

17.310

**FACULTAD DE PSICOLOGIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**



\* 5 3 0 9 5 7 8 4 2 7 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**ELECTROENCEFALOGRAFIA COMPUTADORIZADA EN LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN LA DEMENCIA MULTI-  
INFARTO**

**TESIS DOCTORAL**

**MANUEL MARTIN-LOECHES GARRIDO**

**DICIEMBRE 1991**



**ARCHIVO**



DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA

EL CATEDRÁTICO DIRECTOR

D: CARLOS FERNANDEZ FRIAS, Catedrático y Director del Departamento de Psicobiología de la Universidad Complutense de Madrid.

INFORMA: Que ratifica, como ponente de la Tesis Doctoral realizada por MANUEL MARTIN-LOECHES GARRIDO, que lleva el título "ELECTROENCEFALOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN LA DEMENCIA MULTI-INFARTO", el informe emitido por su Director - Prof. Francisco José Rubia Vila.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente en Madrid a treinta y uno de Octubre de mil - novecientos noventa y uno.

EL PONENTE,

Fdo.: Prof. Dr. Carlos Fernández Frias

A María José, por supuesto.

Y, también, a mis padres.

## AGRADECIMIENTOS

La realización del presente estudio no hubiera podido llevarse a buen término de no ser por la labor y el apoyo de determinadas personas e instituciones.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. F. J. Rubia, director de esta tesis. De la colaboración que hemos mantenido durante este tiempo he aprendido a trabajar de una forma seria en el campo de la investigación. Gracias también a su magnífico ordenador y a su no menos maravillosa impresora, que han facilitado enormemente la buena presentación de este trabajo.

En segundo lugar, aunque también podría haber sido en primer lugar, agradecer la paciencia, el tesón y el cariño de María José en los numerosos momentos difíciles que supone la elaboración de una tesis.

Agradecería también al Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UCM por permitirme realizar el trabajo en sus instalaciones.

Tengo que agradecer, como no, la constante ayuda del Dr. Julián Bustamante, de dicho departamento. Ha sido como un segundo director del presente trabajo.

También tengo que dar las gracias al Ministerio de Educación y Ciencia por haberme apoyado económicamente otorgándome una beca.

Son muchas las personas a quien debería dar las gracias, pero cabe mencionar aquí la labor de Concha, Paquillo, Emilio, Jose Luis, Jorge, y demás gente que estuvo o está en el Departamento de Fisiología.

Por último, dar las gracias al Dr. Gregorio Gómez-Jarabo, que fue quien me inició en esto de la investigación, hace ya unos cuantos años, y de quien aprendí verdaderamente muchísimas cosas. Y agradecer al Dr. Carlos Fernández Frias por acceder gustosamente a ser el ponente de esta tesis.

## **INDICE**

	P á g .
<b>1.- INTRODUCCION</b>	1
<b>2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)</b>	2
2.1.- Evolución histórica	2
2.2.- Concepto y diagnóstico	3
2.3.- Hipótesis etiopatogénicas	5
2.4.- Alteraciones histológicas	7
2.5.- Alteraciones neuroquímicas	8
2.6.- Biología molecular	11
2.7.- Alteraciones morfológicas y estructurales molares del cerebro	12
2.8.- Clínica de la EA	14
2.9.- Pruebas de diagnóstico neuropsicológico	15
2.10.- Clasificaciones tipológicas	18
<b>3.- LA DEMENCIA MULTI-INFARTO (DMI)</b>	21
3.1.- Evolución histórica	21
3.2.- Concepto y diagnóstico	21
3.3.- Hipótesis etiopatogénicas	21
3.4.- Alteraciones morfológicas y estructurales molares del cerebro	22
3.5.- Clínica de la DMI	23
3.6.- Pruebas de diagnóstico neuropsicológico	24
3.7.- Clasificaciones tipológicas	24
<b>4.- ELECTROENCEFALOGRAFIA Y POTENCIALES EVOCADOS</b>	25
4.1.- La electroencefalografía computadorizada	25
4.2.- Distribución convencional de frecuencias	27
4.3.- La actividad de 40 herzios	31
4.4.- Distribución de frecuencias en bandas de dos herzios	32
4.5.- Frecuencia media, movilidad y complejidad	35
4.6.- Potenciales evocados	37

<b>5.- OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO</b>	<b>4 1</b>
5.1.- Objetivos generales	41
5.2.- Objetivos específicos	41
<b>6.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>4 4</b>
6.1.- Sujetos	44
6.2.- Materiales y equipos	46
6.2.1.- Pruebas cognitivo-conductuales	46
6.2.2.- Pruebas neurofisiológicas	51
6.2.3.- Procesamiento estadístico	55
6.3.- Procedimientos de exploración	56
6.3.1.- Primera fase	56
6.3.2.- Segunda fase	57
6.4.- Análisis estadístico	59
6.4.1.- Primera fase	59
6.4.2.- Segunda fase	59
<b>7.- RESULTADOS</b>	<b>6 4</b>
7.1.- Primera fase	64
I- Comparaciones entre el grupo con EA y el grupo control	65
II- Comparaciones entre el grupo con DMI y el grupo control	67
III- Comparaciones entre el grupo con EA y el grupo con DMI	69
7.2.- Segunda fase	80
I- MAPAS DE ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL	80
II- GRAFICAS COMPARATIVAS ENTRE GRUPOS	102
III- ANALISIS DE VARIANZA	147
IV- CORRELACIONES ENTRE VARIABLES COGNITIVO-CONDUCTUALES Y VARIABLES ELECTROENCEFALOGRAFICAS	154
V- PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS	154
VI- ANALISIS FACTORIAL	173
VII- SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS	183

<b>VIII- CORRELACIONES ENTRE VARIABLES COGNITIVO-CONDUCTUALES Y POTENCIALES EVOCADOS</b>	<b>183</b>
<b>8.- DISCUSION</b>	<b>1 8 6</b>
8.1. Diagnóstico diferencial entre la EA y la DMI	186
8.2.- Diferencias entre estados conductuales	188
8.3.- Diferenciación entre pacientes con EA y sujetos sanos de la misma edad	190
8.4.- Importancia de las diferencias individuales	192
8.5.- Diferencias individuales en los potenciales evocados	198
8.6.- Secuencia temporal de los daños corticales en la EA	201
8.7.- Asimetrías en la EA	203
8.8.- Análisis factoriales	204
8.9.- EEG computadorizada, MAEC y EA	210
8.10.- Variables electroneurofisiológicas y variables cognitivo-conductuales	214
<b>9.- CONCLUSIONES</b>	<b>2 1 6</b>
<b>10.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>2 1 8</b>

## 1.- INTRODUCCION

La demencia es un síndrome que puede estar causado por múltiples procesos patológicos diferentes, tales como degeneración del sistema nervioso, intoxicación, alteraciones cerebrovasculares, etc. (Blass, 1985; Cacabelos, 1988a). Se caracteriza por pérdida de memoria a corto y largo plazo como condición necesaria, debiendo presentar, además, deterioro del pensamiento abstracto, deterioro de la capacidad de juicio u otros trastornos de las funciones corticales superiores, tales como afasia, apraxia, agnosia o "dificultades constructivas" (American Psychiatric Association, 1987). También es condición necesaria que tales síntomas interfieran de manera significativa en las actividades laborales o sociales habituales, así como que no aparezcan exclusivamente durante el curso de un delirium. La demencia, además, posee definitivamente una causa orgánica específica que se estima etiológicamente relacionada con los síntomas (American Psychiatric Association, 1987).

Entre los grupos poblacionales de mayor edad va teniendo cada vez más importancia la demencia, ya que la prevalencia de ésta aumenta con la edad. Así, se pasa de una prevalencia de un 1% a los 65-74 años de edad, a un 7% a los 75-84 años y a un 25% en mayores de 85 años (Mahendra, 1987). En estudios realizados por Perlado (1980) y Mata y cols.(1980) se estima que en España la prevalencia de la demencia supera el 10% en las personas mayores de 65 años, lo que supondría al menos unas 400.000 personas afectadas por esta enfermedad. Dado que la longevidad de los mayores de 65 años también ha aumentado drásticamente en la pasada década, se ha incrementado el riesgo de demencia senil.

Las enfermedades que pueden causar síndrome de demencia son muchas y muy variadas. A continuación se exponen, basándose en una de las clasificaciones mostradas por J.C. Caballero (1987), algunas de las más importantes:

a) Trastornos neurológicos degenerativos. Los más frecuentes son:

- Enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedad de Pick.
- Enfermedad de Huntington.



- Parálisis supranuclear progresiva.
- Enfermedad de Parkinson.

b) Enfermedades vasculares. La más frecuente es la demencia multi-infarto (DMI).

c) Trastornos metabólicos. Los de mayor frecuencia son:

- Hipoxia.
- Anoxia.
- Enfermedades tiroideas.
- Hipoglucemia.

d) Tumores, traumas, infecciones y trastornos psiquiátricos también son causas, aunque menos frecuentes, de demencia.

De entre los tipos de demencia que se dan en personas con edad avanzada, dos son las que ocupan el mayor porcentaje de incidencias: la Enfermedad de Alzheimer (EA), denominada así según criterios del NINCDS-ADRDA Work Group (McKhann y cols., 1984), también llamada Demencia Degenerativa Primaria de Tipo Alzheimer según el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), y la demencia Multi-infarto (DMI). La EA ocupa más del 50% de los casos con demencia en la edad avanzada, mientras que la DMI ocupa aproximadamente un 15 %, existiendo alrededor de un 20% de casos en los que ambas patologías se dan conjuntamente (Rossor, 1984; Mahendra, 1987). La EA tiene un carácter irreversible, mientras que la DMI es, con un minucioso cuidado y un tratamiento adecuado, potencialmente reversible (Muñoz, 1988).

## **2.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)**

### **2.1.- Evolución histórica**

En 1907, Alois Alzheimer (1864-1915) publicó el caso de una mujer de 51 años de edad que presentaba celos patológicos, pérdida de memoria, comportamiento caprichoso, desorientación espacial y temporal, ideas persecutorias y dificultades en el habla. Los síntomas focales eran ligeros, pero la demencia progresaba y la paciente murió a los cinco años de comenzar la enfermedad. Gracias a las técnicas

microscópicas recientemente desarrolladas de impregnación con plata, Alzheimer pudo observar intracelularmente numerosas fibrillas marcadas, así como que más de un tercio de las células tenían depositado un producto metabólico, en todo el córtex pero especialmente en las capas más superficiales (Alzheimer, 1907).

En los cinco años posteriores se llegaron a publicar unos 50 artículos sobre lo que ya los autores denominaban Enfermedad de Alzheimer, caracterizándose los casos por un inicio temprano, síntomas de afasia, apraxia y agnosia, y los ovillos neurofibrilares distintivos. En un principio, el diagnóstico de la EA se hacía en función de la clínica y los datos histopatológicos, si bien la especificidad de estos últimos, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, se ponía en duda, pues se hallaban en casos sin EA, tales como enfermedad de Parkinson post-vfrica o esclerosis lateral amiotrófica, así como en sujetos ancianos sanos. En 1936, Jervis y Soltz llegaron a la conclusión de que únicamente la clínica podría apoyar el diagnóstico de la EA.

También quedaba la duda de si la demencia presenil y la demencia senil eran entidades distintas, pues inicialmente la EA se aplicaba únicamente a los casos cuyo inicio se producía antes de los 65 años. Posteriormente se determinó que la EA era igual en todas las edades, si bien hoy día hay evidencia de que se distinguen en la tasa de progreso, siendo la EA presenil de más rápida progresión que la senil.

## 2.2.- Concepto y diagnóstico

El DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) llama a esta enfermedad "Demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer", incluyéndose en el grupo de demencias de inicio senil o presenil. Según este manual diagnóstico, las características de la EA consisten en que la demencia se inicia de manera insidiosa, con un curso deteriorante progresivo, excluyéndose todas las demás causas específicas de demencia a través de la historia, el examen físico y las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico definitivo de EA, no obstante, debe realizarse mediante biopsia o autopsia, pues se requiere, además de los síntomas clínicos propios de esta demencia, que en el córtex cerebral se presenten un determinado número de placas seniles y ovillos neurofibrilares (véase más abajo para una definición de estos términos) por campo histológico (Kachaturian, 1985). La biopsia es un procedimiento que implica numerosos riesgos para el paciente, por lo que se suele

evitar, llegándose normalmente al diagnóstico en sujetos vivos descartando todas las otras causas de demencia, como vimos en el párrafo anterior, por lo cual hay que realizar numerosas pruebas que suponen un elevado coste económico.

Un criterio diagnóstico que ha tenido una gran aceptación y está siendo objeto de una amplia utilización en los trabajos de investigación es el del Grupo de Trabajo de la NINCDS-ADRDA (McKhann y cols., 1984). Este grupo de trabajo distingue tres categorías diagnósticas:

- La EA probable se diagnostica cuando en pruebas como el Mini-Mental State Examination (Folstein y cols., 1975) (cuya adaptación para España es el Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo y cols., 1979) o la Escala de Demencia de Blessed y cols. (Blessed y cols., 1968) se obtienen los criterios de demencia, junto con déficits en dos o más áreas cognitivas, empobrecimiento progresivo de la memoria, sin perturbación de la conciencia, iniciándose la enfermedad entre los 40 y los 90 años y no existiendo otras posibles patologías cerebrales que expliquen el cuadro sintomático.

- La EA posible cumple los mismos requisitos que la probable, pero añade otros que aumentan la seguridad de que nos encontramos realmente ante un paciente con EA y no con otra patología. Incluiría los casos típicos de empobrecimiento progresivo sin estancamiento y sin signos neurológicos o psiquiátricos propios de otra enfermedad que no sea la EA.

- La EA definitiva es diagnosticada cuando se cumplen los criterios de EA probable y existe evidencia de alteraciones histológicas por medio de biopsia o autopsia.

Estos criterios del Grupo de Trabajo del NINCDS-ADRDA parece ser que poseen unos excelentes índices de fiabilidad entre evaluadores (Kukull y cols., 1990) y se ha comprobado mediante autopsia la alta validez de las categorías EA probable y EA posible (Morris y cols., 1988).

Uno de los mayores problemas que la investigación actual debe resolver es la de hallar medios de diagnóstico eficaz que permitan distinguir a los ancianos sanos que presentan los llamados "olvidos seniles benignos" (es decir, un deterioro mnésico de cierta importancia, pero normal en los ancianos) de los que estén iniciando un proceso de EA, pues en este momento ambos fenómenos son

indistinguibles actualmente (Jolles, 1986). Las pruebas de evaluación del deterioro existentes hoy día no llegarían a catalogar al segundo tipo de sujetos como dementes, si bien únicamente en este momento muy incipiente de la EA es donde existen algunas posibilidades de obtener resultados satisfactorios en el tratamiento (Khachaturian y cols., 1989).

### 2.3.- Hipótesis etiopatogénicas

El estado actual de la cuestión no permite decantarse claramente sobre cuál es la causa de esta demencia, si bien existen varias hipótesis que, en algunos casos, podrían ser complementarias a la hora de explicar el fenómeno.

2.3.1.- **Factores genéticos.** Se ha encontrado que algunas familias presentan una presencia de EA inusualmente alta (Mohs, 1987; Gaves y cols., 1990) y que la transmisión de la enfermedad en estos casos parece ser autosómica dominante (Breitmer, 1987). Al parecer, el defecto genético responsable de la enfermedad se asentaría en el cromosoma 21 (St George-Hyslop y cols., 1987; Goldgamer y cols., 1987), si bien, estudios más recientes también involucrarían al cromosoma 9, especialmente en los casos de EA presenil (Reisberg y cols., 1989-a). El cromosoma 21 está afectado también en el síndrome de Down, lo que explica que estos enfermos, si viven más allá de los 35-40 años, presenten todas características similares a la enfermedad de Alzheimer (Salbaum et al., 1989).

