



## REVISIÓN

## Actividad espontánea electroencefalográfica y magnetoencefalográfica como marcador de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve

Alberto Fernández<sup>a,b,\*</sup>, Pedro Gil Gregorio<sup>c</sup> y Fernando Maestú<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM), Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Psicología Básica II (procesos cognitivos), Facultad de Psicología, UCM, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2011

Aceptado el 29 de junio de 2011

On-line el 17 de noviembre de 2011

## Palabras clave:

MEG

EEG

Enfermedad de Alzheimer

Deterioro Cognitivo Leve

## Keywords:

MEG

EEG

Alzheimer's disease

Mild Cognitive impairment

## RESUMEN

La vinculación entre el electroencefalograma (EEG) y el estudio del deterioro cognitivo se inicia desde los primeros pasos de esta técnica. La incorporación del magnetoencefalograma (MEG) ha permitido el desarrollo de nuevas líneas de investigación con una potencial aplicabilidad clínica de primera magnitud. Ambas técnicas presentan una serie de ventajas como la detección directa de la actividad neuronal. Además, las variaciones espectrales EEG-MEG en la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL) están ligadas a procesos fisiológicos esenciales como la desconexión neuronal o el déficit de ciertos neurotransmisores. Estas variaciones espectrales se caracterizan básicamente por un enlentecimiento del trazado cuando se registra actividad espontánea, con un aumento de la potencia en bandas de baja frecuencia (delta y theta) y una disminución en las bandas de alta frecuencia (alfa, beta, gamma). El análisis espectral arroja resultados de sensibilidad-especificidad que rondan el 80%. Mediante MEG ha sido posible localizar de forma focal las fuentes de esa actividad de baja frecuencia, lo que ha permitido elevar la sensibilidad de la prueba hasta el 93,3%, especialmente al combinarse con datos de resonancia magnética nuclear. No obstante, los resultados más prometedores provienen de estudios longitudinales que intentan predecir aquellos pacientes DCL con mayor riesgo de desarrollar EA. En este caso, algunos estudios EEG han mostrado una sensibilidad del 85% a la hora de detectar estos pacientes. Más importante aun, estudios longitudinales MEG han permitido determinar que una elevada actividad delta parietal posterior incrementa en un 350% el riesgo relativo de desarrollar EA.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Spontaneous electroencephalographic and magneto-encephalographic activity as a marker of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

## ABSTRACT

The association between the electroencephalogram (EEG) and the study of cognitive impairment was observed from the beginning of using this technique. The introduction of the magnetoencephalogram (MEG) has enabled new lines of research to be developed with a potential for significant clinical applicability. Both techniques have a series of advantages, such as the direct detection of neuronal activity. The EEG-MEG spectral variations in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) are also linked to essential physiological processes, such as neuronal disconnection or the deficiency in certain neurotransmitters. These spectral variations are basically characterised by a slowing down of the trace when spontaneous activity is registered, with an increase in the power of low frequency bands (delta and theta) and a decrease in the high frequency bands (alpha, beta, gamma). The spectral analysis gives

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aferlucas@med.ucm.es](mailto:aferlucas@med.ucm.es) (A. Fernández).

