Subjects. *Br. J. Psychiatry;* 114: 797-811. 1968
- 017.- BOTWINCK, J.; WEST, R.; STORANDT, M.:** Qualitative Vocabulary Responses And Age. *J. Gerontol.*, 30, 574-577. 1975
- 018.- BOTWINICK, J.:** *Aging And Behavior/ (2ª Ed.) New York, Springier Publishing Company. 1978*

- 019.- BOTWINICK, J.:** Aging And Behavior. A Comprehensive Integration Of Research Findings. *New York, Springier Publishing Company. 1984*
- 020.- BOTWINICK, J.; STORANDT, M.:** Memory, Related Functions And Age. *Springfield, Ill.: Charles C. Thomas. 1974*
- 021.- BOUTROS, N.; TORELLO, NW.; BURNS, EM.; WU, SS. A1D NASRALLAH, HA.:** Evoked Potentials in subjects at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Res. Jun 29.57(1). Pp.57-63.1995.*
- 022.- BOYARSKY, R. E.; EISDORFER, C.:** Forgetting In Older Persons. *J. Gerontol., 27, 254-258. 1972*
- 023.- BRIZZEE, K. R.:** Structural Correlates Of The Aging Process In The Brain. *Psychopharmacol. Bulletin, 17, 43-52. 1981*
- 024.- BROWN, W. S., MARSH, J. T.; LARUE, A.:** Exponential Electrophysiological Aging: P3 Latency. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 55, 277-285. 1983*
- 025.- BUTTERS, N.; GRANHOLM, E.; SALMON, D. P.; GRANT, I.; WOLFE, J.:** Episodic And Semantic Memory: A Comparison Of Amnesic And Demented Patients. *Clin. Exper. Neuropsychol.; 9: 479-497.1987*
- 026.- CARLSSON, A.:** Brain Neurotransmitters In Aging And Dementia: Similar Changes Across Diagnostic Dementia Groups. *Gerontol., 33, 159-167. 1987*
- 027.- CARRERAS, J.L.; PEREZ, J.M.; MONT, R.:** PET Y SPEC En La Enfermedad De Alzheimer. En A Portera (Ed). *Enfermedad de Alzheimer: Bases Moleculares, Madrid, Interamericana. 1997*

- 028.- **CERMARK, L. S.:** Amnesia as a processing deficit. *En: GOLSTEIN G, ARTER RE, Eds. Advances In Clinical Neuropsychology. New York, Plenum Press; 265-290. 1986*
- 029.- **CHANG CHUI, H.:** Dementia: A Review Emphasizing Clinicopathologic Correlation And Brain-Behavior Relationships. *Arch. Neurol.*46: 806-814. 1989
- 030- **CHARLES, G. et HANSENNE, M.:** Le potentiel lent P300. Intérêt clinique en trois pathologies mentales et neurologie: une revue. *Encephale.* May-Jun. 18(3). Pp. 225-236. 1992.
- 031.- **CHAWLUK J. B.; MESULAM, M.M.; HURTIG, H.; KUSHNER, M.; WEINTRAUB, S.:** Slowly Progressive Aphasia Without Dementia: Studies With Positron Emission Tomography. *Ann. Neurol., 19: 68-74l. 1986*
- 032.- **CHU, N. S.:** Age-Related Latency Changes In The Brain Stem Auditory Evoked Potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 62, 431-436. 1985
- 033.- **CLARKE, J.M.; LUFKIN, R.B.; ZAIDEL, E.:** Corpus Callosum Morphometry And Dichotic Listening Performance: Individual Differences In Functional Interhemispheric Inhibition? *Neuropsychologia; 31: 547-557. 1993*
- 034.- **COFFEY, C. E.; WILKINSON, W. E.; PARASHOS, I. A.; SOADY, S. A. R.; SULLIVAN, R. J.; PATTERSON, L. J.; FIGIEL, G. S.; WEBB, M. C., SPRITZER, C. E.; DJANG, W. T.:** Quantitative Cerebral Anatomy Of The Aging Human Brain: A Cross-Sectional Study Using Magnetic Resonance Imaging. *Neurol., 42, 527-536. 1992*
- 035.- **COGAN, D. G.:** Visual Disturbances With Focal Progressive Dementing Disease. *Am J.Ophthal; 100: 68-72. 1985*

- 036.- COLES, M.G.H.; SCHEFFERS, M.; FOURNIER, L.:** Where Did You Go Wrong? Errors, Partial Errors, And The Nature Of Human Information Processing. *Acta Psychol.* 90, 129-144. 1995
- 037.- COOK, N.D.:** The Brain Code: Mechanisms Of Information Transfer And The Role Of The Corpus Callosum. *Methuen: London.* 1986
- 038.- CRAICK, F. I. M.:** Age Differences In Human Memory. *En J. E. Birren Y K. W. Schaie (Eds.), Handbook Of Psychology Of Aging, 384-420, New York: Van Nostrand Reinhold.* 1977
- 039.- CRAICK, F. I. M.:** Age Differences In Recognition Memory. *Quarterly J. Exp. Psychol.*, 23, 316-323. 1971
- 040.- CRISTOFALO, V.J.:** An Overview Of The Theories Of Biological Aging. *En JE. Birren Y V.L. Bengtson (Eds). Emergent Theories Of Aging, 118-127, New York, Springer.* 1988
- 041.- CRYSTAL, M.A.; HOROUPIAN, D.S.; KATZMAN, R.; JOTKOWITZ, S.:** Biopsy-Proved Alzheimer's Disease Presenting As A Right Parietal Lobe Syndrome. *Ann. Neurol.*, 12: 186-188. 1982
- 042.- CUMMINGS, J. L.; BENSON, D. F.:** Dementia: A Clinical Approach. *Boston: Butterworths Publisher.* 1983
- 043.- CUMMINGS, J.L.:** Clinical Neuropsychiatry. *New York, Grune And Stratton.* 1985
- 044.- CUTLER N.R.; HAXBY, J.V.; DUARA, R.; Y COLS.:** Brain metabolism as measured with positron emission Tomography: serial assessment in a