2.3.2.- **Factores proteicos.** Debido a cambios estructurales en el citoesqueleto de las neuronas de pacientes con EA (Price, 1986; Selkoe, 1986), se produce una acumulación de proteínas anómalas en el cerebro, lo que resultaría en la aparición de los dos signos patológicos mayores de la EA: los ovillos neurofibrilares en las neuronas y las placas neuríticas amiloideas que sustituyen a los axones degenerados (Perry y Perry, 1985).

2.3.3.- **Factores infecciosos.** Se ha pensado que la EA podría estar causada por un virus lento o por priones como los causantes del kuru, scrapie y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Gajdusek, 1977; Traub, 1983). Dichas teorías han llegado a descartarse en los últimos años, especialmente debido a que nunca se ha podido transmitir la EA a animales de laboratorio, si bien muy recientemente la polémica ha vuelto a activarse y se han retomado las investigaciones en esta línea (Brawn, 1989; Liberski y cols., 1989).

**2.3.4.- Factores tóxicos.** En la EA, los ovillos neurofibrilares y la sustancia amiloide de las placas neuríticas presentan una acumulación de aluminio (Al) (McLachlan, 1986). Se ha estipulado que en la EA un fallo genético altere la permeabilidad de las barreras naturales al paso del Al al cerebro. De hecho, una posibilidad muy barajada por diversos autores es que dicho defecto genético interaccionase con factores geriátricos a nivel del aparato mucociliar nasal, permitiendo el paso de cantidades patológicas de aluminosilicatos capaces de traspasar el epitelio olfatorio (Serby, 1986; Tálamo y cols., 1989), llegando a alcanzar el cerebro merced a un mecanismo de difusión transneuronal.

**2.3.5.- Factores cerebrovasculares y neurometabólicos.** En la EA existe una reducción del flujo sanguíneo y consumo de oxígeno a un 30 % por debajo de los índices de individuos normales de la misma edad (Wurtman, 1985). Como posteriormente se expondrá al hablar de la Tomografía de Emisión de Positrones, el metabolismo cerebral de la glucosa se halla notablemente reducido.

Véase también el apartado 3.3.2 (factores metabólicos en la demencia multi-infarto), donde se hablará de un nexo de unión entre la EA y la DMI en cuanto a alteraciones metabólicas.

**2.3.6.- Factores neuroquímicos.** El más estudiado ha sido el posible origen de esta enfermedad en una alteración del sistema colinérgico. El defecto principal residiría en el núcleo basal magnocelular de Meynert (NBM), que envía proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral en diversas especies (Bigl y cols., 1982; Mesulam y cols., 1983; Mayo y cols., 1984). De hecho, se han conseguido modelos animales de EA, en cuanto a conducta se refiere, lesionando el NBM.

Otro sistema neuroquímico que últimamente ha despertado un enorme interés en relación a la EA es el de los aminoácidos neurotransmisores, particularmente el ácido aspártico y el glutamato. Este tema se desarrollará en otro apartado.

**2.3.7 - Hipótesis etiopatogénica de Hertz.** Es ésta una de las últimas hipótesis etiopatogénicas propuestas, tratándose de un modelo integrador entre factores neuroquímicos, metabólicos y funcionales. Según este autor (Hertz, 1989), en la EA se produciría en primer lugar una degeneración de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y/o serotoninérgicas de los núcleos del rafe, lo que conduciría a un empobrecimiento en las interacciones metabólicas y funcionales entre las

neuronas y los astrocitos en neocórtex, hipocampo y núcleo basal magnocelular de Meynert. Resultaría, pues, en un deficiente aporte de sustratos y en un fallo del metabolismo energético, tanto en neuronas como en astrocitos, lo que causaría muerte celular en dichas áreas.

#### 2.4.- Alteraciones histológicas

La EA es una demencia que se caracteriza por la abundancia de ciertas alteraciones histopatológicas, como son los ovillos neurofibrilares (también llamados marañas neurofibrilares, en inglés "neurofibrillary tangles") y las placas seniles.

Los ovillos neurofibrilares son fibrillas intracitoplasmáticas anormalmente gruesas y entrelazadas helicoidalmente que rodean y se dirigen a la dendrita basal de las células piramidales gigantes del neocórtex, hipocampo y otros núcleos que describiremos posteriormente con mayor detalle (Tomlinson, 1980; Wisniewsky y Wen, 1985).

Las placas seniles se pueden describir como masas irregulares de filamentos y gránulos que contienen residuos neuríticos argentófilos, amiloide extracelular, astrogliá y microgliá (Wisniewski y Terry, 1973; Glenner, 1978; Tomlinson, 1980; Probst y cols., 1983). Se componen de numerosas terminaciones nerviosas hinchadas, la mayoría de origen axonal, y se encuentran extracelularmente, situadas alrededor de los axones y las dendritas, por lo que se piensa entorpecen la transmisión sináptica (Price, 1986). De hecho, se ha encontrado que correlaciona el número de placas seniles con el nivel general de demencia, así como con otras medidas particulares como la comprensión y la producción lingüísticas (Blessed y cols., 1968, Martin y cols., 1987).

Tanto los ovillos neurofibrilares como las placas seniles se encuentran habitualmente en sujetos sanos de avanzada edad, sin sintomatología de demencia (Tomlinson, 1980). Parece ser que ambas alteraciones son propias del envejecimiento normal del cerebro, presentándose en mayor cuantía en los pacientes con EA. De hecho, existe un determinado número mínimo de estas alteraciones por campo para diagnosticar a un individuo como enfermo de EA (Kachaturian, 1985). Esto ha dado lugar a una de las mayores polémicas dentro de

esta enfermedad, la de determinar si se trata de un envejecimiento acelerado o de una entidad cualitativamente distinta. La polémica aún no parece zanjada.

Ambas alteraciones se hallan muy dispersas en el cerebro de personas con EA, si bien existen áreas donde su densidad es mayor que en otras. Haciendo un resumen de la bibliografía consultada al respecto (Terry y cols., 1981; Foster y cols., 1984; Arendt y cols., 1985; Mölsa y cols., 1987; Miller y cols., 1987; Wilcock y cols., 1988; Arnold y cols., 1990; Esiri y cols., 1990; Salmon y cols., 1990) se puede concluir que:

A) Hay una mayor concentración de ovillos neurofibrilares en la amígdala, el hipocampo (principalmente la capa CA1) y otras zonas límbicas, siguiéndoles en importancia, y en orden descendente, el neocórtex de la cara lateral del lóbulo temporal, las cortezas asociativas de los lóbulos parietal y frontal y sensoriales. Otros centros de gran distribución de ovillos neurofibrilares son el núcleo basal de Meynert, el locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe. En corteza cerebral (lóbulos frontal y parietal, principalmente), el número de ovillos parece correlacionar con diversas medidas de deterioro cognitivo.

B) Las placas seniles se distribuyen generalmente, esta vez de una forma más homogénea, por los mismos lugares que los ovillos neurofibrilares, si bien parece ser que su número es menor en zonas hipocampales y otras regiones límbicas en comparación al resto de las áreas.

C) No se han descrito diferencias interhemisféricas.

Otro fenómeno observado en la EA es una notable pérdida de neuronas, principalmente en córtex frontal, parietal y temporal (especialmente este último), en el núcleo basal de Meynert, en los núcleos dorsales del rafe, y en el locus coeruleus (Bondareff y cols., 1981-a; Tomlinson y cols., 1981; Mann y cols., 1988; Wilcock y cols., 1988) correlacionando a nivel cortical con medidas de deterioro cognitivo (Salmon y cols., 1990). También se ha encontrado una disminución del número de sinapsis corticales, que parece correlacionar con el deterioro cognitivo global (DeKosky y Scheff, 1990; Salmon y cols., 1990).

## 2.5.- Alteraciones neuroquímicas

En cuanto a la neuroquímica de la EA, numerosos son los sistemas bioquímicos que se hallan de alguna forma alterados en esta patología. Hagamos un somero repaso de las peculiaridades de cada uno de estos sistemas en la EA.

- Sistema colinérgico Es el más estudiado y está clásicamente considerado como el que más alteración sufre en la EA (Coyle y cols., 1983; McGeer, 1984; Bartus y cols., 1985). En esta enfermedad se da una reducción del 50-90% en los niveles de actividad de la colina-acetil-transferasa (ChAT), la enzima sintetizadora de la acetilcolina (Rossor y cols., 1984; Davies, 1983), así como en la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) (Yates y cols., 1983; Soininen y cols., 1984; Atack y cols., 1988; Hansen y cols., 1988). Las reducciones de ChAT y AChE son regionales y parecen afectar a áreas involucradas en procesos mnésicos. El déficit neocortical y la degeneración de las células CA1 del hipocampo, donde abundan los ovillos neurofibrilares, podrían ser causas determinantes de los trastornos de memoria y del deterioro conductual que caracterizan a la EA (Bartus y cols., 1982; Hyman y cols., 1984). En algunos trabajos, aunque no siempre, se ha encontrado una correlación entre los niveles de AChE o ChAT con índices de deterioro cognitivo (Pirizzolo y cols., 1989).

Una pérdida neuronal del 50-75% en el núcleo basal de Meynert parece ser la responsable de la denervación colinérgica observada en la corteza en la EA (Goodnick y Gershon, 1984; Mash y cols., 1985; Neary y cols., 1986).

- Sistema catecolaminérgico Al parecer, existe una pérdida de noradrenalina (Arai y cols 1984a; Wilcock y cols., 1988) y de dopamina (Mann y cols., 1987) en la EA. Las alteraciones catecolaminérgicas son más intensas en los casos con EA de inicio presenil (Rossor y cols., 1984). Sin embargo, los niveles de noradrenalina en plasma y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA son más altos que en individuos sanos (Raskind y cols., 1984), posiblemente debido a la pérdida de receptores para este neurotransmisor. El locus coeruleus es la principal fuente de noradrenalina del SNC (p.e., Schmidt y Thews, 1989), y en la EA este núcleo sufre, como ya vimos, una gran pérdida neuronal (Tomlinson y cols, 1981; Bondareff y cols., 1981a; Mann y cols, 1984), correlacionando la extensión de la pérdida neuronal en este núcleo con la severidad de la demencia y la formación de ovillos neurofibrilares y placas seniles (Tomlinson y cols., 1981; Mann y cols., 1985). La mayor pérdida de neuronas del locus coeruleus se da en su porción central, que proyecta predominantemente al córtex temporal y al hipocampo



(Marcyniuk y cols., 1986), áreas que, como hemos visto, se encuentran muy afectadas en la EA por ovillos neurofibrilares y placas seniles.

- Sistema serotoninérgico Un metabolito de la serotonina, el 5-HIAA (5-hidroxi-3-indol-acético) está disminuido en el hipocampo (70%), corteza frontal (67%) y corteza temporal (47%) en la EA. La propia serotonina se halla reducida en el núcleo caudado (49%), hipotálamo (46%), hipocampo (22%) y circunvolución cingular (37%) (Carlsson y cols., 1980; Arai y cols., 1984b; Wilcock y cols., 1988). La principal fuente de serotonina del SNC son los núcleos dorsales del rafe, los cuales presentan ovillos neurofibrilares y muerte neuronal en la EA (Curcio y Kemper, 1984; Yamamoto e Hirano, 1985).

- Sistema histaminérgico En personas sanas los niveles de histamina cerebral son máximos en la eminencia media, neurohipófisis, hipotálamo posterior e hipotálamo anterior (Cacabelos y cols., 1983). En la EA la histamina está aumentada en el líquido cefalorraquídeo en comparación con controles sanos de la misma edad (Niigawa y cols., 1985; Nishimura y cols., 1986), lo cual ha sido interpretado como el reflejo de una disfunción histaminérgica cortical. La histamina es fundamental para el normal funcionamiento de los sistemas vasopresinérgico y corticotropinérgico (Cacabelos, 1986), que se hallan alterados en la EA.

- Sistemas neuropeptidérgicos En la EA parece haber una pérdida selectiva de somatostatina (SS) en neocórtex e hipocampo (Arai y cols., 1984b; Tamminga y cols., 1985; Beal y Martin, 1986; Beal y cols., 1986a; Dawbarn y cols., 1986; Nakamura y Vicent, 1986; Kowall y Beal, 1988). Su reducción es de aproximadamente un 50-70% en la corteza (Beal y cols., 1986-b), reduciéndose también de manera importante (80-90%) en la amígdala, núcleo accumbens e hipocampo (Nemeroff y cols., 1983). Dentro del córtex, las mayores reducciones de SS se dan en la corteza frontal (áreas 6, 9, 10 de Brodmann) y temporal (área 21 de Brodmann) (Beal y cols., 1986a; Francis y cols., 1987). La SS actúa como neuromodulador del sistema colinérgico.

En la EA se encuentran reducidos los niveles del factor liberador de la corticotropina (CRF) en la corteza cerebral (Bissette y cols., 1985; De Souza y cols., 1986; Whitehouse y cols., 1987) y en el líquido cefalorraquídeo (Mouradian y cols., 1986).

La vasopresina parece disminuir un 30% en cerebros de pacientes con EA (Rossor y cols., 1980; Mann y cols., 1981; Nakamura y cols., 1984; Beal y Martin, 1986). No obstante, este sería el caso de pacientes en edad presenil, pues en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA mayores de 60 años se han encontrado altos valores de concentración de vasopresina (Cacabelos y cols., 1986).

La oxitocina se halla aumentada aproximadamente en un 30-55% en hipocampo y corteza temporal de pacientes con EA, lo que podría contribuir al déficit de memoria que se da en esta enfermedad (Mazurek y cols., 1987).

La sustancia P se encuentra reducida en un 30-40% en cerebros con EA (Crystal y Davies, 1982). El neuropéptido Y aumenta su concentración en la sustancia innominada (Allen y cols., 1984), y disminuye en hipocampo, locus coeruleus y cortezas temporal, frontal y occipital (Beal y cols., 1986b; Kowall y cols., 1988). La sustancia P se colocaliza con la SS y el neuropéptido Y en neuronas corticales intrínsecas. La reducción de los tres compuestos colocalizados en las mismas neuronas habla en favor de una afección neuropeptidérgica menos selectiva de lo que se creía en un principio (Cacabelos, 1988b).

El glutamato está siendo considerado últimamente como de enorme importancia en la EA. Este aminoácido parece disminuir en la EA en córtex e hipocampo (Greenamyre y cols., 1985; Smith y cols., 1985; Greenamyre, 1986; Cross y cols., 1987; Hardy y cols., 1987; Maragos y cols., 1987; Procter y cols., 1988; Mora y cols., 1988). El ácido aspártico parece sufrir un aumento en la EA, dándose las mayores modificaciones de ambos aminoácidos (glutamato y aspartato) en las zonas parietales y temporales del córtex, así como en el hipocampo (Procter y cols., 1988), lo cual ha llevado a considerar una posible relación entre alteraciones metabólicas y formación de ovillos neurofibrilares y placas seniles.

El ácido gamma-amino butírico (GABA) disminuye también en neuronas corticales, en zonas donde coexiste con la SS y el neuropéptido Y (Schmechel y cols., 1984; Ellison y cols., 1986; Mohr y cols., 1986).

## 2.6 - Biología molecular

En los últimos años son muy numerosos los trabajos que sobre este campo se han realizado en la EA, razón por la cual a continuación sólo se expondrán algunos de aquellos que clásicamente definieron estos aspectos.