sensitivity-specificity results of around 80%. By using MEG, it has been possible to specifically locate the sources of this low frequency activity, which has enabled the sensitivity of the test to be increased to 93.3%, particularly when combined with the nuclear resonance data. However, the most promising results come from longitudinal studies which attempt to predict those MCI patients with a higher risk of developing AD. In this case, some EEG studies have shown a sensitivity of 85% when detecting these patients. Even more important, some longitudinal MEG studies have been able to determine that high parietal delta activity increases the relative risk of developing AD by 350%.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Dada la tremenda importancia médica, social y económica que las demencias están cobrando en los países desarrollados, la investigación de estos trastornos a través de las más diversas técnicas ha aumentado de forma exponencial. Junto con los métodos de análisis genético y biomolecular, es posible que las técnicas de imagen cerebral (Resonancia Magnética Nuclear, Tomografía por Emisión de Protones, Tomografía por Emisión de Fotón Único) sean las que han cobrado más relevancia en los últimos años. Las técnicas neurofisiológicas como el electroencefalograma (EEG), o el magnetoencefalograma (MEG, fig. 1) también han sido utilizadas de forma exhaustiva en la investigación de las demencias, aunque los datos obtenidos no han alcanzado la misma relevancia, especialmente si los comparamos con los métodos de análisis previamente mencionados. Esta aparente falta de repercusión es contradictoria con las oportunidades de análisis que ofrecen las técnicas neurofisiológicas. En primer lugar, y más importante, tanto EEG como MEG nos permiten analizar de forma directa la actividad neuronal, a diferencia de otras técnicas funcionales en las que se analizan «subproductos» de esa actividad. Pero además, y en íntima relación con lo anterior, sabemos que la información que nos ofrecen estas técnicas tiene un claro significado fisiológico asociado con la patología. Hughes y John<sup>1</sup> revisaron en un artículo básico los procesos fisiológicos que subyacen a las señales que obtenemos en los registros EEG-MEG y su potencial relación con las alteraciones neurológicas y psiquiátricas más importantes. De acuerdo con el punto de vista de estos autores, los ritmos del EEG-MEG derivan de la actividad sincrónica de grupos de neuronas localizados en algunas estructuras cerebrales clave, como el tálamo o la formación reticular mesencefálica, que proyectan hacia el cortex. Estas estructuras están reguladas por neurotransmisores o neuromoduladores como el GABA, la serotonina, la acetilcolina o la dopamina. Todos ellos están implicados en modelos neurobiológicos de trastornos como las demencias. Como consecuencia, cualquier alteración en la regulación de estas sustancias tiene que producir una modificación en el patrón de actividad que registramos con EEG-MEG, especialmente variaciones en su espectro. Como luego veremos, esta asociación entre alteraciones en el espectro y alteraciones neuroquímicas es un aspecto central en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL).

## EEG-MEG en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve

### Enfermedad de Alzheimer

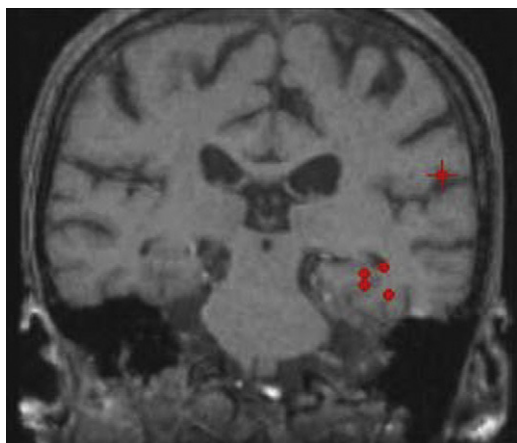
La asociación entre EEG y demencias se inicia desde los primeros balbuceos de esta técnica aplicada en humanos. Hans Berger<sup>2,3</sup> fue el primero en descubrir una correlación entre el deterioro cognitivo que se observa en la EA y ciertos cambios en el EEG. En la actualidad podríamos aceptar que el patrón de actividad EEG que se observa en las fases tempranas de la EA está caracterizado por un incremento de la actividad theta, acompañado por una disminución en la actividad beta, que posteriormente es seguido por una disminución de la actividad alfa<sup>4</sup>. El aumento de la potencia de la banda delta parece

más tardío en el progreso de la enfermedad<sup>5</sup>. Por tanto, los análisis convencionales y computerizados del EEG nos indicarían un progresivo «enlentecimiento» del ritmo posterior dominante y un aumento de la actividad de baja frecuencia<sup>6</sup>. El aumento relativo de la actividad de baja frecuencia se ha considerado tradicionalmente como el signo neurofisiológico más robusto asociado con la EA, pero como luego veremos este punto de vista es demasiado simplista.