- patient with familial Alzheimer's disease. *Neurology (Cleveland)*; 35: 1556-1561. 1985
- 045.- DANEK, A.; HEYE, B. and SCHROEDTER, R.:** Cortical evoked motor responses in patients with Xp22-3 linked Kallmann's syndrome in female gene carriers. *Ann.-Neurol.* 61, 299-304. 1992
- 046.- DANZINGER, W. L.; SALTHOUSE, T. A.:** Age And The Perception Of Incomplete Figures. *Exp. Aging Res.* 4, 67-80. 1978
- 047.- DAVIS, P.E.; MUMFORD, S.J.:** Cued Recall And The Nature Of The Memory Disorder In Dementia. *British Journal Of Psychiatry*, 144: 383-386. 1984
- 048.- DE RENZI, E.:** Slowly Progressive Visual Agnosia Or Apraxia Without Dementia. *Cortex*; 22: 171-180. 1986
- 049.- DE RENZI, F.; COLOMBO, A.; FAGLIONI, P.; GIBERTONI, M.:** Conjugate Gaze Paresis In Stroke Patients With Unilateral Damage, *Arch. Neurol.* 39, 482-486. 1982
- 050.- DEL SER, T.; MARTINEZ-ESPINOSA, S.:** Evaluacion Neuro-psicologica y Conductual De La Enfermedad De Alzheimer. *En A. Portera (Ed). Enfermedad De Alzheimer: Bases Moleculares, Madrid, Interamericana.* 1997
- 051.- DENENBERG, V.H.; GALL, J.S.; BERREBI, A.; YUTZEY, D.A.:** Callosal Mediation Of Cortical Inhibition In The Lateralized Rat Brain. *Brain Research*, 397, 327-332. 1986
- 052.- DENNEY, N.:** Classification Abilities In The Elderly.. *J. Gerontol.*, 29, 309-314. 1974

- 053.- DICK, J.R.P.; SNOWDEN, J.; NORTHERN, B.; GOULDING, P.J.; NEARY, D.:** Slowly Progressive Apraxia. *Behavioral Neurol*; 2: 101-114. 1989
- 054.- DRACHMAN, D; LADVITT, J.:** Memory Impairment In The Aged: Storage Versus Retrieval Deficit. *J. Exp. Psychol.*, 93, 302-308. 1972
- 055.- DRECHSLER, F.:** Quantitative Analysis Of Neurophysiological Processes Of The Aging Cns. *J. Neurol.*, 218, 197-213. 1978
- 056.- DUARA, R.; GRADY, C.; HAXBY, Y COLS.:** Positron Emission Tomography In Alzheimer's Disease. *Neurol.*, 36, 879-887. 1986
- 057.- EISDORFER, C.; COHEN, L. D.:** The Generality Of The Wais Standardization For The Aged. *J Am. Med. Assos.*, 253, 670-674. 1961
- 058.- EISDORFER, C.; WILKIE, F.:** Intellectual changes with advancing age. *En: Jarvik W. M. Eisdorfer C. Blum J. E. (Eds.)*. 1973
- 059.- EMERY, O. B.:** Language And Aging. *Exp. Aging Res.*, 11, 3-60. 1985
- 060.- ERBER, J. T.:** Remote Memory And Age: A Review. *Exp. Agings*. 1, 189-199. 1981
- 061.- ESLINGER, P. J.; BENTON, A. L.:** Visuoperceptual Performances In Aging And Dementia: Clinical And Theoretical Implications. *J. Clin. Neuropsychol.*, 5, 213-220. 1983
- 062.- EYSENCK, M. W.:** Human Memory. *Elmsford, N. Y.: Pergamon Press*. 1977
- 063.- EYSENCK, M. W.:** Age Differences In Incidental Learning. *Developmental Psychol.* 10, 936-941. 1974

- 064.- FARMER, SF.; INGRAM, AD. And STEPHENS, JA.:** Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J. Physiol. (Lond.)*, 428:467-484.1990.
- 065.- FERBET, A.; PRIORI, A.; ROTHWELL, J.C.; COLEBATCH, J.G.; ADY, B.L.; MARSDEN, C.D.:** Interhemispheric Inhibition Of The Human Motor Cortex. *J. Physiol. (Londres)*, 453: 525-546. 1992
- 066.- FLICKER, C.; BARTUS, R.; CROOK, T. H.; FERRIS S. H.:** Effects Old Aging And Dementia Upon Recent Visuospatial Memory. *Neurobiol. Aging*, 5, 275-283. 1984
- 067.- FLICKER, C.; FERRIS, S.H.; REISBERG, B.:** Mild Cognitive Impairment In The Elderly. Predictors Of Dementia. *Neurol.*, 41, 1006-1009. 1991
- 068.- FORGET, R.; BOGHEN, D.; ATTIG, E. and LAMARRE, Y.:** Electromyographic studies of congenital mirror movements. *Neurology*. 36: 1316-1322. 1986.
- 069.- FOSTER, N.L.; CHASE, T.N.; FEDIO, P.; PATRONAS, N.J.; BROOKS, R.A.; DICHIRO, G.:** Alzheimer's Disease: Focal Cortical Changes Shown By Positron Emission Tomography. *Neurol.*, 33: 961-965. 1983
- 070.- FOSTER, N.L.; CHASE, T.N.; MONSI, L.; BROOKS, R.; FEDIO, L.; PATRONAS, N.J.; DICHIRO, G.:** Cortical Abnormalities In Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*; 16:649-654. 1984
- 071.- FOX, C.:** Vocabulary Ability In Later Maturity. *J. Educational Psychol.*, 38, 482-492. 1947
- 072.- FRIEDMAN, H.:** Interrelation Of Two Types Of Immediate Memory In The Aged. *J. Psychol.*, 87, 177-181. 1974

- 073.- FRIES, J.:** Life Expectancy. *En G. L. Maddox (Ed.), The Encyclopaedia Of Aging. New York: Springier. 1987*
- 074.- GALASKO, D.; KLAUBER, M.R.; HOFSTETTER, C.R.; SALMON, D.P.; LASKER, B.; THAL, L.J.:** The Minimental State Examination In The Early Diagnosis Of Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.47: 49-52. 1991*
- 075.- GALASKO, D.; KWO-ON-YUEN, P.F.; KLAUBER,M.R.; THAL, L.J.:** Neurological Findings In Alzheimer's Disease And Normal Aging. *Arch. Neurol.47: 625-629. 1990*
- 076.- GAYLORD, S. A.; MARSH, G. R.:** Age Differences In The Speed Of A Spatial Cognitive Process. *J. Gerontol., 30, 674-678. 1975*
- 077.- GESCHWIND, N.:** The Apraxias: Neural Mechanisms Of Disorders Of Learned Movements, *Am. Scientist, 63, 188-95. 1975*
- 078.- GIL SALADIE, D.; BARRAQUER BORADS, L.I.:** Fiabilidad y Precocidad del Diagnóstico Neuropsicológico de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol. (Barcelona);18:59-66. 1990*
- 079.- GIRLING, D.M.; BERRIOS, G.E.:** Extrapiramidal Signs, Primitive Reflexes And Frontal Lobe Function In Senile Dementia Of The Alzheimer Type. *British Journal Of Psychiatry, 157, 888-893. 1990*
- 080.- GOODIN, D.S.:** Clinical Utility Of Long Latency "Cognitive" Event-Related Potentials (P3). *The Pros. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 76: 2-5. 1990*
- 081.- GOODIN, D.S.; SQUIRES, K.C.; STARR, A.:** Long Latency Event-Related Components Of The Auditory Evoked Potential In Dementia. *Brain, 101, 636-648. 1978*