El RNA de cerebros con EA es parcialmente inactivo y altamente degradable (Morrison y cols., 1987). Existe una elevada correlación entre la severidad de la demencia y cambios patológicos en las grandes células piramidales corticales, consistentes en pérdida y reducción del volumen nuclear y nucleolar celular y del contenido de RNA citoplasmático (Neary y cols., 1986).

El metabolismo y capacidad reparativa del DNA también parecen hallarse afectados en la EA (Terry y Katzman, 1983; Robinson y cols., 1987).

## 2.7.- Alteraciones morfológicas y estructurales molares del cerebro

Nos referimos en este apartado a las alteraciones morfológicas y estructurales que presentan globalmente los cerebros de enfermos con EA y que nos vienen medidas por la Tomografía Axial Computadorizada (TAC), la Tomografía de Emisión de Positrones (TEP), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía de Emisión de Fotones Simples (TEFS). Los hallazgos relativos a la electrofisiología de la EA serán tratados detalladamente en otro apartado.

- TAC Con esta técnica se observa que la densidad hística, medida en unidades Hounsfield, es inferior en los lóbulos temporal y frontal de pacientes con EA (Bondareff y cols., 1981b; Creasey y cols., 1986; Burns, 1990). El grado de atrofia cortical medido por TAC se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad: a menor atrofia, mejor pronóstico. Se ha visto también que en la EA existe en ensanchamiento ventricular (Soininen y cols., 1980; Burns, 1990) que correlaciona con la magnitud del deterioro intelectual (Naguib y Levy, 1982; Burns y cols., 1991), aunque esto no es así siempre (Aharon-Peretz y cols., 1988). Sin embargo, también se han encontrado alteraciones de estas características en ancianos sanos (Gómez González y Rodríguez González, 1989).

- TEP Con esta técnica parece haberse demostrado un hipometabolismo cortical general proporcional al grado de disfunción cognitiva en la EA (Chase y cols., 1983; Haxby y Rapoport, 1986), aunque no siempre se encuentra una clara correlación (Mc Geer y cols., 1990). Se daría un mayor hipometabolismo en áreas

témporo-parietales, seguidas en magnitud por las regiones frontales (Chase y cols., 1983; Friendland y cols., 1985; Jagust y cols., 1988; Dekosky y cols., 1990; McGeer y cols., 1990). En algunas ocasiones se ha encontrado que estos fenómenos se dan mayormente de forma simétrica (Brun y Englund, 1986; DeKosky y cols., 1990); en otras ocasiones parece que el hemisferio izquierdo está más afectado que el derecho (Mc Geer y cols., 1990), y en otros estudios parece claro que lo predominante es una asimetría, pero en unos sujetos el más dañado sería el hemisferio derecho y en otros el izquierdo, sin que haya más de un tipo que de otro (Haxby y cols., 1990).

- RMN Dentro de esta técnica, el parámetro T ("spin-lattice relaxation time") parece diferenciar casos de EA de otras patologías (Hollander y cols., 1986). Básicamente, se encontrarían lo mismo que con la TAC, sólo que con mayor fiabilidad y nitidez (Gómez González y Rodríguez González, 1989).

- TEES Esta técnica demuestra la existencia de un déficit de perfusión póstero-temporal y parietal en la EA (Hollander y cols., 1986; Johnson y cols., 1987; Ihl y cols., 1989a; Prohovnick y cols., 1989; DeKosky y cols., 1990; Montaldi y cols., 1990). En unos trabajos se encuentra una clara asimetría, siendo el hemisferio izquierdo el más afectado, mientras que en otros trabajos, de forma contradictoria, parece que lo destacable es la bilateralidad de las alteraciones. En alguna ocasión (Montaldi y cols., 1990) se ha encontrado una relación entre el flujo sanguíneo cerebral y ciertas medidas de deterioro cognitivo, aunque en otros trabajos esto no ha sido posible (Prohovnick y cols., 1989).

La corteza cerebral parece ser el primer y principal lugar del cerebro en ser dañado en la EA (Mann, 1989). A la vista de los trabajos arriba expuestos se deduce claramente que la EA tiene predilección por atacar determinadas zonas corticales más que otras. Dichas zonas serían las frontales, parietales y temporales. Iguales conclusiones se podrán extraer cuando se observen los resultados relativos a la electrofisiología. No obstante, queda un problema por resolver, y es el de cuál de dichas zonas es la primera en verse afectada y el orden de afectación en el curso de la enfermedad, ya que algunos autores (p.e., Ihl y cols., 1989a y 1989b; McGeer y cols., 1990) defienden claramente que el lóbulo parietal es la primera zona en verse afectada, mientras que otros (Jolles y Hijman, 1983; Jolles, 1986) defienden que lo más afectado en los primeros momentos de la enfermedad serían diversas regiones de los lóbulos frontales, aunque no descartan que a la vez, aunque de

manera secundaria, se vean afectados los lóbulos parietales. Estos últimos autores se basan principalmente en datos neuropsicológicos.

Otra cuestión que aún no está determinada, como ha podido verse, es si las alteraciones se producen de forma simétrica o asimétrica entre hemisferios. Hay aquí datos contradictorios; sirvan además de ejemplo dos trabajos recientes. Capitani y cols. (1990) concluyen que el hemisferio izquierdo está más dañado que el derecho, y que en ello no influye si el paciente pertenece al grupo de EA senil o presenil. Se basan en datos neuropsicológicos. Celsis y cols. (1990) concluyen que los pacientes con EA presenil presentan más alterado el hemisferio izquierdo, mientras que en pacientes con EA senil es más frecuente una alteración mayor en el derecho. Se basan en datos neuropsicológicos, de EEG y de TEFS.

## 2.8.- Clínica de la EA

Como ya se mencionó anteriormente, lo característico de esta enfermedad es su comienzo insidioso y su progreso gradual. Esto parece darse en el más del 80 % de los casos, y es definitivo (Fischer y cols., 1990).

Una de las primeras manifestaciones clínicas de la EA es la pérdida de memoria para hechos recientes (Huff y cols., 1987; Grober y cols., 1988; Knopman y Ryberg, 1989). No obstante, la variabilidad en cuanto a la intensidad de este primer síntoma ha llevado incluso a la creación de dos subtipos de EA, pues existe un subgrupo cuyo comienzo implica una pérdida más dramática de las capacidades de la orientación espacial (Albert y cols., 1990). Las alteraciones de la memoria para hechos recientes incluyen la memoria de reconocimiento visual y espacial (Sahakian y cols., 1988), la memoria verbal (Martin y cols., 1985) y la memoria semántica (Ober y cols., 1986). También se ve alterada la amplitud de memoria a corto plazo (Morris, 1987). Parece ser que la pérdida de información que sufren estos pacientes se produce enteramente dentro de los diez primeros minutos (Kopelman, 1985; Hart y cols., 1988; Sahakian y cols., 1988), así como que la memoria de trabajo se ve también empobrecida (Becker, 1988).

En cuanto a la memoria a largo plazo o retardada, también aparece deficitaria en la EA, siendo este hecho más peculiar de esta enfermedad frente a las demencias provocadas por la Enfermedad de Parkinson, en las que también es

frecuente observar un empobrecimiento de memoria para hechos recientes (Flicker y cols., 1987; Helkala y cols., 1988; Sagar y cols., 1988).

Otras alteraciones, en el sentido de un empobrecimiento, que aparecen en la EA se dan en procesos de atención (Ober y cols., 1986), de orientación espacial (Henderson y cols., 1989), lingüísticos (nombramiento inadecuado de objetos, comprensión deficiente de las estructuras gramaticales, incluyendo déficits tanto a nivel léxico-semántico como a nivel sintáctico) (Berg y cols., 1984; Knesevich y cols., 1986; Huff y cols., 1987; Flicker y cols., 1987; Murdoch y cols., 1987; Becker y cols., 1988; Kontiola y cols., 1990), de lectura y escritura (Koss y cols., 1984; Cummings y cols., 1986; Murdoch y cols., 1987). También se puede hablar en la EA de un empobrecimiento cognitivo general (Burch y Andrews, 1987; Weinstein y Amsel, 1987).

Parece ser que en la EA se presentarían problemas de visión, incluyendo la agudeza visual y los movimientos oculares, debido a una neuropatía óptica primaria, especialmente por una degeneración de la capa ganglionar retinal y de los axones del nervio óptico (Sadun, 1989).

También es frecuente encontrar manifestaciones de síntomas psicóticos, tales como alucinaciones o delirios (Drevets y Rubin, 1989).

## 2.9.- Pruebas de diagnóstico neuropsicológico

Existe un elevado número de pruebas para evaluar las alteraciones cognitivo-conductuales en las demencias, tanto a nivel global como al nivel de cada una de las alteraciones específicas. Por lo tanto, sólo se expondrán algunas de las más utilizadas o conocidas:

### I.- Orientación en el espacio y en el tiempo:

- Los subtests de orientación del Mini-Mental State Examination (Folstein y cols., 1975). Su versión al castellano es el Mini-Examen Cognoscitivo (Lobo y cols., 1979)

- Orientación Temporal (Benton y cols., 1983).

- Orientación con respecto a la Información Personal y a la Ubicación (Hamsher, 1982).

## II.- Memoria:

- test de recuerdo libre de nombres concretos (Lezak, 1983),
- un test de aprendizaje de tres-cuatro pares asociados (verbales y no verbales) para su uso en el paradigma de reconocimiento,
- Recognition Span Test (Moss, 1984),
- Brown-Peterson Distractor Test (Peterson y Peterson, 1959),
- pruebas de memoria de información adquirida recientemente (Storandt y cols., 1984; Eslinger y cols., 1985),
- recuperación retardada de una historia breve (Becker y cols., 1987),
- recuperación retardada del Rey-Osterrieth Figure modificado (Osterrieth, 1944),
- listas de palabras como la incluida en el "Diagnóstico Neuropsicológico de Luria" (Christensen, 1979).
- para memoria primaria, una prueba de recuerdo de una secuencia de dígitos en el mismo orden (Storandt y cols., 1984),
- para memoria secundaria, las pruebas podrían ser: Wechsler Memory Scale, Logical Memory, Associate Learning y el Benton (Delay) Errors (Storandt y cols., 1984),
- en memoria terciaria se usa la subescala de información del test WAIS (Storandt y cols., 1984).

## III.- Lenguaje:

- Se evalúa con examen de fluidez verbal, de tipo semántico o categórico, como el Category Fluency Test (Newcombe, 1969). Otros tests aplicables son:
- Boston Naming Test (Kaplan y Goodglass, 1978), preferiblemente una de las formas abreviadas,
- Boston Diagnostic Aphasia Examination (Goodglass y Kaplan, 1972),
- Western Aphasia Examination Test (Kertesz, 1979),
- Token Test (DeRenzi y Vignolo, 1962), con el Reporter's Test (DeRenzi y Ferrari, 1978).

## IV.- Praxias construccionales:

- Se evalúan con tests del tipo de los que el paciente copia un dibujo, por ejemplo el Composite Score for Drawings, o también podría utilizarse el subtest Rompecabezas del WAIS (Wechsler, 1981).

- *Three-Dimensional Block Construction* (Benton y cols., 1983).

- La figura del Wechsler Memory Scale (Wechsler, 1945).

#### V.- Atención:

- Pruebas del tipo tiempo de reacción, como el Simple Reaction Time (Benton, 1977) o el Letter Cancellation Time (Diller y cols., 1974).

- Continuous-Performance Test (Rosvold y cols., 1956).

#### VI.- Percepción visual:

- Gollin Incomplete-Pictures Test (Gollin, 1960).

- Hooper Test (Hooper, 1958).

- Discriminación de Formas Visuales (Benton y cols., 1983).

#### VII.- Inteligencia y resolución de problemas:

- Wisconsin Card Sorting Test (Grant y Berg, 1948).

- Poisoned Food Problem Task de Arenberg (Arenberg, 1968).

#### VIII.- Actividades de la vida diaria:

- Se mide el funcionamiento social y las actividades instrumentales de la vida diaria (Katz y cols., 1963; Linn y Linn, 1983; Lawton y Brody, 1969).

- El bloque "Actividades de la Vida Cotidiana" de la Escala de Demencia de Blessed y cols. (1968).

Para medir, a nivel general, el grado de deterioro o de demencia, las pruebas más utilizadas son el Mini-Mental State Examination (MMSE), de Folstein y cols. (1975), del cual existe una adaptación para España (Lobo y cols., 1979), la Escala de



Demencia de Blessed y cols. (1968)) y el Brief-Cognitive Rating Scale, de Reisberg y cols. (1985), con sus apéndices Functional Assessment Stages y Global Deterioration Scale. No obstante, parece ser que la clase social, la educación y el sexo pueden tener influencia sobre estas puntuaciones, como se ha visto para el MMSE (O'Connor y cols., 1989). Las tres pruebas citadas parecen arrojar resultados globales que correlacionan altamente entre sí (Reisberg y cols., 1989b), siendo preferibles estas pruebas globales a las pruebas específicas, por presentar éstas fácilmente un efecto techo (Berg y cols., 1990).

Otra prueba para medir el deterioro de una manera global es el test de Kokmen y cols. (1987), siendo esta prueba muy similar al MMSE.

En los últimos años esta cobrando especial importancia el Test del Reloj ideado por Shulman y cols. (1986), pues siendo una prueba de muy corta duración parece ser bastante sensible al grado de demencia a nivel global (Sunderland y cols., 1989; Wolf-Klein y cols., 1989).

## 2.10.- Clasificaciones tipológicas

Hasta fechas relativamente recientes, la EA se había subdividido únicamente en estadios basados en la severidad de la demencia y en la edad de comienzo. La primera subdivisión consiste en tres estadios: ligero, moderado y severo. Se basa en las puntuaciones en los tests de funcionamiento cognitivo general tales como el Mini-Mental State Examination (Folstein y cols., 1975), si bien los puntos de corte nunca han estado claros y varían dependiendo del autor. No obstante, esta es la clasificación más utilizada en los trabajos de investigación.

Otra división en base a la severidad de la demencia es la propuesta en el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) para todas las demencias. También se divide en leve, moderada y severa, y es como sigue:

- Leve: Si bien hay un deterioro significativo de las actividades laborales o sociales, la capacidad de autonomía se mantiene con una higiene personal adecuada y una capacidad de juicio relativamente intacta.

- Moderada: La capacidad de autonomía está alterada y puede resultar peligroso para el sujeto el no estar sometido a un cierto grado de control.

- Grave: Las actividades de la vida diaria están tan deterioradas que es necesario un control continuo.

Por otra parte, una división cuantitativa relativamente reciente es la de Reisberg y cols. (1985), que en parte se asemeja a la del DSM-III-R para todas las demencias, pero aquí es únicamente para la EA:

-EA leve: Hay pérdida de la capacidad para realizar tareas complejas.

-EA moderada: Requiere asistencia en la elección de su ropa. Puede ser necesaria la ayuda para bañarse.

-EA moderadamente severa: Tiene cinco grados: a) Hay dificultad para vestirse. b) Necesita asistencia para el baño; aparece miedo al baño. c) Pierde la capacidad para asearse. d) Incontinencia urinaria. e) Incontinencia fecal.

-EA muy severa: Con seis grados: a) La capacidad de lenguaje se limita a un vocabulario máximo de seis palabras. b) El vocabulario es ininteligible y limitado a una sola palabra. c) Hay pérdida de la capacidad deambulatoria. d) Presenta pérdida de la capacidad para sentarse. e) Pierde la capacidad de sonreír. f) Estupor y coma.