Los estudios MEG, esencialmente, han confirmado esa tendencia hacia un enlentecimiento del espectro en pacientes con EA<sup>7</sup>. No obstante, la MEG puede contestar con más facilidad ciertas preguntas importantes. Por ejemplo Osipova et al.<sup>8</sup> plantearon la cuestión de cual es el origen o la «fuente» de ese enlentecimiento que observamos en la actividad cerebral de los pacientes. De acuerdo con su punto de vista este efecto se puede deber a dos causas: un cambio gradual en el patrón oscilatorio de fuentes preexistentes hacia frecuencias más bajas o un cambio hacia nuevas fuentes que oscilarían a frecuencias más bajas. Los autores interpretaron los resultados de su estudio en el segundo sentido. Los pacientes con EA presentaban un aumento en el número de fuentes de actividad de baja frecuencia en el cortex temporal, lo que podría explicar esa tendencia hacia una



**Figura 1.** Sistema de registro MEG Neuromag-Vector View. Foto obtenida en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM), Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid.



**Figura 2.** Actividad delta focal temporoparietal en la enfermedad de Alzheimer (EA). Los puntos rojos indican las fuentes u orígenes de esta actividad. Este patrón de actividad no solo distingue a los pacientes de los ancianos sanos, sino que un aumento de la actividad delta parietal posterior en pacientes DCL supone un aumento del 350% en el riesgo de desarrollar EA<sup>29</sup>. Fuente: figura tomada de Fernández et al.<sup>9</sup>.

actividad cada vez de más baja frecuencia y cada vez más anterior. De hecho, a veces se utiliza el término «anteriorización» (ver más adelante) para describir ese proceso de enlentecimiento que se inicia en zonas posteriores del cerebro y que progresa en dirección al cortex frontal.

La importancia del análisis de fuentes en la EA ya había sido destacada con anterioridad. Como hemos visto, los análisis EEG tradicionales nos hablaban de un aumento «difuso» de la actividad de baja frecuencia en la EA. Sin embargo, Fernández et al.<sup>9</sup> describieron un aumento significativo en las fuentes de actividad delta localizado en el cortex parietal y temporal que correlacionaba con el estatus cognitivo y funcional de los pacientes (fig. 2). En un estudio posterior<sup>10</sup> se comprobó que este aumento focal de la actividad delta correlacionaba de forma muy significativa con uno de los signos tradicionales de la EA como es la atrofia cortical y en particular la disminución del volumen del hipocampo. La combinación de ambas medidas (número de fuentes delta y disminución del volumen del hipocampo) permitían la distinción de pacientes y controles con una capacidad discriminativa global del 87,1% (93,3% de sensibilidad y 81,2% de especificidad).

Otra de las características de la MEG es su mayor sensibilidad a frecuencias altas, ya que mientras el cráneo actúa como un filtro paso-bajo para el campo eléctrico no lo hace así para el campo magnético. De esta manera fue posible realizar un análisis exhaustivo del espectro 2-60 Hz en la EA, dividiendo este en sub-bandas de 2 Hz<sup>11</sup>. Este tipo de análisis que podríamos calificar como «microscópico» arrojó unos resultados interesantes. Como era de esperar contando con la literatura previa, la sub-banda 2-4 Hz permitía discriminar bien a pacientes y controles, pero era un intervalo de frecuencias comprendido entre los 16 y los 28 Hz (alcanzando el rango más alto de la frecuencia beta y el inicio de gamma) el que mejor distinguía ambos grupos. En este caso con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80%. Estos resultados nos llevan de nuevo a reconsiderar el papel de las frecuencias bajas como «signo» de la EA y el DCL. De hecho estos resultados obtenidos con MEG no hacen sino confirmar estudios previos EEG en los cuales se ha detectado una disminución de la actividad de alta frecuencia en la EA, generalmente dentro de un espectro de 12-30 Hz<sup>12</sup>. Algunos ejemplos incluyen la banda 14-22 Hz<sup>12</sup>, la banda 20-28 Hz<sup>13</sup>, la banda beta<sup>14</sup>, la banda beta2<sup>15</sup>, o la muy estrecha banda de 18-22 Hz<sup>16</sup>. De acuerdo con estos ejemplos, se podría hipotetizar que existe