- 082.- GOODIN, D.S; AMINOFF, M.J.:** The Relationship Between The Evoked Potential And Brain Events In Sensory Discrimination And Motor Response. *Brain*, 107, 241-251. 1984
- 083.- GORDON, B,; SELNES, O.A.:** Progressive Aphasia "Without Dementia": Evidence Of More Widespread Involvement. *Neurol., (Supp 1): 102.* 1984
- 084.- GORDON, E.; KRAIUHIN, C.; STANDFIELD, P.; MEAREST, R.; HOWSON, A.:** The Prediction Of Normal P300 Latency And The Diagnosis Of Dementia, *Neuropsychologia; 24, 823-830.* 1986
- 085.- GOTTLIEB, D.; ROBB, K. and DAY, B.:** Mirror movements in the alien syndrome. Case report. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. , 31, 297-300.* 1992
- 086.- GRADY, C.L.; HAXBY, J.W.; SCHLAGETER, N.L.; BERG, G.; RAPOPORT, S.I.:** Stability Of Metabolic And Neuropsychological Asymmetries In Dementia Of The Alzheimer Type. *Neurol., (Cleveland); 36: 1390-1392.* 1986
- 087.- GRIEVE, J.:** Neuropsicologia Para Terapéutas Ocupacionales, *Buenos Aires, Edit. Panamericana.* 1995
- 088.- GUNDERSON, C.H. and SOLITERA, G.B.:** Mirror movements in patients with the Klippel-Feil syndrome: neuropathologic observations. *Archives of Neurology.* 18,675-679. 1968
- 089.- GUTTMANN, E.; MACLAY, W.S. and STOKES, A.B.:** Persistent mirror-movements as a heredofamilial disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.; 2, 13-24.* 1939
- 090.- HAERER, A.F. and CURRIER, R.D.:** Mirror movements. *Neurology; 17, 91-94.* 1966

- 091.- HARKINS, S. W.; CHAPMAN, C. R.; EISDORFER, C.: Memory Loss Ans. Response Bias In Senescence. *J. Gerontol.*, 34, 107-108. 1979
- 092.- HARWOOD, E.; NAYLOR, G. F. K.: Changes In The Constitution Of The Wais Intelligence Pattern With Advancing Age.. *Aust. J. Psychol.*, 23, 297-303. 1971
- 093.- HATERY, Y.; MEYER, J.S. and WHEELER, A.H.: Neuroanatomical and Neurophysiological explanations for mirror movement in Klippel-Feil syndrome derived from Rcbf studies. World Congree of Neurology. Kyoto, 386. 1981
- 094.- HAXBY, J.V.; GRADY, C.L.; DUARA, R.; SCHLAGETER, N.; BERG, G.; RAPAPORT, S.I.: Neocortical Metabolic Abnormalities Precede Nonmemory Cognitive Defects In Early Alzheimer's Type Dementia. *Arch. Neurol.* 43:882-885. 1986
- 095.- HEILMAN, K.M.; BOWERS, D.; WATSON, R.T.; GREER, M.: Reaction Times In Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 33, 139-140. 1976
- 096.- HELLIGE, J.B.: Hemispheric asymmetry: what's right and what's left. *Harvard University Press: Cambridge.* 1993
- 097.- HENDERSON, G.; TOMLINSON, B.E.; GIBSON, P. H.: Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analyzing computer. *J. Neurological Sciences*, 46, 113-136. 1980
- 098.- HENDERSON, V.W; MACK, W.; WHITE; WILLIAMS, B.: Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 46: 391-394. 1980

- 099.- HOLT, LE.; RAINE, A.; PA, G.; SCHNEIDER, LS.; HENDERSON, UW. and POLLOCK, VE.:** P300 topography in Alzheimer disease. *Psychophysiology*. May. 32(3). pp. 257-265. 1995.
- 100.- HULICKA, I. M.; WEISS, R.L.:** Age differences in retention as a function of learning. *Journal Of Consulting Psychol.*, 4, 338-342. 1965
- 101.- HULTSH, D. F.:** Adult age differences in free classification and free recall. *Developmental Psychol.*, 4, 338-342. 1971
- 102.- HULTSH, D. F.:** Adult age differences in retrieval: trace-dependent and cue-dependent forgetting. *Developmental Psychol.*, 1, 197-201. 1975
- 103.- IKEDA, A.:** Movement-related potentials associated with bilateral simultaneous and unilateral movements recorded from human supplementary motor area. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, Nov, 323-334. 1995
- 104.- INNOCENTI, G.M.:** General Organization Of Callosal Connections In The Cerebral Cortex. *En Jones, E.G. And Peters, A. (Eds), Cerebral Cortex. 5th Ed, 291-353. Plenum Press: New York. 1986*
- 105.- IRAGUI, V.; KUTAS, M. and SALMON, DP.:** Event-related potentials during semantic categorization in normal aging and senile dementia of the Alzheimer's type. *Electroencephalography.. Clin. Neurophysiol. Sep. 100(5).* Pp. 392-406. 1996.
- 106.- ITOH, M.; HATAZAWA, J.; MIYAZAWA, H.; MATSUI, H.; MEGURO, K.; YANAI, K.; KUBOTA, K.; WATANUKI, S.; IDO, T.; MATSUZAWA, T.:** Stability Of Cerebral Blood Flow And Oxygen Metabolism During Normal Aging. *Gerontol.*, 36, 43-48. 1990