La división en base a la edad establece la existencia de una Enfermedad de Alzheimer Presenil (inicio antes de los 65 años de edad) y una Enfermedad de Alzheimer Senil (tras los 65 años). A ésta última no se la denominaba anteriormente Enfermedad de Alzheimer, sino Demencia Senil.

En los últimos años han ido apareciendo clasificaciones de carácter cualitativo. Mencionaremos algunas de las más destacadas.

El DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) también hace una subdivisión concreta para la demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer, tanto de inicio senil como de inicio presenil, (es decir, no aplicable ahora a todas las demencias) en los siguientes subgrupos:

- 1- Con delirium
- 2- Con ideas delirantes
- 3- Con depresión
- 4- No complicada

Por su parte, Mayeux y cols. (1985) distinguen otros cuatro subtipos de EA:

- 1- Benigna: poca o ninguna progresión de la enfermedad.
- 2- Mioclónica: declive intelectual severo y mutismo frecuente.
- 3- Extrapiramidal: declive intelectual y funcional severos, con síntomas psicóticos severos.
- 4- Típica: progresión gradual del declive intelectual y funcional, pero sin otros aspectos distintivos.

Otra clasificación cualitativa, esta vez basada en síntomas neuropsicológicos, es la propuesta por Naugle y cols. (1985). Distingue cinco tipos:

- 1- De bajo funcionamiento neuropsicológico, caracterizado por déficits generalizados severos.
- 2- De mayor nivel en habilidades visuo-espaciales que los otros subgrupos.
- 3 y 4- No se distinguen estos dos subgrupos en habilidad verbal y memoria, pero sí en habilidades visuo-espaciales
- 5- De mayor nivel en habilidades verbales.

La clasificación de Martin y cols. (1986) distingue otros cinco subtipos:

- 1-Pacientes con altas puntuaciones en tareas de hallazgo de palabras (word-finding) y en tareas visuo-constructivas.
- 2-Pacientes con puntuaciones medias en las tareas de hallazgo de palabras y en tareas visuo-constructivas.
- 3-Pacientes con bajas puntuaciones en tareas de hallazgo de palabras y en tareas visuo-constructivas.
- 4-Pacientes con puntuaciones altas en tareas de hallazgo de palabras y bajas en tareas visuo-constructivas.
- 5-Pacientes con puntuaciones bajas en tareas de hallazgo de palabras y altas en tareas visuo-constructivas.

Por su parte, Albert y cols. (1990) distinguen entre pacientes con EA con un comienzo de la enfermedad caracterizado por déficit significativo y profundo de memoria, y pacientes cuyo síntoma más prominente al inicio es el empobrecimiento en funciones visuo-espaciales, encontrando entre ambos grupos diferencias a nivel electroencefalográfico.

Como se puede apreciar, tanta tipología no puede estar sino reflejando la enorme variabilidad sintomatológica, especialmente a nivel neuropsicológico, que se da en pacientes con EA, factor éste que no siempre ha sido tomado en cuenta y que es de enorme importancia, especialmente a la hora de explicar resultados contradictorios entre los diversos grupos de investigadores.

### **3.- LA DEMENCIA MULTI-INFARTO (DMI)**

#### **3.1. - Evolución histórica**

Inicialmente se creía que este tipo de demencias de origen vascular eran consecuencia del estrechamiento de las arterias cervicales y cerebrales, produciéndose hipoperfusión crónica del cerebro (Fields, 1986). Por esto se la estuvo llamando durante mucho tiempo "demencia arteriosclerótica". Actualmente se considera un error esta interpretación, considerándose que su origen más común estaría en la ocurrencia de múltiples infartos como consecuencia de trombosis o embolia.

#### **3.2. - Concepto y diagnóstico**

En el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) se la denomina "Demencia por Infarto Múltiple", y también pertenece al grupo de las demencias de inicio senil y presenil. Se caracterizaría por un curso deteriorante por etapas, con una distribución parcial de los déficits al comienzo del proceso, y por la existencia de signos y síntomas neurológicos focales. Es condición necesaria la evidencia de una enfermedad cerebrovascular significativa que se estime relacionada etiológicamente con la demencia.

#### **3.3.- Hipótesis etiopatogénicas**

3.3.1. - **Factores genéticos.** No se tiene constancia de la transmisión hereditaria de esta enfermedad, salvo de los factores relacionados con la hipertensión cerebral (Mahendra, 1987).

3.3.2. - **Factores metabólicos.** La neurona, en condiciones normales, obtiene su energía a través de glucólisis aerobia. Se ha comprobado que en la vejez y, más aún, en la EA, existe una enorme disminución de los enzimas glucolíticos en la corteza cerebral (Meier-Ruge, 1985), dado que existe una enorme disminución de

los enzimas glucolíticos en la EA. Dadas las condiciones de anaerobiosis que se dan en la DMI, la síntesis de acetil CoA se ve disminuida, con lo que aquí tendríamos un nexo de unión entre la EA y la DMI en el sentido de un empobrecimiento colinérgico debido, al menos en parte, a una merma en la producción de acetil CoA (Siesjö y Rehncrona, 1980).

**3.3.3. - Factores hipertensivos.** Se ha propuesto como mecanismo primario de la DMI la hipertensión, mecanismo al que se añadirían los factores metabólicos antes mencionados. Según Bowen y Davidson (1981), parece que las arterias cerebrales compensan el aumento persistente de la presión sanguínea luminal por hipertrofia de la capa medial muscular, al mismo tiempo que se produce una elongación y espiralización de las arterias. Esto aumenta al avanzar la edad en el córtex cerebral y la sustancia blanca. La arteria entonces se separa del tejido por un canal lleno de fluido, lo que provocaría una pérdida de sensibilidad de la arteria a cambios en niveles de oxígeno. Un ateroma focal acentuaría y enmascararía estos cambios, y cualquier infarto resultante podría conducir a sobrepasar los 50 ml de pérdida de tejido nervioso propuestos como umbral para la manifestación de una demencia por Roth (1980).

#### 3.4. -Alteraciones morfológicas y estructurales molares del cerebro.

**-TAC.** La TAC es de uso primordial en el diagnóstico de la DMI, pues gracias a ella se puede localizar el lugar y cuantía de los múltiples infartos, así como su posible relación en base a estos parámetros, con el origen de la demencia, pues pueden darse casos de múltiples infartos sin demencia [recuérdese el umbral propuesto por Roth (1980) de 50 ml de pérdida de tejido cerebral]. No obstante, esta prueba no detecta infartos en el tronco del encéfalo, necesitando, además, el transcurso de cierto tiempo entre la ocurrencia de la isquemia y la realización de la TAC para poder visualizar los infartos: el 5 % de los casos se visualizan a las 4 horas; el 50 % a las 24 horas, y el 95 % al octavo día. Los infartos se pueden presentar en múltiples zonas corticales de ambos hemisferios (Gómez González y Rodríguez González, 1989). Se ha encontrado también un alargamiento de los ventrículos tercero y laterales, que correlacionaría con la severidad de la demencia (Aharon-Peretz y cols., 1988).

**-TEP.** Se observaría un déficit de metabolismo de glucosa en aquellas zonas afectadas por los múltiples infartos.

-RMN. Se observarían básicamente los mismos fenómenos que con la TAC, si bien tiene la ventaja de ser más precoz y sensible, además de ser capaz de detectar infartos en el tronco del encéfalo.

Al contrario de lo que ocurre en la EA, no se han propuesto lugares específicos de afectación preferente en el cerebro de los DMI. Parece que los infartos pueden ocurrir en casi cualquier parte del cerebro y, dado que no es una enfermedad necesariamente progresiva, no se han sugerido modelos de secuencia temporal respecto a la afectación de zonas corticales.

### 3.5. - Clínica de la DMI

Generalmente se ha considerado que el comienzo de la DMI es repentino, tras un accidente cerebrovascular, presentando un deterioro escalonado. De hecho, como veíamos en el concepto de la DMI, el DSM-III-R lo expone así en sus criterios diagnósticos. No obstante, un estudio reciente de Fischer y cols. (1990) ha encontrado que esto sólo se daría en un tercio de los pacientes con DMI.

La labilidad emocional sí parece ser un factor característico. También son propios los síntomas somáticos como dolor de cabeza y vértigos. Los cambios cognitivos son menos prominentes que en la EA, si bien dependen del lugar y cantidad del tejido dañado, por lo que pueden ser de muy variado tipo, y son fluctuantes (Hachinski y cols., 1975). La personalidad está bien conservada, así como su "insight", lo cual podría explicar la típica depresión de estos pacientes, probablemente originada al ser conscientes de su enfermedad.

Sus desórdenes lingüísticos vendrían caracterizados principalmente por alteraciones en el reconocimiento, el nombramiento y la repetición de palabras, lo cual parece distinguirlos muy bien de los pacientes con EA, cuyo mayor defecto sería una mala comprensión de las estructuras gramaticales (Kontiola y cols., 1990).

Según Hachinski y cols. (1975), una característica cardinal es la presencia de signos neurológicos focales y el avance escalonado de la demencia: a las exacerbaciones les sigue un período estacionario, incluso con alguna remisión, tras lo cual viene otra exacerbación que agrava los síntomas. No obstante, ya

mencionamos más arriba que esta segunda característica conviene sea tomada con cautela a la luz de los últimos hallazgos. Dichos autores elaboraron una "escala isquémica" para distinguir pacientes con esta patología de pacientes con EA, siendo esta escala una de las más utilizadas actualmente.

### 3.6. - Pruebas de diagnóstico neuropsicológico

El contenido de este apartado sería el mismo que su homólogo para la EA (apartado 2.9). Remitimos al lector, pues, a que consulte dicho apartado.

### 3.7. - Clasificaciones tipológicas

Una de las clasificaciones de la DMI, mencionada por Caballero (1987), distinguiría los siguientes subtipos:

- Infarto aislado, principalmente de la línea media
- Infartos múltiples (microinfartos). Es la más frecuente.
- Parálisis pseudobulbar
- Estados lacunares
- Enfermedad de Binswanger (infartos de la sustancia blanca).

Por su parte, también es aplicable aquí la división en base a la severidad de la demencia (leve, moderada y severa) propuesta en el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) para todas las demencias, y que describíamos en el apartado correspondiente a la EA. Además, el DSM-III-R establece, ya en concreto para la DMI, los mismos subtipos que establecía para la EA, es decir:

- con delirium
- con ideas delirantes
- con depresión
- no complicada

## 4. - ELECTROENCEFALOGRAFIA Y POTENCIALES EVOCADOS

#### 4.1. - La electroencefalografía computarizada

La electroencefalografía (EEG) convencional estudia las oscilaciones rítmicas de la actividad eléctrica cerebral, descritas por Berger en 1929, de forma visual, realizando un análisis que en no pocos aspectos podría calificarse de artesanal. Saber interpretar un registro de EEG requería años de experiencia para poder intuir, sin necesidad de utilizar reglas métricas, qué frecuencias se hallaban presentes. Muchas veces dichas oscilaciones no eran ondas puras, sino que más bien presentaban un aspecto complejo, resultado de la presencia de varias frecuencias y amplitudes a un tiempo. Esto dificultaba aún más la tarea, e incluso podría desvirtuarla.

Con la aplicación de las computadoras al proceso de análisis de la EEG, ha podido darse un gran salto. Las computadoras realizan lo que se llama un "análisis espectral" o análisis de frecuencias. Este método divide una onda en sus diferentes componentes de frecuencia. Nos dice las amplitudes de las diferentes frecuencias que componen el registro. Este método es conocido como "análisis de Fourier", pues su formulación matemática fue concebida por Jean Baptiste Fourier, matemático francés de los siglos XVIII y XIX. Existen otros métodos para realizar el análisis espectral (tales como el Gram-Charlier); sin embargo, el de Fourier es el más ampliamente utilizado en EEG.

Las amplitudes de un análisis de Fourier se expresan en valores medios al cuadrado ("espectro de potencia").

Gracias a estas técnicas, podemos trabajar en electroencefalografía con números exactos, incluyendo varios decimales, con lo que ello implica a la hora de poder realizar análisis estadísticos.

Una técnica derivada de la realización de análisis espectral son los Mapas de Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC) (Duffy y cols., 1979). Dicha técnica consiste, básicamente, en otorgar colores a los valores en cada electrodo de un punto determinado (o de la media de varios puntos) del espectro de potencia, y la representación sobre una figura que simula una cabeza humana de dichos colores, llenándose el espacio entre electrodos con los colores (valores) que la máquina halla calculado en función de la media de los tres (interpolación triangular) o cuatro (interpolación cuadrangular) electrodos más cercanos.



Dicha técnica de los MAEC no añade más valor cuantitativo del que meramente otorgan los análisis espectrales, pero facilita un cambio cualitativo en la interpretación de los resultados, ya que permite apreciar diferencias regionales o tendencias que así son fácilmente asequibles al ojo humano, pudiendo llegarse a extraer conclusiones o elaborar hipótesis que con la mera observación de los datos numéricos hubieran pasado desapercibidas o mal entendidas.

La forma habitual de procesar los datos de los MAEC es la estipulada por Duffy y cols. en 1981, la técnica "Statistical Probability Mapping" (SPM). Dicha técnica establece dos maneras de aproximarse al estudio con MAEC. La primera se refiere a la comparación de un individuo con una muestra de referencia. En ella, se elabora un mapa con el promedio de las puntuaciones de un grupo normativo en una determinada banda y se compara con el mapa del individuo, llegándose a un mapa estadístico compuesto por las puntuaciones  $z$  ( $z=(directa-media)/desviación\ típica$ ). Esto se haría por cada banda en cuestión. Esta aproximación es aplicable, según estos autores, al diagnóstico de un individuo.

La segunda aproximación se refiere a los estudios experimentales en los que se comparan, al menos, dos grupos, uno experimental y otro control. Se elaboraría un mapa promedio de cada grupo por cada banda, y se compararían por medio de la  $t$  de Student, obteniéndose por cada banda un mapa de las puntuaciones  $t$  resultantes de las comparaciones. Esta metodología ha sido objeto de críticas debido a la aproximación estadística utilizada (Oken y Chiappa, 1986), por lo que se la ha considerado útil únicamente para enfoques exploratorios, necesitando al menos dos replicaciones para poder considerarse confirmatoria (Duffy, 1989a; Duffy y cols., 1986).

Los MAEC también pueden realizarse a partir de potenciales evocados, con lo que enriquecen el conocimiento sobre la topografía de los distintos componentes.

Con estas técnicas de EEG computadorizada y MAEC se ha producido un gran avance en la posibilidad de conocimiento de la corteza cerebral en seres humanos vivos. Téngase en cuenta un trabajo reciente de Cuffin y cols. (1991) donde se comprueba que el EEG es capaz de detectar focos eléctricos con una precisión media de 1.1 cm. No obstante, dichas técnicas están aún en fase de desarrollo, especialmente en lo que a su utilidad diagnóstica se refiere y en cuanto a la interpretación de resultados, aunque su "status" actual ya permite extraer

conclusiones valiosas con respecto a los mecanismos corticales que subyacen a determinadas patologías y comportamientos.

#### 4.2. - Distribución convencional de frecuencias

Las frecuencias tradicionales que se analizan en la EEG son las bandas: delta ( $\delta$ ) [de 0.1 a 3.5 ciclos por segundo o hercios (Hz)], theta ( $\theta$ ) (4-7.5 Hz), alfa ( $\alpha$ ) (8-13 Hz) y beta ( $\beta$ ) (más de 13 Hz). Los límites no son siempre los mismos, siendo los aquí expuestos los más habituales. La secuencia de bandas no tiene una explicación lógica, estando su origen en aspectos históricos de la EEG. Así,  $\alpha$  y  $\beta$  fueron términos introducidos por Berger (1929). El término  $\delta$  fue introducido por Walter (1936) para denominar las frecuencias por debajo de  $\alpha$ . Sin embargo, Walter también vio la necesidad de hacer una mención especial al rango 4-7.5 Hz, llamándolo ritmo  $\theta$ .