algún aspecto de los cambios neuronales que se producen en la EA que está estrechamente ligado a una reducción de la actividad en frecuencias altas. Esta modificación de la actividad cerebral no solo puede describirse en términos de cambios en los patrones de alta frecuencia, sino también en cuanto a variaciones en la localización de los generadores de dicha actividad. Antes citábamos el concepto de «anteriorización» en el proceso de enlentecimiento de la actividad oscilatoria en la EA, este proceso ha sido descrito en varios trabajos y mediante distintos métodos. Los estudios tradicionales de EEG<sup>17,18</sup> revelan una pérdida de la actividad beta en regiones parietales y centrales. Cuando se realizan análisis de dipolo único en muestras de EEG nos encontramos con que la actividad alfa y beta se va localizando de una forma cada vez más anterior conforme progresa la enfermedad y esta se hace más severa<sup>19</sup>. Estos datos EEG correlacionan con estudios PET donde se muestra un hipometabolismo en las áreas posteriores del cerebro que va progresando con el curso de la enfermedad<sup>20</sup>.

#### *Deterioro cognitivo leve*

Cuando las técnicas de análisis espectral se aplican al EEG de pacientes con DCL nos encontramos con un problema, y es que comparten características esenciales con la EA, esto es, una reducción en la potencia y la coherencia de las bandas alfa y beta acompañada de un aumento de la potencia delta y theta<sup>21</sup>. Así que como veíamos antes para el Alzheimer, el enlentecimiento del espectro es también una característica básica del DCL. Por ejemplo, un aumento y una distribución más anterior de la actividad theta puede permitir distinguir a pacientes con deterioro cognitivo leve de controles y además predice una evolución más rápida hacia la EA<sup>19,21,22</sup>. Generalmente el enlentecimiento del EEG correlaciona con el grado de deterioro cognitivo de los sujetos<sup>23,24</sup> con lo cual los pacientes con DCL leve suelen presentarse en una situación «intermedia» entre los enfermos EA y los controles sanos, no solo en parámetros EEG sino en otros muchos (aunque veremos que este concepto es cada vez más criticado). De hecho, Jeong<sup>6</sup> plantea que los pacientes con deterioro cognitivo leve no solo tienden a mostrar patrones de actividad cerebral intermedios entre Alzheimer y controles, sino que existe un porcentaje importante de solapamiento entre unos y otros, lo que indicaría que existen procesos comunes en el envejecimiento sano, el deterioro cognitivo y la EA (ver más adelante). Desgraciadamente esto hace muy difícil su diferenciación en muchas ocasiones, especialmente la diferenciación de los patrones EEG-MEG en DCL y controles.

Pero, como es por otra parte habitual, cuando analizamos más profundamente las relaciones entre lo fisiológico y lo funcional las cosas se hacen más complicadas. Uno de los estudios más importantes en este sentido fue el realizado por Rodríguez et al. en 1999<sup>25</sup>. En su trabajo los autores informaron de un «deslizamiento hacia la izquierda» (tendencia hacia las frecuencias más bajas) en pacientes en el estadio 3 de la GDS, que habitualmente se consideran como sujetos con DCL. Esta tendencia hacia frecuencias más bajas diferenciaba a estos sujetos de los controles. Sin embargo, los grupos de sujetos con GDS 4 y 5 (y por tanto demencia declarada), aunque funcionalmente más deteriorados que los del estadio 3, no mostraban diferencias espectrales claras y eran solo los pacientes en estadio 6 (demencia moderada) los que se diferenciaban claramente de los otros grupos de pacientes. Hay que decir, que a pesar de los datos interesantes aportados por este estudio, suele ser más fácil distinguir a enfermos EA de pacientes con DCL que a estos últimos pacientes de controles sanos, aunque por supuesto las características de la muestra son fundamentales para explicar las posibles divergencias entre estudios. Las variaciones en el espectro de pacientes con DCL también se han investigado sistemáticamente a través de la MEG<sup>26</sup>. En este estudio se utilizó una medida robusta para resumir las variaciones del espectro como es