- 107.- JAGUST, W.J.; FRIEDLAND, R.P.; BUDINGER, T.F.; KOSS, E.; OBER, B.: Longitudinal Studies Of Regional Cerebral Metabolism In Alzheimer's Disease. *Neurol.*, 38, 909-912. 1988
- 108.- JERNIGAN, T. L.; ARCHIBALD, S. L.; BERHOW, M. T.; SOWELL, E. R.; FOSTER, D. S.; HESSELINK, J. R.: Cerebral Structure On Mri, Part I: Localization Of Age-Related Changes. *Biological Psychiatry*, 29, 55-67. 1991
- 109.- JOACHIM, C.L.; MORRIS, J.H.; PHIL, B.C.H; SELKOE, D.J.: Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease: Autopsy Results In 150 Cases. *Ann. Neurol.*, 24:50-56. 1988
- 110.- KATZ, S.; FORD, A.B.; MOSKOVITZ, W.; JACKSON, B.A.: Studies Of Illness In The Aged. The Index Of ADL: A Standardized Measure Of Biological And Psychosocial Function. *Jama*, 185: 914. 1963
- 111.- KATZMAN, R.: Annual, Neurology Of Aging, Washington Dc: *Am. Academy Of Neurology*, April 26. 1982
- 112.- KATZMAN, R.; TERRY, R.: Normal Aging Of The Nervous System. *En: R. Katzman Y R. Terry (Eds.), The Neurology Of Aging, 15-50, Philadelphia: F. A. Davis. 1983*
- 113.- KATZMAN, R.; TERRY, R.; DE TERESA, R, Y COLS.: Clinical, Pathological, And Neurochemical Changes In Dementia: A Subgroup With Preserved Mental Status And Numerous Neocortical Plaques. *Ann. Neurol.*, 23:138-144. 1988
- 114.- KAUSLER, D. H.: Experimental Psychology And Human Aging. *New York: John Wiley And Sons, 567-635. 1982*

- 115.- **KEELE, S.W.:** Movement Control In Skilled Motor Performance, *Psychological Bulletin*, 70, 387-403. 1968
- 116.- **KELLY-BALLWEBER, D.; DOBIE, R. A.:** Binaural Interaction Matured Behaviorally And Electrophysiologically In Young And Old Adults. *Audiology*, 23, 181-194. 1984
- 117.- **KEMPER, T.:** Neuroanatomical And Neuropathological Changes In Normal Aging And In Dementia. En *ML. Albert (Ed.), Clinical Neurology Of Aging*, 9-52, New York: Oxford University Press. 1984
- 118.- **KIMURA, D.; ARCHIBALD, Y.:** Motor Functions Of The Left Hemisphere. *Brain*, 93, 769-774. 1974
- 119.- **KINSBOURNE, M; WOOD.:** Short-Term Memory Processes And The Amnesic Syndrome. En: *DEUTSCH D, Ed. Short-Term Memory*. New York, Academic Press; 258-293. 1975
- 120.- **KIRSHNER, H.S.; WEBB, W.G.; KELLY, M.P.; Y COLS.:** Language Disturbance: An Initial Symptom Of Cortical Degeneration And Dementia. *Arch. Neurol.* 41: 491-496. 1984
- 121.- **KIRSHNER, H.S.; TANDRIAG, O.; THURMAN, L.; WHETSELL, W.O.:** Progressive Aphasia In Dementia: Two Cases Of Focal Spongiform Degeneration. *Ann Neurol*; 22: 527-532. 1987
- 122.- **KLAPP, S.T.:** Feedback Versus Motor Programming In The Control Of Aimed Movements. *Journal Of Experimental Psychology, Human Perception And Performance*, 1, 147-153. 1975
- 123.- **KLORMAN, R.; THOMPSON, L. W.; ELLINGSON, R. J.:** Event Related Brain Potentials Across The Life Span. En: *E. Callaway, P. Tueting And S.*

H. Koslow (Eds.), *Event-Related Brain Potentials In Man*, 511-570, New York: Academic Press. 1978

- 124.- KOKMAN, E.; SMITH, G.E.; PETERSON, R.C.; TANGALOS, E.; IUNIK, R.C.:** The Short Tests Of Mental Status. Correlation's With Standardized Psychometric Testing. *Arch. Neurol.*48: 725-728. 1991
- 125.- KUHL, D.E.:** Determination Of Cerebral Metabolic Patterns In Dementia Using Positron Emission Tomography. *En: SCHEIBEL AB; WESCHLER AF. BRAZIER M. Eds. The Biological Substrates Of Alzheimer's Disease. Orlando, Academic Press; 21-32. 1986*
- 126.- LAFFEY, P. A.; PEYSTER, R. G.; NATHAN, R.; HASKIN, M. E.; MCGINLEY, J. A.:** Computed Tomography And Aging: Results In A Normal Elderly Population. *Neuroradiology*, 26, 273-278. 1984
- 127.- LAURENCE, M. W.:** Memory Loss With Age: A Test Of Two Strategies For Its Retardation. *Psychonomic Science*, 9, 209-210. 1967
- 128.- LEENDERS, K. L.; PERANI, D.; LAMMERTSMA, A. A.; HADTHER, J. D.; BUCKINGHAM, P.; HADLY, M. J. R.; GIBBS, J. M.; WISE, R. J. S.; HATAZAWA, J.; HEROLD, S.; BADNEY, R. P.; BROOKS, D. J.; SPINKS, T.; RHODES, C.; FRACKOWIAK, R. S. J.; JONES, T.:** Cerebral Blood Flow, Blood Volume And Oxygen Utilization. Normal Values And Effect Of Age. *Brain*, 113, 27-47. 1990
- 129.- LEWIS, D.A.; CAMPBELL, M.J.; TERRY, R.D.; MORRISON, J.H.:** Laminar And Regional Distributions Of Neurofibrillary Tangles And Neuritic Plaques In Alzheimer's Disease: A Quantitative Study Of Visual And Auditory Cortices. *J. Neurosci.*, 7: 1799-1808. 1987

- 130.- LHERMITTE, F.; PILLON, B.; SERADRU, M.: Human Autonomy And The Frontal Lobes. *Ann. Neurol.*, 19: 326-334. 1986
- 131.- LIEDERMAN, J.: Interhemispheric Interference During Word Naming. *Int. Neurosci.*, 30: 43-56. 1986
- 132.- LIU, L.; GAUTHIER, L.; GAUTHIER, G.: Spatial Disorientation In Persons With Early Alzheimer's Disease. *Can J Neurol Sci*; 2: 245. 1989
- 133.- LOBO, A.; EZQUERRA, V.: El Mini-Examen Cognoscitivo: Un Test Sencillo y Práctico para detectar Alteraciones Intelectivas en pacientes Médicos. *Actas Lu-Esp. Psiquiat. Psicol. Med.*, 3: 189-202. 1979
- 134.- LURIA, A.R.: The Working Brain. *Harmondsworth Penguin Ed.*, 1973
- 135.- MACK, J. L.; CARLSON, N. J.: Conceptual Deficits And Aging: The Category Test. *Percept. Motor Skills*, 46, 123-128. 1978
- 136.- MARTIN, A. J.; FRISTON, K. J.; COLEBATCH, J. G.; FRACKOWIAK, R. S. J.: Decreases In Regional Blood Flow With Normal Aging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11, 684-689. 1991
- 137.- MATEJCEK, M.: Ergot Compounds And Brain Function: Neuroendocrine And Neuropsychiatric Aspects. (Pags. 339-348) *New York, Raven Press.* 1980
- 138.- MATSUMURA, M.; SAWAGUCHI, T.; KUBOTA, K.: Gabaergic Inhibition Of Neuronal Activity In The Primate Motor And Premotor Cortex During Voluntary Movement. *J. Neurophysiol.*, 68: 692-697. 1992
- 139.- MAUGUIERE, F. et FISCHER, C.: Les potentiels évoqués en Neurologie.