En las frecuencias de las bandas  $\alpha$  y  $\beta$  se hallan los ritmos más habituales en individuos sanos despiertos (Niedermeyer, 1987a). La banda  $\alpha$  también incluye el ritmo  $\alpha$ , o frecuencia dominante posterior (véase apartado 4.5), ya que su distribución suele ser mayor en regiones posteriores, especialmente en zonas occipitales. La actividad de la banda  $\alpha$  se ve mejor cuando el individuo tiene los ojos cerrados y bajo condiciones de relajación física. Se atenúa o bloquea con procesos atencionales (International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1974), especialmente si dichos procesos atencionales se dirigen al entorno, ya que ante tareas que requieren una reducida atención al medio, estando la atención dirigida a procesos cognitivos, internos, tales como cálculos aritméticos,  $\alpha$  aumenta (Ray y Cole, 1985). La banda  $\alpha$  también ha sido interpretada como correlato de mecanismos de búsqueda de estimulación (Giannitrapani, 1971)

De manera ocasional, en la EA se ha encontrado una disminución del voltaje de la banda  $\alpha$  (Coben y cols, 1985, 1990). Soininen y cols. (1988) encontraron que en sujetos con EA ligera la potencia de la banda  $\alpha$  correlaciona con los niveles de somatostatina en líquido cefalorraquídeo. Con la técnica MAEC, Ihl y cols. (1988) encontraron que mientras en sujetos sanos  $\alpha$  presenta sus máximos valores en zonas occipitales, en la EA era más difusa, aunque con un máximo en áreas parieto-centrales. Diversos autores han (Constantinidis y cols., 1969; Fenton, 1986; Onofrj y

cols., 1989) han encontrado que la actividad  $\alpha$  presenta mayor potencia en los DMI en comparación con los pacientes con EA.

La banda  $\beta$  parece asociada con una activación cortical concreta, especialmente durante tareas cognitivas o eventos con carga emocional (Ray y Cole, 1985). También se ha interpretado que esta banda estaría relacionada con mecanismos de búsqueda de estructura de los estímulos, aumentando mientras se realiza la estructuración por parte del sujeto en zonas temporales y en zonas que dependen de la modalidad y características del estímulo (Giannitrapani, 1971). Parece haber un aumento de la potencia de esta banda en edades avanzadas (Niedermeyer 1987-b), si bien este aumento no está asociado al declive mental propio de la edad. Dicho aumento parece ser mayor en regiones centrales. En pacientes con EA, la banda  $\beta$  sufre una disminución en su potencia en comparación con individuos sanos de su misma edad, según se ha visto con EEG computadorizada (Penttilä y cols., 1985; Visser y cols., 1985; Scarone y cols. 1988; Guidi y cols., 1989) y MAEC (Duffy y cols 1984, Ihl y cols., 1988, 1989), observándose con esta última técnica que dicha disminución se da principalmente en zonas frontales bilaterales, a veces fronto-centrales, occipitales y parietales. Se ha encontrado que el descenso en la banda  $\beta$  parece estar correlacionado con un descenso en niveles de somatostatina en líquido cefalorraquídeo (Soininen y cols., 1988), así como con un descenso en el flujo sanguíneo cerebral, dándose el mayor descenso de ambos parámetros en regiones parieto-temporales (Ihl y cols., 1989a). También se ha encontrado una correlación entre la severidad de la demencia y un descenso de la potencia de  $\beta$  en regiones parietales (Ihl y cols., 1989b). Por último, la banda  $\beta$ , fundamentalmente de regiones parietales, es capaz de diferenciar aquellos pacientes con EA cuyo síntoma más prominente al comienzo de la enfermedad es un déficit significativo y profundo de la memoria de aquéllos cuyo principal síntoma es una alteración de las funciones visuo-espaciales, siendo el poder de dicha banda menor en este segundo grupo (Albert y cols., 1990). En la DMI parece que la banda  $\beta$  no sufriría modificaciones importantes (Fenton, 1986; Onofrj y cols., 1989).

La actividad de las bandas  $\delta$  y  $\theta$  se ve normalmente durante el sueño y clásicamente se considera anormal encontrarla en el adulto sano despierto, especialmente  $\delta$  (Duffy y cols., 1989). De hecho, su presencia en cantidades apreciables suele ir aparejada a algún tipo de alteración, generalmente de carácter estructural, no meramente funcional, del cerebro (Scott, 1976), viéndose habitualmente en casos de tumores, traumatismos, etc. No obstante, en los últimos

años han surgido trabajos en los que parece contradecirse lo clásicamente establecido, encontrándose que la mayor presencia de las frecuencias que comprenden estas bandas, especialmente  $\theta$ , también parece jugar un papel importante en procesos intelectuales, con correlaciones positivas (Petsche y cols., 1986). Véase a este respecto el apartado 4.4.

En individuos ancianos se encuentra a veces actividad  $\delta$  bilateral, actividad que, según Gibbs y Gibbs (1964) suele estar causada por alguna alteración vascular y asociada a dolores de cabeza, pérdida de memoria, ataxia, conciencia empobrecida y vértigos. También un aumento de  $\delta$  y  $\theta$  difuso se encuentra en sujetos deteriorados mentalmente (Niedermeyer, 1987b). Según Obrist (1976), "el enlentecimiento difuso, más que ninguna otra variable del EEG, está relacionado con el deterioro intelectual senil". Por ello, no sería extraño encontrar que en la EA se produzca un aumento de la potencia de  $\theta$  en diversas regiones en estudios de EEG convencional y computadorizada: parietal (Scarone y cols., 1988), occipital (Berg y cols., 1984; Visser y cols., 1985), temporal (Penttilä y cols., 1985), o de manera difusa (Guidi y cols., 1989), estando dicho aumento asociado, en enfermos en estadio ligero, a un descenso en los niveles de somatostatina en líquido cefalorraquídeo (Soininen y cols., 1988). Con los MAEC se ha encontrado un aumento de dicha banda en zonas occipitales (Duffy y cols., 1984; Ihl y cols., 1988), frontales (Duffy y cols., 1984) y centrales (Ihl y cols., 1989c).

También en esta línea concuerdan los hallazgos obtenidos mediante los MAEC de Duffy y cols. (1984) y Breslau y cols. (1989) en cuanto a un aumento de  $\delta$  en varias zonas corticales, especialmente en regiones frontales bilaterales, en pacientes con EA de inicio senil, si bien Ihl y cols. (1988, 1989c) encontraron que las mayores diferencias se daban en áreas parieto-temporales bilaterales. Con EEG computadorizada y convencional se ha encontrado un aumento de  $\delta$  en diversas regiones en enfermos con EA (Penttilä y cols., 1985; Visser y cols., 1985; Guidi y cols., 1989; Coben y cols., 1990).

La mayor existencia de ondas lentas difusas, que incluyen las bandas  $\delta$  y  $\theta$  conjuntamente, medida con EEG convencional, parece tener relación con un deterioro global así como con un empobrecimiento en la memoria (Hughes y cols., 1989). Por otra parte, este enlentecimiento del EEG, que es espúreo en los ancianos sanos y más marcado en pacientes con EA, parece haber demostrado unos buenos índices de fiabilidad y validez (Hooijer y cols., 1990).

En la DMI existiría también un aumento de la potencia de  $\delta$  y  $\theta$ , pero se produciría de manera más asimétrica y focalizada que en la EA, según estudios con EEG convencional y computarizada (Bucht y cols., 1984; Fenton, 1986).

Conviene decir aquí que en algunos sujetos con EA se da un empeoramiento importante de las variables electroencefalográficas descritas a lo largo del curso de la enfermedad, mientras que en otros las alteraciones son más estables, habiéndose encontrado en este último grupo, y no en el otro, una correlación entre el deterioro cognitivo global y las alteraciones electroencefalográficas en  $\beta$  y  $\theta$ , así como una correlación entre la alteración en  $\delta$  y funciones corticales tales como praxias de la mano, funciones visuales, habla espontánea y entendimiento del habla, no encontrando correlación entre la memoria y variables EEG (Soininen y cols., 1989). Se estipula la posibilidad de que las alteraciones electroencefalográficas típicas de la EA se expliquen por la deafferentación colinérgica del córtex causada por las lesiones en el núcleo basal de Meynert (NBM) o en la vía NBM-córtex (para una revisión véase Riekkinen y cols., 1991).

Diversas combinaciones de estas bandas se han realizado al abordar el problema de la EA, de entre las que más destaca es la llamada "relación  $\alpha/\theta$ ", que es la división del valor de la potencia de  $\alpha$  entre el valor de la potencia de  $\theta$ ; dicha relación presentaría una disminución en pacientes con EA, correlacionando con un deterioro en funciones cognitivas y comportamentales (Gueguen y cols., 1988, 1989; Filipovic y cols., 1989; Soininen y cols., 1989). Resultados similares se han encontrado con la combinación " $\alpha/\theta+\alpha$ " (Streletz y cols., 1990). Otra forma de combinación ha sido la mera suma de la potencia de todas las bandas, la llamada banda total o global, que se ha encontrado aumentada de forma difusa en pacientes con EA (Guidi y cols., 1989).

La mayoría de los estudios sobre demencia aquí reseñados han sido realizados con EEG computarizada; sólo algunos han aplicado los MAEC. Concretamente, ninguna comparación DMI-EA ha sido realizada utilizando los MAEC, lo cual podría ser de gran utilidad para entender fenómenos subyacentes a las diferencias entre ambas patologías. También es de destacar que la casi totalidad de estos estudios se ha realizado con los sujetos en condiciones de reposo, bien con ojos abiertos, bien con ojos cerrados, siendo muy escasos los estudios bajo diferentes situaciones conductuales que impliquen alguna tarea cognitiva, que posiblemente arrojarían resultados peculiares y de cierta importancia.

Por último, decir que gran parte de los trabajos antes reseñados pueden ser criticados en cuanto a la estadística utilizada, especialmente los referidos a la topografía de las alteraciones (Oken y Chiappa, 1986), que son los que han aplicado la metodología MAEC, generalmente con un análisis mediante la técnica SPM. Únicamente se podría considerar adecuado el trabajo de Breslau y cols. (1989). La mayoría del resto de los estudios, los de EEG convencional o computadorizada, sólo analizaban una o dos regiones de la corteza en cada trabajo, con lo que no se considera la importante información que puedan aportar las otras regiones para el conocimiento de la topografía de las alteraciones electroencefalográficas en las demencias. Como se ha podido ver, los pocos trabajos realizados con MAEC no han sido del todo consistentes en sus resultados. Por tanto son necesarios trabajos replicatorios o con una mejor metodología estadística que permitan confirmar o rechazar algunos de los resultados topográficos encontrados en estas bandas de frecuencia (Duffy y cols., 1986; Duffy, 1989a).

#### 4.3. - La actividad de 40 hercios

La actividad de 40 Hz ha sido considerada una entidad independiente de la banda  $\beta$  (Spydell y Sheer 1982a). Dicha actividad de 40 Hz aumenta durante la resolución de problemas, y tal aumento se produce en el hemisferio relacionado con el tipo de tareas que se estén llevando a cabo (Loring y Sheer, 1984). Se supone que la actividad de 40 Hz esta relacionada con un estado de arousal focalizado (Sheer, 1984), con lo que estaría reflejando la interacción entre las proyecciones reticulares troncoencefálicas colinérgicas ascendentes contingentes con los inputs sensoriales específicos y/o las huellas de memoria corticales; es decir, la actividad de 40 Hz reflejaría la interacción entre el input sensorial específico y el arousal cortical.

Con el envejecimiento no parece haber alteración de esta actividad (Spydell y Sheer 1982b). Sin embargo, los pacientes con EA y DMI presentan alteraciones. Ya en condiciones de reposo, los pacientes con EA muestran menor actividad de 40 Hz que los controles o que los DMI, y durante la realización de tareas cognitivas no se produce en la EA la asimetría hemisférica adecuada a la tarea que se observa en sujetos sanos; dicha asimetría sí se da en la DMI, pero su actividad es menor que en los controles (Loring y cols., 1985; Sheer, 1989).

Este tipo de análisis no ha sido realizado con EEG computarizada ni con los MAEC, sino que se ha contado el número de ondas de 40 Hz por unidad de tiempo al hacer las comparaciones. Sería de interés comprobar qué tipo de resultados ofrece la EEG computarizada y los MAEC.

#### 4.4. - Distribución de frecuencias en bandas de dos hercios

Es ésta una distribución muy elaborada y defendida por D. Giannitrapani. La mayoría de sus resultados y conclusiones se hallan en su libro "The Electrophysiology of Intellectual Functions" (Giannitrapani, 1985). Es una forma diferente de abordar la EEG que puede arrojar, y de hecho ya ha ocurrido así, resultados de importancia. Giannitrapani realiza correlaciones en cada electrodo entre la potencia de cada una de estas bandas de dos Hz, que irían desde los 0 a los 33 Hz (un total de 17 bandas), con los resultados obtenidos en los diversos ítems del WISC (exceptuando el de laberintos) en una muestra de niños, así como con las puntuaciones globales (verbal, manipulativa y total). Los resultados son muy numerosos, pero se intentarán resumir como siguen (los relativos a la muestra mayoritaria, la de sujetos diestros, un total de 56 sujetos):

-Subtest "Información": Hay un grupo de correlaciones en las frecuencias más bajas (1-5 Hz) en regiones parietales y centrales, con mayores valores en el lado derecho. Otro grupo se halla en las bandas 9 a 13 Hz, sobre todo 11 Hz, mostrando mayor predominio en zonas parietales a frontales del lado derecho. Otro grupo importante se da en la banda 23 Hz y superiores en regiones prefrontales.

-Subtest "Comprensión": Un grupo de correlaciones abarca las bandas 1 a 23 Hz, exceptuando 19 Hz, con un ligero predominio del lado izquierdo. La más importante es la banda 13 Hz. Existiría además un pequeño grupo de correlaciones negativas en la banda 31 Hz en zonas parietales y occipitales.

-Subtest "Aritmética": No hay correlaciones significativas en las bandas por debajo de 13 Hz. Las mayores correlaciones se dan en el lado izquierdo, y habría únicamente dos grupos, uno de las bandas 13 a 17 Hz, y otro de las bandas 21 a 25 Hz.

-Subtest "Semejanzas": Muy similar en sus correlaciones al de "Información", salvo una menor cuantía de las significaciones en la banda 13 Hz.

-Subtest "Vocabulario": Hay tres grupos principales de correlaciones: 1 a 5 Hz, 9 a 13 Hz y 21 a 23 Hz. Las mayores correlaciones se dan en la banda 13 Hz, en regiones centrales bilaterales.

-Subtest "Memoria de Dígitos": Predominio del lado derecho. Un grupo de correlaciones se da en las bandas 1 y 3 Hz de zonas occipitales fundamentalmente. Otro abarcaría las bandas 11 a 15 Hz, en zonas frontales, centrales y temporales. Otro grupo importante de correlaciones se daría en las bandas 19 y 23 Hz en regiones prefrontales temporales, ambas del lado derecho.

-Subtest "Figuras Incompletas": Las bandas 1 y 13 Hz son las más importantes. También hay otro grupo en las bandas 19 a 31 Hz en zonas prefrontales, principalmente del lado izquierdo.