la mediana de la frecuencia. De forma intuitiva esta medida nos indica en que punto del espectro se delimita el 50% de la potencia total de la señal registrada. Coincidiendo con estudios previos EEG la tendencia general era a establecer una asociación entre grado de deterioro y «deslizamiento hacia la izquierda» (usando la terminología de Rodríguez et al.) del espectro. Los enfermos EA mostraban valores más bajos de frecuencia, seguidos por pacientes con DCL y finalmente controles, que mostraban los valores más altos de frecuencia mediana. Así, cumpliendo el tópico, el deterioro cognitivo mostraba una posición intermedia entre el Alzheimer y el envejecimiento sano, aunque en este caso (probablemente debido a la composición de la muestra) ligeramente más próxima a los valores de la EA. En cualquier caso los valores de la mediana de la frecuencia permitían discriminar a todos los grupos entre sí. No obstante, el resultado tal vez más interesante de este estudio es la asociación significativa entre envejecimiento y disminución de los valores de frecuencia. Dentro del grupo de ancianos controles se estableció una disminución de 0,17 Hz por año. Esta asociación entre edad y disminución de los valores de frecuencia, en el sentido de pendiente negativa, también se observaba en los dos grupos de pacientes aunque de forma no significativa. Por tanto, las diferencias entre controles, pacientes con DCL y EA era puramente cuantitativa y no cualitativa<sup>6</sup>. De hecho, la evolución de los valores de frecuencia con respecto a la edad en los tres grupos era prácticamente paralela, con la particularidad de que los pacientes con DCL y muy especialmente los enfermos EA mostraban valores más bajos de lo que se correspondería con su edad. Esto es, valores que se corresponderían con edades mucho más avanzadas en los ancianos sanos. Esto sin duda nos recuerda las viejas teorías que hablaban de la demencia y el deterioro cognitivo como un proceso de «envejecimiento acelerado»<sup>27</sup>.

No obstante, el asunto clave dentro de este contexto tal vez no sea distinguir a pacientes de controles o a pacientes EA de aquellos con DCL, sino determinar qué sujetos tienen un mayor riesgo de padecer EA en el futuro. Cuando hablamos de pacientes con DCL y de su posición intermedia entre el envejecimiento sano y la demencia, estamos hablando de personas que sabemos que tienen un riesgo mucho más elevado de padecer EA<sup>28</sup>. Por tanto, estos pacientes son una muestra privilegiada para investigar qué signos caracterizan a aquellos con más riesgo de evolución. En este momento, en el que los ensayos para encontrar un tratamiento efectivo contra la EA se multiplican, sabemos con claridad que la terapia debe ir dirigida a los primeros estadios del proceso, y por ello detectar a aquellos con mayor riesgo relativo es esencial. La forma más adecuada para enfrentarse a este problema es realizar estudios longitudinales en pacientes con DCL que presentan una tasa significativamente más elevada de conversión (entorno al 15%, aunque existen resultados muy dispares) comparados con ancianos que no sufren este problema. Ya mencionamos muy brevemente el estudio de Jelic et al.<sup>22</sup>. En ese estudio la potencia relativa de las bandas alfa y theta en derivaciones temporo-occipitales permitía clasificar correctamente al 85% de los pacientes con DCL que evolucionaban a EA. También citamos el trabajo de Huang et al.<sup>19</sup>, que utilizando una técnica de análisis de localización de fuentes en EEG, determinaron que la anteriorización de theta y alpha era un gran predictor de progresión a EA. La MEG es, al menos en teoría, una mejor herramienta de localización de fuentes y esa aproximación se ha utilizado también para detectar el riesgo de evolución a la demencia. Fernández et al.<sup>29</sup> analizaron la actividad cerebral espontánea de enfermos EA, pacientes con DCL y ancianos sanos. El primer objetivo era localizar el mejor signo que permitiera distinguir a controles y enfermos EA. Apoyando resultados anteriores, el aumento de la actividad delta parietal posterior era la variable que mejor distinguía a los grupos entre sí y, siguiendo la presunción de que el DCL es un estadio intermedio, planteamos la hipótesis de que aquellos pacientes con DCL y valores de esta variable más altos (por encima de la mediana del

grupo) iban a ser los que tuvieran más riesgo de conversión. Tras un mínimo de dos años de seguimiento, el 50% de los sujetos con valores altos de actividad delta parietal habían evolucionado a EA, frente al 11% de los pacientes con valores bajos. Esto indicaba que unos valores altos de actividad delta parietal implicaban el aumento en un 350% del riesgo relativo de evolución a demencia.