Editions Techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Neurologie, 17031 B10,4. 26 p. 1990.

- 140.- MAYEUX, R.; STERN, Y.; SPANTON, S.:** Heterogeneity In Dementia Of The Alzheimer Type: Evidence For Subgroups. *Neurol.*, 35: 453-461. 1985
- 141.- McKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRINCE, D.; STADLAN, E. M.:** Clinical Diagnosis Of Alzheimer's Disease : Report Of The NINCDS-ADRAD Work Group Under The Auspices Of Department Of Health And Human Services Task Force On Alzheimer's Disease. *Neurol.*, 4, 939-944. 1984
- 142.- MERVIS, R.:** Structural Alterations In Neurones Of Aged Canine Neocortex: A Golgi Study. *Expl. Neurol.*, 62, 417-432. 1978
- 143.-MESULAM, M.M.:** Slowly Progressive Aphasia Without Generalized Dementia. *Ann Neurol*; 11: 592-598. 1982
- 144.-MEYER, B.U.; RRICHT, S.; GRIFIN VON EINSIEDEL, H.; KRUGGEL, F.; WEINDL, A.:** Inhibitory And Excitatory Interhemispheric Transfers Between Motor Cortical Areas In Normal Humans And Patients With Abnormalities Of The Corpus Callosum. *Brain*, 118, 429-440. 1995
- 145.-MIYAUCHI, H.; HAGIMOTO, M. and ISHII.:** Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurologica Escandinava*. 89. pp. 56-64. 1994.
- 146.- MORRIS J.C.; MCKEEL, D.W.; FULLING, K.; TORAK, R.M.; BERG, L.:** Validation Of Clinical Diagnostic Criteria For Alzheimer's. *Ann. Neurol.*, 24:17-22. 1988

- 147.- **MORRIS J.C.; MCKEEL, D.W.; STORANDT, M.; Y COLS.:** Very Mild Alzheimer's Disease: Informant-Based Clinical, Psychometric, And Pathological Distinction From Normal Aging. *Neurol.*, 41, 469-478. 1991
- 148.- **MORRIS, J.C.; FULLING, K.:** Early Alzheimer's Disease. Diagnostic Considerations. *Arch. Neurol.*45:345-349. 1988
- 149.- **MOUNTCLASTLE, V.B.; LYNCH, J.C.; GEORGOPOULOS, A.; SAKATA, H; ACUNA, C.:** Posterior Parietal Association Cortex Of The Monkey: A Command Functions For Operations Within Extrapersonal Space. *J. Neurophysiol.*, 38, 871-908. 1975
- 150.- **NASS, R.:** Mirror movements asymetries in congenital hemiparesis; the inhibition hypothesis revisted. *Neurology.* 35: 1059-1062. 1985.
- 151.- **NEARY, D.; SNOWDEN, J.S.; NOTHEN, B.; GOULDING, P.:** Dementia Of Frontal Lobe Types. *J. Neurol. Nsurg. Psychiat.*; 51: 353-361. 1988
- 152.- **NEBES, R.D.; MARTIN, D.C.; HORN, L.C.:** Sparing Of Semantic Memory In Alzheimer's Disease. *Journal Of Abnormal Psychology*; 93: 321-330. 1984
- 153.- **NEHRKE, M. F.; SUTTERER, J. R.:** The Effects Of Overstraining On Mediatlional Processes In Elderly Males. *Exp. Aging Res.*, 4, 207-221. 1978
- 154.- **NISSEN, M.J.; CORKIN, S.; BUONANNO, F.; GROWDON, J.H.; WRAY, S.H.; BAUER, J.:** Spatial vision in Alzheimer's disease. General findings and a case report. *Arch. Neurol.*42: 667-671. 1985
- 155.- **NORSTRAND, I. F.:** Neurobiology Old Aging. *IN. Y. State J. Med.*, 81, 956-964. 1981

- 156.- NORTH, A. J.; ULATOWSKA, H. K.; MACALUSO-HAYNES, S.; BELL, H.:** Discourse Performance In Older Adults. *International Journal Of Aging And Human Development*, 23, 267-283. 1986
- 157.- OBLER L. K.:** Narrative Discourse Style In The Elderly. *En Obler L. K., Albert M. L. (Eds.), Language Functions And Brain Organization*, 267-282, New York: Academic Press. 1980
- 158.- OBRIST, W. D.:** Problems Of Aging. *En C. M. Gaitz (Ed.), Handbook Of Electroencephalography And Clinical Neuropsychology*, 117-133, New York: Plenum. 1976
- 159.- OFFENBACH, S. I.:** A Developmental Study Of Hypothesis Testing And Cue Selection Strategies. *Dev. Psychol.*, 10, 484- 490. 1974
- 160.- OLDFIELD, R.L.:** The Assessment And Analysis Of Handedness. *The Edinburg Inventory. Neuropsychologia*, 9, 97-113. 1971
- 161.- O'MAHONY, D.; ROWAN, M; FEELY, J.; O'NEILL, D; WALSH, J.B. and COAKLEY, D.:** Parkinson's dementia and Alzheimer's dementia an evoked potential comparison. *Gerontology*. 39(4), 228-240. 1993
- 162.- O'MAHONY, D.; COFFEY, J.; MURPHY, J,; O'HARE, N.; HAMILTON, D.; ROWAN, M.; FREYNE, P.; WALSH, JB. and COAKLEY, D.:** Event-related potential prolongation in Alzheimer's disease signifies frontal lobe impairment evidence from SPECT imaging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci.* May. 51(3). pp. 102-107. 1996
- 163.- ONOFRJ, M.; GAMBI, D.; DEL RE, ML.; FULGENTE, T.; BAZZANO, S.; COLAMARTINO, P. and MALATESTA, G.:** Mappinig of event-related potentials to auditory and visual odd-ball paradigms in patients affected by different forms of dementia. *Eur. Neurol.* 31(4), 259-269. 1991