-Subtest "Historietas": Hay correlaciones negativas en zonas frontales en las bandas 5 y 7 Hz. Un grupo importante de correlaciones abarca las bandas 13 a 23 Hz desde áreas centrales a occipitales, principalmente del lado izquierdo.

-Subtest "Cubos": Hay tres grupos de correlaciones: de 1 a 7 Hz, de 11 a 17 Hz y de 23 a 25 Hz. Están lateralizados, generalmente con mayores valores en lado izquierdo.

-Subtest "Rompecabezas": Sólo correlacionó la banda 13 Hz en zonas centrales bilaterales y temporales izquierdas.

-Subtest "Clave de Números": Destaca un grupo de correlaciones en occipital izquierdo en las bandas 7, 17, 19 y 23 Hz. La banda 3 Hz correlaciona negativamente en zona frontal bilateral.

-CI Verbal: Muestra un patrón similar al subtest "Comprensión". Los mayores valores están en las zonas centrales bilaterales y temporales derechas de la banda 13 Hz.

-CI Manipulativo: Destaca un grupo de correlaciones en las bandas 13 a 25 Hz en la zona occipital izquierda, con las mayores correlaciones en la banda 13 Hz para la zona central izquierda y 23 Hz para la occipital izquierda.

-CI Total: Es de destacar un grupo muy importante de correlaciones en las bandas 11 y 13 Hz en todas las zonas excepto las prefrontales bilaterales y la occipital



derecha. Otro grupo de interés es el de las correlaciones de la banda 23 Hz con zonas prefrontal, frontal, parietal y occipital, todas del lado izquierdo, y central del lado derecho. También destaca el hecho de que en la zona frontal se dan correlaciones en las bandas 5 y 7 a 23 Hz.

Todos estos datos se obtuvieron durante diferentes condiciones conductuales mientras se registraba el EEG, pues se suponía que este procedimiento podría arrojar datos de interés y marcadas diferencias. Una conclusión importante fue que los resultados no eran tan dispares de una condición conductual a otra, aunque en algunos casos sí fue de verdadero interés realizar dicho procedimiento.

Además, y para dar mayor cuerpo a sus datos, Giannitrapani realiza, únicamente con la muestra de sujetos diestros, diversos análisis factoriales, uno por cada condición cognitivo-conductual, en los que considera conjuntamente las variables electroencefalográficas y regionales (es decir, bandas por electrodos). Descubre que en cada condición conductual se dan al menos diez de los siguientes factores: bandas 1-3 Hz; 5-9 Hz; 11-13 Hz; 13-15 Hz; 13-23 Hz; 9, 15, 17 Hz; 19-33 Hz, 27 Hz, 29 Hz, (actividad) lenta frontal, lenta posterior, rápida prefrontal, rápida frontal, rápida post-temporal, rápida occipital, anterior derecha y un grupo misceláneo.

La forma de estudiar la electroencefalografía de Giannitrapani tiene su interés en tanto sirve para intentar entender procesos fisiológicos subyacentes a procesos cognitivos. Así, queda patente que la actividad lenta, en el rango  $\delta$  y  $\theta$ , especialmente de unos 4 Hz, y en contra de lo que habitualmente se piensa, está muy relacionada con la función intelectual. Liberson (1985), en base a los resultados de Giannitrapani, llega a distinguir entre inteligencia "activa" y "pasiva" en función de si las bandas de frecuencia con las que más correlaciona un determinado tipo de tarea están por encima (activa) o por debajo (pasiva) de la banda de 13 Hz.

El propio Giannitrapani, en su libro antes mencionado (1985), expone la necesidad de que sus análisis se efectúen en otro tipo de muestras, especialmente muestras que incluyan sujetos con alguna psicopatología. Hasta la fecha, sólo ha sido realizado un estudio con esta división de bandas de dos hercios en la EA. En dicho estudio, expuesto en dos publicaciones (Giannitrapani y Collins, 1988; Giannitrapani y cols., 1991) y realizado con una muestra de 16 sujetos con EA

severa y 10 sujetos control, se encuentra que la potencia a lo largo de las frecuencias estudiadas sigue una curva exponencial en el grupo con EA en donde decrece la potencia a medida que aumenta la frecuencia, mientras que el grupo control presenta una frecuencia predominante (que no se refiere exactamente a la frecuencia media o dominante descrita en el siguiente apartado) en los 9 Hz. Las bandas 1 a 5 Hz mostraban una mayor potencia en el grupo con EA, y las bandas 9 a 27 Hz una menor potencia, en comparación con el grupo control, todo ello de manera significativa y en casi la totalidad de los electrodos estudiados (los electrodos en que diferían variaban de una banda a otra). El "punto de cruce" entre ambos grupos estaría, pues, en torno a los 7 Hz.

No obstante, el estudio de las bandas de dos Hz de ancho no está suficientemente desarrollado en la EA, pues no se han realizado correlaciones con variables psicológicas (cognitivo-conductuales), ni se han realizado análisis factoriales, desarrollos que sí fueron hechos en niños en los trabajos antes citados. También es de destacar que el único trabajo realizado con sujetos con EA se haya hecho con pacientes en el estadio severo de la enfermedad, siendo preferible generalmente estudiar sujetos en los primeros estadios (leves y/o moderados), especialmente si se busca una utilidad diagnóstica así como un conocimiento de la evolución de esta enfermedad. Otra cuestión importante es que en este trabajo se empleó como técnica estadística el ANOVA de un factor (grupo), no exponiéndose las medidas adoptadas con respecto al cumplimiento de supuestos estadísticos (normalidad, etc); creemos más idóneo realizar estos estudios con un ANOVA de dos factores (grupo  $\times$  electrodo). Por último, no han sido realizados mapas de actividad eléctrica cerebral de estas bandas en la EA.

Por todo ello, creemos que sería de gran utilidad realizar trabajos en este sentido, necesarios para el conocimiento de la relación entre la EEG y la demencia, así como para ampliar el conocimiento de la relación entre la EEG y funciones intelectuales.

#### 4.5. - Frecuencia media, movilidad y complejidad

La frecuencia media o dominante es, como su nombre indica, la frecuencia que más aparece en un registro de EEG. Suele estar comprendida dentro del rango de la banda  $\alpha$  y es vista como "actividad rítmica de fondo". Dicha frecuencia media va enlenteciéndose en ancianos, lo que parece estar relacionado con un declive de

la función mental. La frecuencia media en demencias ha sido estudiada en ciertas ocasiones (Brenner y cols., 1986; Erkinjuntti y cols., 1988, Gueguen y cols., 1988; Prinz y Vitiello, 1989; Soininen y cols., 1989; Coben y cols., 1990), encontrándose disminuida en la EA en comparación con sujetos normales, a veces correlacionando con el grado de demencia, también correlacionando con los niveles de somatostatina en líquido cefalorraquídeo (Soininen y cols., 1988). No obstante, parece que su sensibilidad alcanza valores bajos (Coben y cols., 1990).

El cálculo de la frecuencia media se suele realizar considerando el espectro de frecuencias comprendido entre los 0.5 y los 30 Hz, con ligeras variaciones. No obstante, algunos autores sugieren restringir el ancho de la banda sobre la que se calcula la frecuencia media, especialmente para evitar un posible sesgo en los resultados causado por el notable incremento de la potencia de las frecuencias más lentas que se da en las demencias. Consideran que sólo es frecuencia media o dominante la que se encuentra entre un determinado rango de frecuencias. Así, en los trabajos de Brenner y cols. (1986), Soininen y cols. (1989) y Gueguen y cols. (1988) se han empleado las bandas 1-30 y 4-20 Hz en el primer caso, 1.5-20 y 4.2-13.9 Hz en el segundo y 3.4-13 Hz en el tercero. Sin embargo, en todos los casos los resultados fueron muy similares.

Los parámetros "movilidad" y "complejidad" (Hjorth, 1970) han sido considerados buenos indicadores de los estados funcionales del cerebro, siendo altamente sensibles a cambios fisiológicos de diverso tipo (Hjorth, 1986). Así, la movilidad y la complejidad serían sensibles a cambios metabólicos (Hjorth, 1975), además de ser capaces de objetivar el curso temporal de la acción de drogas psicoactivas (Matejcek y Devos, 1976; Kanno y cols., 1980), de variar en función del ciclo sueño-vigilia (Hjorth, 1973; Marciano y cols., 1977; Kanno y cols., 1980) y de ser indicadores de isquemia cerebral (Pronk y Simons, 1982) o focos epilépticos (Hjorth, 1986).

La movilidad quedaría definida matemáticamente como:  $\sqrt{(M2/TP)}$ , donde M2 es el segundo momento espectral de la banda global, y TP sería la potencia total de la banda global. La complejidad (de primer orden) sería:  $[(M4/M2) - (M2/TP)]^{1/2}$ , donde M2 y TP se definen igual que para la movilidad, y M4 es el cuarto momento espectral de la banda total. La movilidad se refiere al número de veces que la señal cruza el valor 0 por unidad de tiempo (generalmente 1 s). La complejidad se refiere a la forma (simetría) de las oscilaciones de la señal.

En definitiva, una alteración física o fisiológica del cerebro se acompaña generalmente de un descenso en los valores de movilidad y un incremento en los de complejidad (Hjorth, 1986).

Como vimos, en la EA existen alteraciones cerebrales de muy diversa índole. Hasta la fecha, ningún estudio ha explorado las características de la movilidad y la complejidad en la EA, aunque, obviamente son de esperar resultados de gran interés.

#### 4.6. - Potenciales evocados

A continuación se describirán los potenciales evocados (PE) de larga latencia, que son los más estudiados en demencias. Los potenciales evocados troncoencefálicos, de corta latencia, también han mostrado alteraciones en la EA y la DMI (Tachibana y cols., 1989), pero no entrarían en el objetivo del presente estudio. Igualmente la descripción se centrará fundamentalmente en los potenciales evocados auditivos, por ser éstos los analizados en el presente estudio.

A la llegada del estímulo a las áreas primarias sensoriales del córtex, se registra una positividad llamada P1 que ocurre a los 50 ms aproximadamente de la aplicación del estímulo y se considera exógena, es decir, que depende de las características físicas del estímulo. Se la cree generada en el córtex sensorial primario, que en la modalidad auditiva se ubicaría en el plano temporal superior, por despolarización de las células de la lámina III como respuesta a una entrada excitatoria que afectaría a las dendritas basales de las neuronas piramidales de esa capa (Gevins y Cutillo, 1986; Vaughan y Arezzo, 1988).

Le sigue una negatividad, la N1 ó "N100", que se originaría en las mismas regiones corticales que la P1 (plano temporal superior). Parece que estaría representando una hiperpolarización de los mismos elementos que originaron la P1, es decir, las células piramidales (Vaughan y Arezzo, 1988). No obstante, también se ha especulado que la N1 se originaría en áreas frontales de asociación (Picton y cols., 1974).

Tras la N1 vendría la P2, que también se considera exógena, si bien su topografía no depende de la modalidad sensorial, no estando, pues, en las áreas sensoriales primarias pero sí próxima a ellas. En monos parece haberse visto

originada por una fuente en la lámina I, estando los sumideros en la lámina III, también al parecer en dendritas basales de las células piramidales (Vaughan y Arezzo, 1988).

Si el estímulo difiere de la mayoría de los estímulos acompañantes, aparece el complejo N2-P3a (Squires y cols., 1975), cuya amplitud varía inversamente con la probabilidad de aparición de dicho estímulo. La N2 ó N200 se compone de dos picos sucesivos. El primero, el N2a, es muy dependiente en su amplitud de la probabilidad de aparición del estímulo, así como de la cuantía de la diferencia de dicho estímulo con respecto al resto, por lo que a la N2a se la conoce como reflejo de una "inadecuación neuronal" que se daría de forma automática (Gevins y Cutillo, 1986). Su generador se le supone situado en y alrededor del córtex sensorial (áreas tampo-ro-parietales en el caso de la estimulación auditiva) (Simson y cols., 1977).

Por otra parte, el siguiente pico de la N2, la N2b, es sensible a factores tales como la atención y la dificultad de categorización (Ritter y cols., 1979). Su distribución es independiente de la modalidad sensorial del estímulo y, junto con la P3a, componente que sigue invariablemente a la N2b, su distribución es fronto-central (Squires y cols., 1975, 1977).

Los diversos modelos propuestos para explicar los componentes N2a-N2b-P3a convergen en decir que N2a se asociaría a los procesos automáticos de extracción de características del estímulo, previos a un análisis posterior y más elaborado, reflejado por los componentes N2b-P3a (Gevins y Cutillo, 1986).

Si el estímulo es relevante para la tarea, es decir, que, por ejemplo, debe reaccionarse ante él apretando un botón o contándolo, a la P3a le seguirá la P3b, que generalmente es mayor en las áreas asociativas parietales. La P3b parece estar implicada en casi todos los tipos de funciones cognitivas superiores, y fue descubierta por Sutton y cols. en 1965.

Existen diversas teorías para ubicar el dipolo generador de la P3b. Unos autores lo sitúan en estructuras del lóbulo temporal medial (Halgreen y cols., 1980), concretamente en el hipocampo y la amígdala; otros, en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (Pineda y cols., 1986; Courchesne y cols., 1987), mientras que otros proponen que participan al unísono el lóbulo parietal inferior, la zona próxima al hipocampo del lóbulo temporal y el lóbulo frontal,

aunque el más importante sería el lóbulo parietal posterior (Smith y cols., 1990). Recientemente también se ha propuesto la participación de los núcleos subcorticales globus pallidus, núcleo ventro-lateral del tálamo y áreas adyacentes (Kropotov y Ponomarev, 1991).

Los distintos componentes positivos y negativos de los PE de individuos normales suelen registrarse con una amplitud y una latencia determinadas. Cuando existe algún tipo de patología cortical, algunos componentes varían bien en su latencia, bien en su amplitud, o en ambos parámetros a un tiempo. Los estudios sobre PE en la EA son numerosos, si bien se han centrado de forma casi exclusiva en el componente P3, pero sin especificar en la mayoría de los casos si se trata del P3a ó P3b. Tampoco se han distinguido en estos trabajos los dos subcomponentes de la N2.

No se van a describir aquí las características de estos componentes en la DMI por estar fuera de los objetivos del presente estudio.

La P1 es el componente menos estudiado en la EA. Con respecto a este componente se ha encontrado una disminución de su latencia en enfermos con EA, si bien no fue estadísticamente significativa (Neshige y cols., 1988), y una disminución, esta vez significativa, de su amplitud (Buchwald y cols., 1989).

El componente N1 se ha encontrado disminuido en amplitud (St Clair y cols., 1985) y aumentado en latencia (Visser y cols., 1985; Remond y Bouhours, 1988), si bien, contradictoriamente, también se ha encontrado una disminución de su latencia con respecto a sujetos normales de la misma edad (Patterson y cols., 1988), aunque en algunos casos no sea de manera estadísticamente significativa (Neshige y cols., 1988). Sin embargo, otros autores no hallan una alteración de dicho componente (Filipovic y cols., 1990).

Algunos estudios (Neshige y cols., 1988; Patterson y cols., 1988; Filipovic y cols., 1990) no han encontrado alteraciones significativas en la P2, si bien Orwin y cols. (1987) hallan un progresivo retraso de este componente a medida que avanza el deterioro, y St. Clair y cols. (1985) encontraron una reducción significativa de su amplitud.

No se ha solido distinguir la N2a de la N2b en estudios sobre PE en la EA. No obstante, Visser y cols., (1985) encontraron un retardo del componente N2a. El

resto de los trabajos revisados hablan de la N2 en general, refiriéndose a la N2b, encontrándola retrasada en su latencia (Chayasirisobhon y cols., 1985; Neshige y cols., 1988; Patterson y cols., 1988; Remond y Bouhours, 1988) y disminuida en su amplitud (Chayasirisobhon y cols., 1985).