### Mecanismos fisiológicos subyacentes

Ya hemos visto que las variaciones típicas observadas en el espectro de los enfermos de EA y de los pacientes con DCL tienen en común el aumento de la actividad de baja frecuencia, acompañado de una disminución marcada de la potencia en frecuencias altas. La localización de las fuentes de dicha actividad permitiría no solo ayudar al diagnóstico de la EA o del DCL sino, más importante aún, estimar el riesgo de evolución hacia la demencia. En el punto introductorio hacíamos notar que uno de los aspectos más relevantes de las técnicas neurofisiológicas era que las variaciones en el espectro estaban relacionadas con factores fisiológicos claves, relacionados con la demencia. En otras palabras ¿qué sustrato fisiológico puede explicar esas variaciones que se observan en los valores espectrales de los pacientes?

Los dos mecanismos (no excluyentes) que podrían explicar ese «enlentecimiento» del espectro son la deaferentación y la hipótesis colinérgica. Es bien conocido que la deaferentación corticotalámica y las lesiones de sustancia blanca producen un patrón típico de actividad delta polimórfica<sup>30</sup>. Estudios relativamente recientes demostraron que en la EA no solo se producen lesiones de sustancia gris sino también de sustancia blanca<sup>31,32</sup>. Además estudios histopatológicos sugieren que existe una pérdida selectiva de neuronas piramidales que pueden producir un síndrome de desconexión corticocortical<sup>33</sup>. Holschneider et al.<sup>12</sup> plantearon que ese síndrome de desconexión podría explicar, al menos en parte, tanto el incremento de la potencia delta, como la marcada disminución de la potencia en banda beta. La hipótesis colinérgica es una perspectiva complementaria, y tal vez más robusta, para la explicación de las variaciones espectrales. Algunos estudios clásicos como los de Riekkinen et al.<sup>34,35</sup>, detectaron una correlación significativa entre los niveles de acetilcolinesterasa en el líquido cefalorraquídeo y la potencia delta en los enfermos EA. Este hallazgo se vio ratificado por estudios EEG y MEG en los que una dosis de escopolamina (un antagonista colinérgico) producía cambios significativos en la actividad cerebral espontánea, que básicamente eran una reducción de las potencias alfa y beta unida al aumento de las potencias delta y theta, muy similares a los que se observan en la EA<sup>36,37</sup>. El apoyo más definitivo a esta hipótesis de una relación entre disminución de frecuencias altas y déficit colinérgico viene dada por dos estudios lesionales realizados por el grupo de Holschneider<sup>38,39</sup>. En el primer estudio<sup>38</sup> una serie de ratones de laboratorio sirvieron como modelo animal de la EA y para ello recibieron lesiones selectivas del *nucleus basalis* (la mayor fuente de aferentes colinérgicos ascendentes). Esta lesión producía un aumento selectivo de la potencia delta y una disminución de la potencia beta. El segundo estudio fue más sofisticado<sup>39</sup>, ya que los animales de laboratorio fueron tratados con una inmunotoxina colinérgica selectiva. Esta inmunotoxina producía un aumento de la potencia 1-4 Hz y una disminución generalizada de la potencia en un amplio espectro de los 20-44 Hz.