- 164.- ORTIZ, T., PEREZ SERRANO, JM, FERNANDEZ, A.; RIBERA, J.M.:** Respuesta Electromiografica Contralateral Asociada al Movimiento Voluntario de la Mano en Sujetos Ancianos con Perdida de Memoria, *Rev. Esp. de Geriatria y Gerontologia*, 31, 2, 63-68. 1996
- 165.- ORTIZ, T.; ALVAREZ, J.; SALDAÑA, C.; FERNANDEZ, A.:** Bateria De Evaluacion Neuropsicologica, *Fis, Madrid*. 1993
- 166.- ORTIZ, T.; GOODIN, D.S.; AMINOFF, M.J.:** Neural Processing In A Three-Choice Reaction Time Task: A Study Using Cerebral Evoked-Potentials And Single-Trial Analysis In Normal Humans. *J. Neurophysiol.*, 69: 1499-1512. 1993
- 167.- ORTIZ, T.; FERNANDEZ, A.; GARCIA DE LEON, M.; OLIVEROS, JC.; PEREZ-SERRANO, JM. Y JIMENEZ. F.:** Movimientos asociados en la enfermedad de Alzheimer: ¿un signo precoz?. *Arch. Neurobiol.* 57:117-123-6. 1994.
- 168.- PALACIOS, J.; MARCHESI, A.:** Inteligencia y Memoria en el proceso de envejecimiento. *En: M. Carretero, J. Palacios Y A. Marchesi (Comp.), Psicología Evolutiva 3. Adolescencia, Madurez Y Senectud*, 259-287, *Madrid: Alianza*. 1985
- 169.- PATTERSON, JV.; MICHALEWSKY, JH. and STARR, A.:** Latency variability of the components of auditory event related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer type dementia and depression. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 71:450-460. 1988
- 170.- PENA CASANOVA J.:** Programa Integrado De Exploración Neuropsicológica Computerizada. PIENC. *Barcelona 86 (Tesis) Pamplona, Universidad de Navarra*. 1986

- 171.- PEÑA CASANOVA, J.; BAGARIA SOLA, M.; JARNE ESPARCIA, A.: Bases Neuropatológicas y Fisiopatológicas de la Memoria. *En: TOLOSA E Y ALOM J. Enfermedad De Alzheimer. Barcelona. Ediciones Doyma. 1991*
- 172.- PERLMUTTER, M.: What Is Memory Aging The Aging Of ? *Developmental Psychol., 14, 330-345. 1978*
- 173.- PETKOV, D. V.; PETKOV, V. V.; STANCHEVA, S. L.: Age-Related Changes In Brain Neurotransmission. *Gerontol., 34, 14-21. 1988*
- 174.- PFEFFERBAUM, A.; WENEGRAT, B. G.; FORD, J. M.; ROTH, W. T.; KOPELL, B. S.: Clinical Application Of The P3 Component Of Event-Related Potentials. II. Dementia, Depression And Schizophrenia. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 59, 104-124. 1984*
- 175.- PICTON, T. W.; STUSS, D. T.; CHAMPAGNE, S. C.; NELSON, R. F.: The Effects Of Age On Human Event-Related Potentials. *Psychophysiology, 21, 312-325. 1984*
- 176.- POIZNER, H. and KRITCHVSKY, M.: Three-dimensional trajectory analysis of congenital mirror movements in a single subject. *Precept. Mot. Skills. 73:447-466. 1991*
- 177.- POLICH, J.: P300 in clinical applications; Meaning, Method and Measurement. *En Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. 3ª edición. De E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva. pp. 1005-1018. 1993.*
- 178.- POLICH, J.; HOWARD, L.; STARR, A.: Effects Of Age On The P300 Component Of The Event-Related Potential From Auditory Stimuli: Padk Definition, Variation And Measurement. *J. Gerontol., 40, 721- 726. 1985*

- 179.- PORTERA, A.; BERMEJO, F.:** Expresion Clinica de la Enfermedad de Alzheimer. *En: A Portera (Ed). Enfermedad De Alzheimer: Bases Moleculares. Madrid, Interamericana. 1997*
- 180.- RALF IHL; DIERKS, Th; and MARTIN, EM.:** Topography of the maximum of the amplitude of EEG frequency bands of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry. 39: 319-325. 1996*
- 181.- REESE, H. W.; RODEHADVER, D.:** Problem Solving And Complex Decision Making. *En: Birren J. E. Schaie K. W. (Eds.). Handbook Of The Psychology Of Aging (2nd Edition). New York: Van Nostrand Reinhold, 474-499. 1985*
- 182.- REGLI, F.; FILLIPO, G. and WIESENDANGER, M.:** Hereditary mirror movements. *Arch. Neurol.; 16: 620-623. 1967*
- 183.- REISBERG, B.; FERRIS, S.H.; DE LEON, M.J.; CROOK, T.:** The Global Deterioration Scale For Assessment Of Primary Degenerative Dementia. *Am. J. Psychiatry; 139:1136-1139. 1982*
- 184.- REISBERG, B.; FERRIS, S.; FRANSSSEN, E.:** An Ordinal Functional Assessment Tool For Alzheimer's Type Dementia. *Hospital And Community Psychiatry; 36: 593-595. 1985*
- 185.- REMOND, A. and BOUHOURS, P.:** Memory, attention and evoked potentials during aging and in Alzheimer senile dementia. *Neurophysiol. Clin. Apr. 18(2). pp. 153-160. 1988.*
- 186.- RIDDING, M; INZELBERGER, R.; ROTHWELL, JC.:** Changes In Excitability Of Motor Cortical Circuitry In Patients With Parkinson's Disease. *Ann. Neurol., 37, 2, 181-188. 1995*