En pacientes con EA se ha encontrado un aumento de la latencia, así como una disminución de la amplitud de la onda P3 en prácticamente la totalidad de los estudios sobre el tema, encontrándose incluso que su amplitud es mayor en regiones frontales que en parietales (Coben y cols., 1983; Leppler y Greenberg, 1984; Chayasirisobhon y cols., 1985; Thompson y cols., 1986; Blackwood y cols., 1987; Goodin y Aminoff, 1987; Neshige y cols., 1988; Patterson y cols., 1988; Remond y Bouhours, 1988; St. Clair y cols., 1988; Maurer y cols., 1989a, 1989b; Blackwood y Muir, 1990; Filipovic y cols., 1990; Polich y cols., 1990). El aumento de la latencia es, además, progresivo (Ball y cols., 1989). No obstante, Kraiuhin y cols. (1990) no encontraron que la latencia de la P3 de pacientes en EA se viera significativamente prolongada, salvo en un número muy reducido de pacientes. En pacientes con EA se ha encontrado, además, una correlación positiva entre la amplitud de la P3 y las concentraciones en líquido cefalorraquídeo de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), lo que sugiere que el sistema serotoninérgico modula a la P3 en la EA (Ito y cols., 1990), y una relación negativa entre la latencia de P3 y las tasas metabólicas relativas en áreas parietales y, en menor medida, en temporales y frontales (Marsh y cols., 1990). No se suele distinguir la P3a de la P3b, por lo que todos estos trabajos se refieren a la P3b.

En líneas generales se puede decir que no todos los estudios coinciden en sus hallazgos, principalmente los relativos a los componentes previos al complejo N2-P3, encontrándose incluso contradicciones. Además, los datos que no son contradictorios, tampoco son realmente complementarios, pues si para un componente en unos trabajos se halla alterado un parámetro (p.e. su latencia), no viéndose alterado el otro parámetro (amplitud), en otros trabajos se encuentra el patrón inverso. Considerando este tipo de resultados conjuntamente se puede concluir o bien que dicho componente se halla alterado en ambos parámetros o que no se halla alterado en ninguno.

Lo que habría que resaltar es que en los componentes de los PE se ven reflejadas las alteraciones cognitivas específicas de cada individuo, siendo el caso que no hay un patrón único de alteración cognitiva en la EA, ni cuantitativa ni cualitativamente (p.e. Becker y cols., 1988; Albert y cols., 1990, véase el apartado

"clasificaciones tipológicas" de la EA, el 2.10). De ahí se puede deducir que antes de valorar lo que se encuentre en los PE, al comparar un grupo con EA con otro tipo de grupos, habrán de considerarse las puntuaciones en diversos tests psicométricos a la hora de interpretar los resultados, así como al compararlos con los de otros trabajos.

## **5.- OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO**

### **5.1.- Objetivos generales**

En la presente tesis doctoral se pretenden dos objetivos generales y paralelos:

A- Un mayor conocimiento de los patrones de electroencefalografía (EEG) computadorizada y MAEC característicos de la EA y, en su caso, la DMI, que incluya parámetros hasta ahora no explorados o muy pobremente estudiados y replique adecuadamente, confirmándose o no, los estudios ya realizados.

Es de destacar que la movilidad y la complejidad es la primera vez que se estudian en la EA. La actividad de 40 Hz es la primera vez que se estudia mediante EEG computadorizada y MAEC en la EA. Las bandas de dos Hz de ancho se estudiarán por primera vez en sujetos con EA leve y moderada, siendo además la primera vez que se realiza un estudio mediante MAEC de dichas bandas en la EA.

B- Un desarrollo de las técnicas de EEG computadorizada que permita fundamentalmente conocer mejor las relaciones existentes entre variables electroneurofisiológicas (EEG y potenciales evocados) y variables cognitivo-conductuales.

### **5.2.- Objetivos específicos**

Tras una lectura atenta del estado de la cuestión en la EA y la DMI expuesto en la introducción, podemos ver que existen una serie de lagunas de conocimiento con respecto a ciertos aspectos, lagunas en las que la EEG computadorizada y/o MAEC podrían aportar algunos datos de gran interés. No obstante, algunas de tales lagunas se refieren precisamente a la electroneurofisiología de la EA y la DMI, por lo que sería conveniente indagar también en tal campo de manera independiente.



Los planteamientos concretos serían principalmente:

1- Estudiar la capacidad de la EEG computadorizada y/o MAEC en el diagnóstico diferencial entre la EA y la DMI. Se hipotetiza que la banda  $\alpha$  y las focalizaciones de las alteraciones (la banda  $\alpha$  tendría menor potencia y las alteraciones serían más difusas y dispersas en la EA) pueden distinguir ambos grupos. No obstante, aquí hay que ser cautos por lo que se plantea a continuación.

2- Explorar la capacidad de la EEG computadorizada y MAEC en el estudio de la DMI. Sería el primer estudio sistemático de la DMI mediante MAEC. Dado que en la DMI los microinfartos o alteraciones vasculares corticales no parecen ubicarse en lugares específicos, sino que existiría una gran variabilidad de unos sujetos a otros, se hipotetiza que la EEG computadorizada y MAEC como aquí se pretenden estudiar (estudios comparativos entre grupos, según pautas de la técnica SPM de Duffy y cols. 1981, no de casos individuales) no arrojaría resultados satisfactorios. Esta hipótesis se probará en una primera fase del trabajo experimental. Caso de cumplirse, se optaría por no incluir pacientes con DMI en la segunda fase experimental, que abarcaría los objetivos 4 y siguientes, y que es extremadamente laboriosa como para incluir trabajo del que no se esperan resultados de utilidad.

3- Indagar la hipótesis de que la realización de registros electroencefalográficos durante diferentes estados de activación cognitiva permita hallar mayores diferencias entre los grupos. Concretamente, dichos estados serían los de reposo (con ojos cerrados y ojos abiertos), memorización y evocación de listas de palabras, ya que la alteración de memoria es característica primordial y definitoria de las demencias, con lo que estos dos últimos estados mostrarían mayores diferencias entre los grupos. Este objetivo también se comprobará en la primera fase del trabajo experimental, decidiéndose entonces si continuar con este procedimiento en la segunda fase.

4- Estudiar la capacidad de la EEG computadorizada y MAEC en la diferenciación entre pacientes con EA y sujetos sanos de la misma edad mediante valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Si dichos cálculos ofrecen buenos valores, se puede deducir que estas técnicas podrían ayudar a distinguir sujetos con EA incipiente de sujetos sanos con "olvidos seniles benignos", aunque aquí sólo se pueda llegar a dicha conclusión de forma indirecta.

La hipótesis concreta sería que se esperan buenos valores en variables tales como las bandas  $\delta$ , quizá también  $\theta$ , y 40 Hz, la relación  $\alpha/\theta$ , la movilidad, la complejidad, la frecuencia media (de las bandas 0.5-30 Hz y 4-20 Hz) y varias de las bandas de dos Hz de ancho (gran parte de ellas, aunque muy especialmente las bandas 1, 3, 5, 11, 13, 15, 17, 19 y 23 Hz).

5- Estudiar la importancia de las diferencias individuales en cuanto a deterioro cognitivo-conductual en las variables electroneurofisiológicas. Dado que las alteraciones cognitivo-conductuales en la EA son diferentes de sujeto a sujeto, es de presumir que esto influya en el hecho de que los autores encuentren diferentes resultados en las variables electroneurofisiológicas (EEG y potenciales evocados), pues las muestras de sujetos no serían homogéneas en variables cognitivo-conductuales de un estudio a otro. Se hipotetiza aquí que existe una clara relación entre diversas medidas electroneurofisiológicas y medidas cognitivo-conductuales en la EA, y que ésta podría explicar los diferentes resultados.

Unido a este punto estaría el estudio "per se" de las relaciones entre las variables electroneurofisiológicas y las variables cognitivo-conductuales, es decir, extraer conclusiones acerca del posible significado psicofisiológico o participación en funciones cognitivo-conductuales de los diversos parámetros electroneurofisiológicos estudiados. Todo ello, además, considerando las diferencias entre zonas estudiadas en cuanto a estas correlaciones.

6- Indagar las posibles zonas corticales afectadas, y en qué medida en función del grado de deterioro en la EA, con el fin de aportar datos al conocimiento de la secuencia temporal de los daños corticales en dicha enfermedad. A la vista de los estudios precedentes en diversos campos nos debemos decantar por una u otra hipótesis, pues el tema es polémico. Nos decantamos por creer que el daño es mayor en principio en áreas parieto-temporales.

7- Indagar la existencia o no de asimetrías en el EEG de la EA que no se den en sujetos sanos. A la vista de los estudios precedentes nos decantamos por la hipótesis de que se produce un daño principalmente simétrico o difuso, aunque halla casos, los menos, de clara asimetría, por lo que, caso de encontrarse asimetrías en el EEG éstas serían de similar signo y cuantía que en los sujetos sanos.

8- Se explorará qué factores subyacen a las diversas bandas de dos Hz de ancho y los distintos electrodos para el caso de la EA y los ancianos sanos separadamente, y para ambos grupos conjuntamente.

## 6.- MATERIAL Y METODOS

El trabajo experimental de la presente tesis doctoral fue llevado a cabo en dos partes o fases sucesivas en el tiempo. Esto se hizo así porque en la primera fase se pretendía una primera aproximación y toma de contacto con el problema que pudiera llevar a conclusiones que fueran útiles para abordar la segunda fase de una manera más adecuada, ya que ésta incluía una muestra mayor de sujetos y conllevaba un gran número de análisis. En la primera fase se pretendía cumplir con los objetivos e hipótesis específicas números 1, 2 y 3. En la segunda fase, se perseguía fundamentalmente los números 4 al 8, y los dos generales.

### 6.1. Sujetos.

La muestra total de sujetos estudiados en la presente tesis doctoral la componían un total de 70 sujetos, repartidos en los siguientes grupos:

A) Treinta sujetos sanos (grupo control) mayores de 65 años y diestros, de los que 12 eran varones y 18 mujeres. Los sujetos de esta categoría serán denominados sujetos control.

B) Treinta pacientes (grupo EA) diagnosticados de "demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer de inicio senil" según el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), que también cumplían los criterios de "enfermedad de Alzheimer probable" según criterios del NINCDS-ADRDA Work Group (McKahn y cols., 1984), todos ellos mayores de 65 años y diestros, de los que 11 eran varones y 19 eran mujeres. Los sujetos de esta categoría serán denominados sujetos EA.

C) Diez pacientes diagnosticados de "demencia multi-infarto" (DMI) según el DSM-III-R, todos mayores de 65 años, de los que 5 eran varones y 5 mujeres. Sólo fueron diez los pacientes con DMI debido a que, como se detallará más adelante, sólo se estudiaron pacientes de este tipo en la primera fase del trabajo experimental. Los sujetos de esta categoría serán denominados sujetos o grupo DMI.

Todos los sujetos residían en sus hogares de la ciudad de Madrid, no estando por tanto ninguno de ellos hospitalizado ni internado en residencia. Todos los sujetos estaban homogéneamente equiparados en nivel socioeconómico, cultural y educacional, y fueron seleccionados como pertenecientes a uno de los tres grupos en base a los criterios antes expuestos en la introducción (DSM-III-R y NINCDS-ADRDA Work Group) por el Servicio de Geriatría del Hospital Clínico de San Nicolás de Madrid, para lo cual hubieron de realizarse numerosas y costosas pruebas. Dichas pruebas incluían un estudio de la historia clínica, análisis clínicos convencionales (sanguíneos, etc.), tomografía axial computadorizada (TAC), estudio electroencefalográfico convencional y estudios especiales de líquido cefalorraquídeo y plasma. La aplicación del Mini-Examen Cognoscitivo (M-EC) (Lobo y cols., 1979) y de la Escala de Demencia de Blessed y cols. (1968) fue realizada por el autor del presente trabajo.

Debido a que se realizaron dos fases consecutivas en el trabajo experimental, los sujetos se distribuían como sigue para cada una de las dos fases:

#### A) FASE 1:

-Cuatro varones y seis mujeres de los sujetos control, con una media de edad de  $69.1 \pm 5.2$  años. Sus puntuaciones estaban entre 30 y 35 en el M-EC y no presentaban trastornos de memoria.

-Dos varones y ocho mujeres de los sujetos EA, con una media de edad de  $70 \pm 4.3$  años. Todos presentaban un deterioro leve o moderado, según las puntuaciones obtenidas en el M-EC. (Lobo y cols., 1979) en base a los criterios expuestos por Cacabelos (1988a), es decir, puntuaban entre 15 y 24 en dicha prueba.

-Los cinco varones y las cinco mujeres de los sujetos DMI, que tenían una media de edad de  $68.3 \pm 3.9$  años. También se encontraban en un nivel de deterioro leve o moderado, en base a la misma prueba y criterios que los sujetos EA.

#### B) FASE 2:

-Ocho varones y doce mujeres de los sujetos control, con una media de edad de  $70.1 \pm 4.1$  años. Con puntuaciones entre 30 y 35 en el M-EC y sin trastornos de memoria.

-Nueve varones y once mujeres, con una media de edad de  $70.4 \pm 4.7$  años. De ellos, 10 sujetos (5 varones y 5 mujeres) encontraban en un nivel de deterioro leve (puntuaciones en el M-EC, según criterios antes expuestos, entre 20 y 24 puntos, y edad media  $70.6 \pm 4.7$  años) y 10 (4 varones y 6 mujeres) en un nivel de deterioro moderado (puntuaciones en el M-EC entre 15 y 19 puntos, y edad media  $70.3 \pm 3.8$ ).

-No se incluyeron sujetos DMI en esta segunda fase debido a que en base a los resultados de la primera fase se decidió no proseguir con este tipo de pacientes.

La limitación en el número total de individuos analizados vino dada por dos importantes motivos:

1- Se pretendía incluir, tanto en la primera como en la segunda fase, enfermos cuya única patología fuese la EA o la DMI, no aceptándose casos mixtos, ni en mayor ni en menor grado, ni casos con otras enfermedades concomitantes. Los pacientes, además, no debían recibir medicación que pudiera afectar a la actividad eléctrica cerebral (tales como vasodilatadores, psicofármacos, etc) desde al menos 15 días antes de la realización del estudio.

2- El diagnóstico de EA siguiendo los criterios del NINCDS-ADRDA Work Group y del DSM-III-R se hace por exclusión de todo otro tipo de patologías que puedan explicar el cuadro de demencia. Esto conlleva una gran limitación debido a que exige gran número de pruebas diagnósticas, algunas de elevado coste y que no se suelen incluir en los protocolos de diagnóstico de los hospitales, concediéndose sólo de forma limitada.

## 6.2. -Materiales y Equipos.

### 6.2.1. -Pruebas cognitivo-conductuales

Tanto en la primera como en la segunda fases se administraron a los sujetos las pruebas Mini-Examen Cognoscitivo (M-EC) (Lobo y cols., 1979) y Escala de Demencia de Blessed y cols. (Blessed y cols., 1968). En la primera fase sólo se empleó el M-EC, para controlar que los sujetos cumplieran las diversas características expuestas en el apartado 6.1 en cuanto a grado de deterioro. En la segunda fase se emplearon ambas, considerándose sus resultados en el análisis experimental, además de utilizar el M-EC también para controlar los niveles de deterioro.

Ambas pruebas fueron escogidas por ser las de más amplia utilización y medir conjuntamente la mayoría, si no todos, de los aspectos cognitivo-conductuales que se alteran en las demencias. Otra de las ventajas es su brevedad.