El problema es cómo extrapolar esta hipótesis al DCL. Siguiendo la lógica que hemos visto en apartados anteriores, esto es, que los pacientes con DCL suelen obtener valores intermedios entre los enfermos EA y los ancianos sanos en una amplia gama de marcadores, uno podría esperar que el enlentecimiento «intermedio» del espectro en el DCL estuviera asociado a un déficit colinérgico

también «intermedio». Sin embargo, no tenemos razones firmes para creer esto. Davis et al.<sup>40</sup> informaron de que los valores de la acetilcolinesterasa y de la colin-acetiltransferasa no estaban reducidos en los tejidos analizados postmortem de pacientes diagnosticados recientemente de DCL. DeKosky et al.<sup>41</sup> tampoco fueron capaces de encontrar reducción alguna de los niveles de colin-acetiltransferasa en diversas regiones del cerebro de pacientes con DCL. De hecho, parecía que la actividad de esta enzima estaba incrementada en dichos pacientes, lo que fue interpretado como un mecanismo compensatorio que aparecería en los pacientes con DCL antes de evolucionar a EA. Estos artículos suponen un reto para la hipótesis colinérgica aplicada al DCL y a los estadios más iniciales de la EA. Tal vez estos hallazgos aparentemente contradictorios puedan deberse a que el déficit colinérgico es condición necesaria, pero no suficiente para producir las alteraciones del espectro que hemos descrito y que por otra parte muestran una correlación estable y significativa con el declive cognitivo y funcional de los pacientes. Probablemente, como propuso en su momento Dringenberg<sup>42</sup>, la explicación de estas alteraciones se deba a un proceso neurodegenerativo más amplio que sin duda afecta a varios sistemas de neurotransmisión y neuromodulación como el noradrenérgico, el glutamatérgico, etc.

## Conclusiones

En líneas generales, este artículo ha revisado las aportaciones que el EEG y la MEG han realizado en el campo de la descripción de los patrones neurofisiológicos relacionados con la EA y el denominado DCL o Alzheimer prodrómico. Esta revisión nos lleva a la conclusión de que las medidas neurofisiológicas del estado basal de los pacientes comparados con los controles ofrecen una serie de parámetros que permiten: 1) diferenciar entre enfermos con y sin demencia, 2) diferenciar entre pacientes con y sin DCL, y 3) predecir que pacientes con DCL desarrollarán demencia. Teniendo en cuenta la nula invasividad de estos procedimientos y el alto rendimiento en su poder de discriminación, se puede concluir que son medidas que pueden complementar a otros procedimientos que benefician el proceso diagnóstico de la demencia. Su versatilidad y su capacidad para abordar diferentes dimensiones de análisis de la actividad cerebral (espacio-tiempo-frecuencia-conectividad) les confiere una enorme potencialidad en la evaluación del deterioro cognitivo. Desde nuestra perspectiva es relativamente estéril, desde el plano científico, establecer en que grado una técnica como el EEG es equiparable a la MEG o viceversa. Es evidente que existen grandes diferencias entre ellas en múltiples aspectos, pero ambas han probado un nivel de diferenciación que indica su potencialidad. Es posible que en el caso de la MEG los estudios hayan demostrado una gran estabilidad sujeto a sujeto y que por tanto, sus efectos no son exclusivamente de grupo, aportando una enorme potencialidad clínica. Es necesario, que en un futuro inmediato se realicen estudios multicéntricos para abordar los criterios de medicina basada en la evidencia y así aportar las pruebas necesarias para corroborar la posible aplicación clínica de estos procedimientos. Desde el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM) del Centro de Tecnología Biomédica se está liderando un proyecto multicéntrico intercontinental (MAGIC-AD) para evaluar la MEG como procedimiento de ayuda al diagnóstico en la demencia. Esperemos que en un futuro cercano las evidencias científicas revisadas en este artículo, así como los datos del estudio multicéntrico ayuden a transferir a la práctica clínica el uso de estas metodologías.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:190-208.
- Berger H. Über das elektenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiat*. 1931;98:16-60.
- Berger H. Über das elektenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiat*. 1932;98:231-54.
- Babiloni C, Binetti G, Casseta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*. 2004;22:57-67.
- Dierks T, Ihl R, Frolich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer type: effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiatry Res*. 1993;50:151-62.
- Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:1490-505.
- Berendse HW, Verbunt JPA, Scheltens P, Van Dijk BW, Jonkman EJ. Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111:604-12.
- Osipova D, Ahveninen J, Jensen O, Ylikoski A, Pekkonen E. Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2005;25:835-41.
- Fernández A, Maestu F, Amo C, Gil P, Fehr T, Wienbruch C, et al. Focal temporoparietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography. *Biol Psychiatry*. 2002;52:764-70.
- Fernández A, Arrazola J, Maestu F, Amo C, Gil-Gregorio P, Wienbruch C, et al. Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:481-7.
- Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Maestu F, Alonso T. Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20:153-9.
- Holschneider DP, Leuchter AF. Beta activity in aging and dementia. *Brain Topogr*. 1995;8:169-79.
- Holschneider DP, Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Loss of high-frequency brain electrical response to thiopental administration in Alzheimer's-type dementia. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16:269-75.
- Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund LO, Almkvist O. Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:106-14.
- Wada Y, Nanbu Y, Jiang ZY, Koshino Y, Yamaguchi N, Hashimoto T. Electroencephalographic abnormalities in patients with presenile dementia of the Alzheimer type: Quantitative analysis at rest and during photic stimulation. *Biol Psychiatry*. 1997;41:217-25.
- Babiloni C, Ferri R, Moretti DV, Strombi A, Binetti G, Dal Forno G, et al. Abnormal fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild Alzheimer's disease: a multicentric EEG study. *Eur J Neurosci*. 2004;19:2583-90.
- Saletu B, Anderer P, Paulus E, Grunberger J, Wicke L, Neuhold A. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1991;5:S57-75.
- Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86:15-22.
- Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:1961-7.
- Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund L, Julin P, Linden DF, et al. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:1817-24.
- Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*. 1996;7:314-23.
- Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21:533-40.
- Brenner RP, Reynolds 3rd CF, Ulrich RF. Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;69:110-7.
- Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG, Scabassi RJ, Reynolds 3rd CF, Marin RS, et al. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;64:483-92.
- Rodríguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1831-7.
- Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:306-14.
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel Jr DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1996;16:4491-500.
- Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*. 2000;55:65-8.
- Fernández A, Turrero A, Zuluaga P, Gil P, Maestu F, Campo P, et al. Magnetoencephalographic parietal  $\delta$  dipole density in mild cognitive impairment:

- preliminary results of a method to estimate the risk of developing Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*. 2006;63:427–30.
30. Gloor P, Ball G, Schaul N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology*. 1977;27:326–33.
  31. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed *in vivo* using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:742–6.
  32. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke*. 2000;31:2182–8.
  33. Hansen LA, de Teresa R, Davies P, Terry RD. Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988;38:48–54.
  34. Riekkinen P, Buzsaki G, Riekkinen P, Soininen H, Partanen J. The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;78:89–96.
  35. Riekkinen Jr P, Sirviö J, Riekkinen PJ. Relationship between EEG delta power and cortical ChAT content. *Neuroscience Research*. 1990;8:12–20.
  36. Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, Nanbu Y, Hashimoto T. Effects of scopolamine on interhemispheric EEG coherence in healthy subjects: analysis during rest and photic stimulation. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31:109–15.
  37. Osipova D, Ahveninen J, Kaakkola S, Jaaskelainen IP, Huttunen J, Pekkonen E. Effects of scopolamine on MEG spectral power and coherence in elderly subjects. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:1902–7.
  38. Holschneider DP, Leuchter AF, Walton NY, Scremin OU, Treiman DM. Changes in cortical EEG and cholinergic function in response to NGF in rats with nucleus basalis lesions. *Brain Res*. 1997;765:228–37.
  39. Holschneider DP, Waite JJ, Leuchter AF, Walton NY, Scremin OU. Changes in electrocortical power and coherence in response to the selective cholinergic immunotoxin 192 IgG-saporin. *Exp Brain Res*. 1999;126:270–80.
  40. Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl DP, Lantz M, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *Jama*. 1999;281:1401–6.
  41. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002;51:145–55.
  42. Dringenberg HC. Alzheimer's disease: more than a cholinergic disorder - evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res*. 2000;115:235–49.