- 187.- RIGAL, P.; PAOLETTI, R.; PORTMANN, M.: Motricidad Aproximación Psicofisiológica. Quebec, Les Presses De L'université. 1979
- 188.- ROGERS, C. J.; KEYES, B. J.; FULLER, B. J.: Solution Shift Performance In The Elderly. *J. Gerontol.*, 31, 670-675. 1976
- 189.- ROGERS, D.J.; BROGAN, D., MIRRA, S.S.: The Nucleus Basalis De Meynert In Neurological Disease: A Quantitative Morphological Study. *Ann. Neurol.*, 17:163-170. 1985
- 190.- RON, M.A.; TOONE, B.K.; GARRALAD, M.E.; LISHMAN, W.A.: Diagnostic Accuracy In Presenile Dementia. *Br. J. Psychiatry*; 143:161-168. 1979
- 191.- ROTHWELL, J.C.; COLEBATCH, J.; BRITTON, T.C.; PRIORI, A.; THOMPSON, P.D.; ADY, B.L.: Physiological Studies In A Patient With Mirror Movements And Agenesis Of The Corpus Callosum. *J. Physiol. (Londres)*, 438: 34p. 1991
- 192.- RUBIN, E.H.; MORRIS, J.C.; GRANT, E.A.; VENDERNA, T.: Very Mild Senile Dementia Of The Alzheimer Type.I. Clinical Assessment. *Arch. Neurol.*46: 379-382. 1989
- 193.- SADUN, A.A.; BORCHERT, M.; DEVITA, E.; HINTON, D.R.; BASSI CJ.: Assessment Of Visual Impairment In Patients With Alzheimer's Disease. *Am J.Ophthal*; 104: 113-120. 1987
- 194.- SANDERS, R. E.; MURPHY, M. D.; SCMITT, F. A.; WALSH, K. K.: Age Differences In Free Recall Rehadrsal Strategies. *J. Gerontol.*, 35, 550-558. 1980

- 195.- SASLTHOUSE, T. A.; PRILL, K. A.: Inferences About Age Impairments In Inferential Reasoning. *Psychol. Aging*, 2, 43-51. 1987
- 196.- SAXTON, J.A.; KEEFE, N.C.; RATCLIFF, G.G.; BOLLER, F.: Different Presentations Of Early Dementia's. En: WYRTMAN RJ, CORKIN SH, GROWDON JH. *Alzheimer's Disease: Advances In Basic Research And Therapies. Proceedings Of The Third Meeting Of The International Study Group On The Treatment Of Memory Disorders Associated With Aging. Zurich, Switzerland. 1984*
- 197.- SCHEIBEL, A. B.: The Hippocampus: Organizational Patterns In Health And Senescence. *Mech. Aging Dev.*, 9. 89-102. 1979
- 198.- SCHEIBEL, M. E.; SCHEIBEL, A. B.: Structural Changes In The Aging Brain. En: H. Brody, D. Harman Y J. M. Ordy (Eds.), *Clinical, Morphologic And Neurochemical Aspects In The Aging Central Nervous System (Pp. 11-37). New York: Raven Press. 1975*
- 199.- SCHONFIELD, D.; ROBERTSON, B. A.: Memory Storage And Aging. *Canadian Journal Of Psychology*, 20, 228-236. 1966
- 200.- SCHOTT, G.D. and WYKE, M.A.: Congenital mirror movements. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 44:586-599. 1981
- 201.- SHADRER, D. E; DUSTMAN, R. E.: The Pattern Reversal Evoked Potential: The Need For Laboratory Norms. *Am. J. EEG Technol.*, 20, 185-200. 1980
- 202.- SHALLICE, T.: Specific Impairment's Of Planning. *Philosophical Transactions Of The Royal Society Of London*; 298: 99-109. 1982

- 203.- SHALTHOUSE, T.A.:** Age And Memory: Strategies For Localizing The Loss. *En: LW. Poon, J.L. Fozard, L.S. Cermak, D. Arenberg Y L.W. Thompson (Eds), New Directions In Memory And Aging: Proceedings Of The George A. Talland Memorial Conference, Hillsadle, N.J., Lawrence Erlbaum Association, 47-65. 1980*
- 204.- SHAW, N. A.:** Changes In The Cortical Components Of The Visual Evoked Potential With Age In Man. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 62, 771-778. 1984*
- 205.- SHERIDAN, M.R.:** Response Programming , Response Production, And Fractionated Reaction Time. *Psychological Resadrch,46, 33-47. 1984*
- 206.- SHIBASAKI, H.; NAGAE, K.:** Mirror Movement: Application Of Movement-Related Cortical Potentials. *Ann. Neurol., 15, 299-302. 1984*
- 207.- SMITH, A. D.:** Age Differences In Encoding, Storage, And Retrieval. *En: LW. Poon, J. L. Fozard, L. Cermak, D. Arenberg Y L. Thompson (Eds.), New Directions In Memory And Aging: Proceedings Of The George A. Talland Memorial Conference, 23-45, Hillsadle, N. J.: Lawrence Erlbaum Association. 1981*
- 208.- SMITH, A. D.:** The Interaction Between Age And List Length In Free Recall. *J. Gerontol., 34, 381-387. 1979*
- 209.- SMITH, A. D.:** Adult Age Differences In Cued Recall. *Developmental Psychol., 13, 326-331. 1977*
- 210.- SMITH, A. D.:** Partial Learning And Recognition Memory In The Aged. *International Journal Of Aging And Human Development, 6, 359-365. 1975*
- 211.- SMITH, D. B. D., THOMPSON, L. W.; MICHALEWSKI, H. J.:** Averaged Evoked Potential Research In Adult Aging Status And Prospects. *En: LW.*

Poon (Ed.), Aging In The 1980s, 135-151, Washington, D. C.: American Psychological Association. 1980

- 212.- STORANDT, M.; HILL, R.D.:** Very Mild Senile Dementia Of The Alzheimer Type.II. Psychometric Test Performance. *Arch. Neurol.*46: 383-386 1989/
- 213.- SWANWICK, GR.; ROWAN, M.; COEN, RF.; O'MAHONY, D.; LEE, H.; LAWLOR, BA.; WALSH, JB. and COAKLEY, D.:** Clinical applications of electrophysiological markers in the differential, diagnosis of deppresion and very mild Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* Jan. 60(1). pp. 82-86. 1996.
- 214.- SZELIES, B.; MIELKE, R.; GROND, M. and HEISS, WD.:** Alzheimer disease: relationships to dementia severity and glucose metabolism. *J. Neurol. Sci.* May. 130(1). pp. 70-81. 1995.
- 215.- TACHIBANA, H.; KAWABATA, K.; TAKEDA, D and SUGITA, M.:**Multimodal evoked potentials in Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *Int. J. Neurosci.* Mar-Apr. 659(1-4). pp, 197-206. 1993
- 216.- TACHIBANA, H.; TAKEDA, M.; OKUDA, B.; KAWABATA, K.; NISHIMURA, H.; KODAMA, N.; IWAMOTO, Y. and SUGITA, M.:**Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease and Binswanger's disease.*J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* Jan. 9(1). pp. 7-12. 1996.
- 217.- TACHIBANA, H.; TAKEDA, M.; KAWABATA, K., NISHIMURA, H.; KODAMA, N.; IWAMOTO, Y and SUGITA, M.:** Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* Jan. 9(1). pp. 7-16-2. 1996
- 218.- TAKEDA, M.; TACHIBANA, H. and SUGITA, M.:** Multimodal evoked potentials in patients with dementia (abstract). *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* Dec. 30(12). pp. 1058-1067. 1993.

- 219.- TAYLOR, J.L.; FOGEL, W.; ADY, B.L.; ROTHWELL, J.C.: Ipsilateral Cortical Stimulation Inhibited The Long-Latency Response To Stretch In The Long Finger Flexors In Humans. *J. Physiol.*, 488: 821-831. 1995
- 220.- TERRY, R. D.; DETERESA, R.; HANSEN, L. A.: Neocortical Cell Counts In Normal Human Adult Aging. *Ann. Neurol.*, 21, 530-539. 1987
- 221.- THALER, M.: Relationships Among Weschsler, Wigl, Roscharch, EEG Findings, And Abstract-Concrete Behaviour In A Group Of Normal Aged Subjects. *J. Gerontol.*, 11, 404-409. 1956
- 222.- TIERNEY, M.C.; SZALAI, J.P.; SNOW, W.G.; FISHER, R.H.; NORESA.; NADON, G.; DUNN, E.; ST. GEORGE-HYSLOP, P.H.: Prediction Of Probable Alzheimer's Disease In Memory-Impaired Patients: A Prospective Longitudinal Study. *Neurol.*, 46, 149-154. 1996
- 223.- TILL, R. E.; WALSH, D. A.: Encoding And Retrieval Factors In Adult Memory For Implication Sentences. *J. Verbal Ladrn. Verbal Behav.*, 19, 1-16. 1980
- 224.- TODOR, J.-I. and LAZARUS, J.C.: Exertion level and the intensity of associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 28: 205-212. 1986
- 224.- TODOR, J. and LAZARUS, J.: Inhibitory influences on the emergence of motor competence in childhood. En: L.D. Zaichowsky y C.Z.Fuchs (Eds). *Psychology of Motor Behavior: Development. Control, Learning and Performance*. Ithaca, NY: Movement. 1985
- 225.- TOMLINSON, R.E.; IRVING, D.; BLESSED, G.: Cell Loss In The Locus Coeruleus In Senile Dementia Of Alzheimer Type. *J. Neurol. Sci.*; 49:419-428. 1981

- 226.- TORRES, F.; FAORO, A.; LOEWENSON, R.; JOHNSON, E.: The Electroencephalogram Of Elderly Subjects Revisited. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 56, 391-398. 1983
- 227.- TOUOKKO, H.; CROCKETT, D.: Cued Recall And Memory Disorders In Dementia. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*;11: 278-294. 1989
- 228.- VIAÑO, J. ;GARCIA SEGURA, J.M.: Resonancia Magnetica en la Enfermedad de Alzheimer. En: A Portera (Ed). *Enfermedad De Alzheimer: Bases Moleculares, Madrid, Interamericana. 1997*
- 229.- WALSHE, F.M.R.: On certain tonic or postural reflexes in hemiplegia with special reference to the so-called 'associated movements'. *Brain*. 46: 1-37. 1923
- 230.- WARRINGTON, E.K.; WEISKRANTZ, L.: Amnesia: A Disconnection Syndrome?. *Neuropsychologia*; 20: 233-248. 1982
- 231.- WECHSLER, D.: The Measurement And Appraisal Of adult Intelligence. *Baltimore, Williams And Wikins. (4ª Ed.). 1958*
- 232.- WELFORD, A. T.: Aging And Human Skill. *Londo Oxford University Press. 1958*
- 233.- WETHERICK, N. E.: Changing An Established Concept: A Comparison Of The Ability Of Young, Middle-Aged And Old Subjects. *Gerontologia*, 11, 82-95. 1965
- 234.- WICKELGREN, W.: Speed Accuracy Trade-Off And Information Processing Dynamics. *Acta Psychological*, 41, 67-85. 1977

- 235.- WITTE, K. L.:** Optional Shift Behaviour In Children And Young And Elderly Adults. *Psychonomic Science*, 25, 239-330. 1971
- 236.- WOODRUFF, D.; BIRREN, J.:** Aging: Scientific Perspectives And Social Issues. *Monterey, C. A., Brooks*. 1983
- 237.- WOODS, B.T. and TEUBER, H.L.:** Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology*. 28:1152-1158. 1978
- 238.- WOLFF, H.; GUNNOE, E. and COHEN, C.:** Associated movements as a measure of developmental age. *Develop. Med. Child Neurol.*, 25: 417-429. 1983.
- 239.- WRIGHT, R. E.:** Aging, Divided Attention, And Processing Capacity. *J. Gerontol.*, 21, 505-509. 1981
- 240.- YAKOLEV, P.I; LECOURE, A.R.:** The Myelogenic Cycles Of Regional Maturation Of The Brain. *En: Minkowsky, A. (Ed.), Regional Development Of The Brain In Early Life*, 120-141. *Blackwell, Oxford*. 1967
- 241.- YAMAUCHI, H., FUKUYAMA, H., HARADA, K., NABATANE, H., OGAWA, M., OUCHI, Y., KIMURA, J.; KONISHI, J.:** Callosal Atrophy Parallels Decreased Cortical Oxygen Metabolism And Neuropsychological Impairment In Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.*50: 1070-1074. 1992
- 242.- YOKOYAMA, Y.; NAKASHIMA, K.; SHIMOYAMA, R.; URAKAMI, K. and TAKAHASHI, K.:** Distribution of event-related potentials in patients with dementia. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 35(7) 431-437. 1995 (Nov.)
- 243.- ZAIDEL, E.; CLARKE, J.M.; SUYENOBU, B.:** Hemispheric Independence: A Paradigm Case For Cognitive Neuroscience//*In Scheibel, A.B. And*

Wechsler, A.F. (Eds), *Neurobiology Of Higher Cognitive Function*, 297-356.
Guildford: New York. 1990

- 244.- ZAPPOLI, R.; VERSARI, A.; PAGANINI, M.; ARNETOLI, G.; MUSCAS, G.C.; GANGEMI, PF.; ARNEODO MG.; POGGIOLINI, D.; ZAPPOLI, F. and BATTAGLIA, A.:** Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Ital. J. Neurol. Sci.* 16(6): 341-376. 1995 Sep.