Los sujetos también fueron explorados en su capacidad para memorizar una lista corta de palabras, por razones que se detallarán más adelante.

Describamos pormenorizadamente cada una de estas pruebas:

#### I- El Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo y cols. (1979).

Consta de 13 ítems, divididos en 5 apartados. Consta, pues, de dos ítems más que en la versión americana de Folstein y cols. (1975). Esta prueba explora bastantes de los aspectos de tipo intelectual que se deterioran en la demencia (praxias, lenguaje, orientación espacio-temporal, memoria, etc).

La puntuación máxima que se puede obtener es de 35 puntos, interpretándose los resultados como que a mayor puntuación, menor nivel de deterioro. Concretamente, si un sujeto obtiene de 30 a 35 puntos se considera sano, de 25 a 29 puntos sería "borderline" (es decir, sin clasificar), de 20 a 24 se considera demente ligero o leve, de 15 a 19 demente moderado y con menos de 14 demente severo. No obstante, es posible (y frecuente) encontrar individuos sanos con puntuaciones menores de 24 (quizá debido a su educación, etc), e individuos que por su exploración clínica se descubre que son dementes aunque puntúen entre 30 y 35 puntos (p.e., un sujeto que progresivamente pierde la memoria de forma importante, pero que mantiene relativamente intactas otras áreas). Esta inespecificidad es normal en las pruebas de exploración psicológica.

Todos los ítems requieren que el examinador pregunte directamente al paciente y sólo éste responda, tomando nota el examinador de las respuestas. Los apartados y sus correspondientes ítems son:

a) ORIENTACION. Consta de dos ítems, uno para medir la orientación temporal y otro para la espacial. En el primero se le pregunta al sujeto por el día, fecha, mes, estación y año actuales; su máxima puntuación es, pues, de 5.

En el segundo ítem se pregunta al sujeto por el lugar (p.e., el hospital o la clínica), la planta del edificio, la ciudad, la provincia y el país donde se está en el momento de la entrevista. También su máxima puntuación es de 5.

b) FIJACION. En la versión americana se la denomina "Memoria", aunque en la española este nombre lo tendrá otro ítem. Consta de un sólo ítem, en el que se le pide al sujeto que repita 3 palabras ("peseta, caballo, manzana") hasta que las aprenda. Su máxima puntuación es de tres, una por palabra.

c) CONCENTRACION Y CALCULO. En la versión americana se denomina "atención y cálculo" y consta de un ítem. En la versión española consta de dos ítems. El primero es similar al de la versión americana, y en él se pide al sujeto que a 30 le reste cantidades de 3 en 3, facilitándosele haciéndole imaginar que tiene 30 pesetas y le va dando al examinador de 3 en 3, preguntándole cuántas le van quedando. Se puntúa con un máximo de 5, si realiza bien las cinco primeras restas.

En el segundo ítem se le pide al sujeto que repita los dígitos "5-9-2" hasta que los aprenda, y seguidamente se le pide que los repita en orden inverso, puntuándose con un máximo de 3 si repite la secuencia invertida correctamente.

d) MEMORIA. En la versión americana se denomina "memoria diferida". Consiste en hacer que el sujeto evoque las tres palabras del apartado "Fijación" ("peseta, caballo, manzana"), puntuándose con un máximo de 3.

e) LENGUAJE Y CONSTRUCCION. Consta de 7 ítems. En la versión americana este apartado se divide en dos: "lenguaje", con 5 ítems, y "dibujo", con un ítem. La versión española tiene, pues, un ítem más que la americana. El primer ítem consiste en mostrarle al sujeto el bolígrafo y preguntarle qué es lo que se le está mostrando, para seguidamente repetir lo mismo con el reloj. Se está midiendo la capacidad de denominación, y su puntuación máxima es de 2.

En el siguiente ítem se le pide al sujeto que repita la frase "en un trigal había cinco perros", y si la repite sin errores (sin, p.e., lenguaje "farfullante") se le puntúa con un máximo de 1.

En el siguiente, que mide la comprensión de categorías verbales, se le dice al sujeto lo siguiente "Una manzana y una pera son frutas ¿verdad?" "¿Qué son el rojo y el verde?" "¿Qué son un perro y un gato?". Se puntúa con un máximo de 2.

Seguidamente se le pide al sujeto, en el siguiente ítem, que (a) coja un papel con la mano derecha, (b) lo doble y (c) lo ponga encima de la mesa. Aquí se mide la comprensión verbal y el máximo está en 3 puntos.

En el ítem siguiente se le pide al sujeto por escrito que cierre los ojos, con lo que se mediría la comprensión del lenguaje escrito. Se puntúa con un máximo de 1.

El siguiente ítem pide al sujeto que escriba una frase, en la que se comprueba que tenga una estructura adecuada, con sujeto y predicado y que incluya un verbo, así como que tenga sentido. Su máxima puntuación es de 1.

En el último ítem se le pide al sujeto que dibuje dos pentágonos entrelazados por uno de sus ángulos. Si lo realiza correctamente, se le puntúa con un 1.

## II- La Escala de Demencia de Blessed y cols. (1968).

Consta de 22 preguntas distribuidas en tres apartados, teniendo uno de ellos tres subapartados. Esta prueba explora los aspectos que se deterioran en la demencia y que no mide el M-EC, tales como las actividades de la vida cotidiana, las conductas de comer, vestir, control de esfínteres, y aspectos emocionales y de personalidad.

La escala se valora en el sentido de que una mayor puntuación está indicando un mayor deterioro. Los sujetos normales suelen puntuar 0 ó 1 punto, y los sujetos con demencia más de 8, hasta un máximo de 28. Una puntuación entre 2 y 4 se considera no discriminante, es decir "borderline". También aquí es posible hallar sujetos de una u otra clasificación que traspasen los límites de dichas puntuaciones en uno u otro sentido. Las preguntas de esta prueba son normalmente contestadas por un familiar, allegado o persona cercana al paciente que conviva habitualmente con él y conozca, pues, sus síntomas.

Detallaremos a continuación los apartados de esta prueba:



a) CAMBIOS EN LA EJECUCION DE ACTIVIDADES COTIDIANAS. Consta de 8 preguntas que pueden puntuarse cada una con un 0, un 0.5 ó un 1. El 0 equivaldría a un "no", el 0.5 a un "variablemente" y el 1 a un "sí". Máxima puntuación, pues, de 8.

En concreto se explora la capacidad de:

- Realizar tareas familiares (si tiene errores al cocinar, al arreglar la casa, etc).
- Hacer uso del dinero.
- Memorizar listas cortas de elementos (listas de la compra, etc).
- Orientarse "puertas adentro" (si se pierde por la casa o por el hospital).
- Orientarse en ambientes familiares (tales como el barrio, etc).
- Valoración del medio ambiente (reconocimiento de lugares, estar en un lugar y decir que es otro sería un ejemplo de incapacidad).
- Recordar hechos recientes (p.e., personas vistas el mismo día o el día anterior).

Finalmente, se pregunta si tiene tendencia a referirse, enfatizar y meditar repetidamente sobre el pasado.

b) CAMBIOS DE HABITOS. Consta de tres subapartados. En el primero se pregunta por la capacidad de alimentarse de manera independiente y correcta. En el segundo se pregunta otro tanto, pero referido a la capacidad de vestirse. En el tercero se explora el control de esfínteres. Cada uno de los tres subapartados tiene 4 posibles respuestas, que van de 0 (correcto) a 3 (máximo error). La puntuación total máxima de este apartado es, pues, de 9.

c) CAMBIOS DE PERSONALIDAD, INTERESES Y CONDUCTA. Consta de 11 preguntas que deben ser respondidas con un 1 ("sí") ó un 0 ("no"). Se pregunta si el paciente presenta:

- Aumento progresivo del tono muscular
- Egocentrismo en aumento continuo
- Alteración de la capacidad de respetar los sentimientos de los otros
- Cambios cualitativos en sus afectos, pérdida de la elegancia, grosería
- Alteración del control emocional, labilidad emocional, reacciones catastróficas
- Hilaridad, expresión de emociones inadecuadas a la situación
- Ofensas o delitos sexuales menores u otras conductas antisociales que aparecen de nuevas
- Respuestas emocionales disminuidas

- Desinterés por sus aficiones
- Disminución de la iniciativa, apatía
- Hiperactividad sin finalidad concreta

### III- Lista de palabras.

Para la segunda fase necesitábamos de un índice específico que midiera la capacidad de memoria a relativamente corto plazo. El M-EC incluye una (la utilización conjunta de los ítems de "fijación" y "memoria"), pero, probablemente debido a que el procedimiento sólo exige del sujeto que repita las palabras aprendidas en el apartado "fijación", no dando la adecuada oportunidad a que memorice las palabras, la práctica totalidad de los sujetos puntuaban 0 en "memoria". En la primera fase también necesitábamos una prueba de estas características como tarea que debían realizar los sujetos mientras se efectuaba el registro electroencefalográfico y, obviamente, no era conveniente utilizar las palabras que el sujeto "conocía" por habersele aplicado ya el M-EC.

Por todo ello se escogió utilizar una lista de cinco palabras extraídas de el "diagnóstico neuropsicológico de Luria" (Christensen, 1979). Las palabras se extrajeron al azar, de entre las diez existentes, y fueron: CASA, PUENTE, PASTEL, MESA, PERA. El procedimiento concreto comenzaba dando la instrucción al sujeto de que se le iban a decir cinco palabras que debía memorizar porque más tarde se le pediría que las recordase (esta instrucción es la que marca fundamentalmente la diferencia con los ítems del M-EC), seguidamente se le repetía la lista tres veces y de una forma pausada. Luego se procedía a un minuto de distracción, consistente en que el sujeto contara en voz alta durante un minuto, y por último se le pedía que recordase tantas palabras como pudiera.

#### 6.2.2. -Pruebas neurofisiológicas.

##### I- Polígrafo.

La señal electroencefalográfica se registraba en primer lugar en un polígrafo de electroencefalografía (EEG) de forma analógica. El polígrafo utilizado fue el Nicolet EEG 1A97 System, que admite hasta 18 canales (electrodos) de señal

electroencefalográfica. También posee dos canales para realizar marcas en el trazado (tales como recuento de tiempo, etc). La impedancia de la señal puede ser seleccionada a 5, 10, 20 ó 30 kilohmios ( $k\Omega$ ). El amplificador permite una sensibilidad máxima de 1.0 microvoltios por mm ( $\mu V/mm$ ) de desviación de la plumilla y una sensibilidad mínima de 500.0  $\mu V/5$  mm de desviación de la plumilla. El aparato posee un filtro para 50 hercios (Hz) ("ruido" proveniente de la red eléctrica del laboratorio) así como un filtro de altas y bajas frecuencias. El nivel de ruido es menor de 3  $\mu V$  de pico a pico con respecto al voltaje de entrada, y el máximo de desviación de la plumilla es mayor de 25 mm de pico a pico.

## II- Computadora.

La computadora utilizada para el análisis digital, matemático y cartográfico de la señal electroencefalográfica fue un PATHFINDER II de Nicolet Biomedical Instruments con la versión 4.1 de software.

El polígrafo antes mencionado es capaz de enviar la señal electroencefalográfica de forma digital, trabajando el Pathfinder II con la señal ya amplificada y filtrada previamente en base a la selección realizada en el polígrafo.

El Pathfinder II es capaz de trabajar con hasta 16 canales a un tiempo ó 32 en tiempos consecutivos. Los registros provenientes del polígrafo se van almacenando para su posterior visualización a fin de realizar la selección de períodos de registro que van a ser analizados. Con la suma de los períodos seleccionados, el Pathfinder II realiza una Transformada Rápida de Fourier (TRF) discreta utilizando una variante del procedimiento Cooley-Tukey, cuyo resultado es posteriormente "suavizado" por el método de Hanning. Con esta TRF obtenemos un espectro de frecuencias por cada canal o electrodo, donde la abscisa representa los valores de frecuencia en hercios (Hz) y la ordenada los  $\mu V^2$ , es decir, la potencia obtenida en cada una de las frecuencias. Las frecuencias que es capaz de analizar van de 0.25 a 127 Hz, con un ancho mínimo por cada banda de 0.25 Hz.

Los potenciales evocados son analizados de distinta forma. La señal electroencefalográfica que envía el polígrafo es analizada fragmentariamente en tiempos consecutivos, comenzando cada partición cada vez que el disparador ("trigger") del Pathfinder II ordene el envío de un estímulo al paciente. La duración de cada partición desde que se envía el estímulo puede ser seleccionada por el usuario mediante programación en lenguaje MECOL. La computadora puede

almacenar uno o varios grupos de fragmentos electroencefalográficos, en función de los intereses de investigador sobre las características de los estímulos utilizados. Para poder utilizar los 16 canales, sólo se permite un máximo de 2 grupos de señales. En nuestra investigación sobre potenciales evocados fueron analizados dos grupos de señales, pues dos fueron los tipos de estímulo utilizados, como se detallará posteriormente.

Continuando con los potenciales evocados, el Pathfinder II realiza la media ("gran media") de cada grupo de señales, eliminándose así la señal electroencefalográfica espontánea, que ahora se considerará "ruido", y obteniéndose el potencial provocado por el estímulo [el llamado potencial evocado (PE)] en cada electrodo. La abscisa representaría ahora el tiempo transcurrido desde la aplicación del estímulo [generalmente en milisegundos (ms)] y la ordenada los  $\mu\text{V}$ . La abscisa se divide en un número determinado de puntos, por lo que el mínimo de tiempo a analizar en cada punto viene dado por el tiempo total seleccionado para cada grupo de señales. En nuestro caso el tiempo máximo fue de 750 ms, por lo que cada punto representaba 1.5 ms.

Así, podemos obtener por un lado 16 TFR para la actividad electroencefalográfica con frecuencias en la abscisa y  $\mu\text{V}^2$  en la ordenada y, por otro, 16 PE con tiempo en abscisa y  $\mu\text{V}$  en la ordenada. A partir de cualquiera de estos dos tipos de resultados, el Pathfinder II permite obtener los resultados en forma numérica. Los números, referidos a los  $\mu\text{V}^2$  (TRF) ó  $\mu\text{V}$  (PE) se pueden obtener para cada banda de 0.25 Hz (en TFR) o para cada 1.5 ms (en PE). Mediante el sistema de programación MECOL también se pueden obtener medias por grupos consecutivos de bandas o tiempos, con lo que se pueden analizar los anchos de banda que el usuario elija.

Lo expuesto hasta aquí sería lo que se denomina EEG computadorizada, pero el Pathfinder II permite además realizar los denominados Mapas de Actividad Eléctrica Cerebral (MAEC). Esto se realiza con el programa Nicolet Pathfinder TMAP, versión 1987. El mecanismo consiste en que a los valores (números) de los  $\mu\text{V}^2$  ó  $\mu\text{V}$  se les asigna un color, dentro de una gama determinada, que viene determinado por la posición de dichos valores en cada escala de colores. Los valores entre los que oscila cada gama de colores vienen determinados por el evaluador o bien son asignados por la máquina de manera automática de forma relativa (considerando a la vez otros resultados) o individual (por cada mapa). A los espacios comprendidos entre cada electrodo se les asigna mediante interpolación

un valor (color) que viene dado en función de los tres (triangular) o cuatro (rectangular) electrodos o puntos más cercanos. Con todo ello se obtiene finalmente un mapa por cada banda (en TFR) o punto temporal (en PE) en el que se pueden apreciar fácilmente y de una forma comprensiva las zonas de mayor o menor actividad. Estos mapas se pueden obtener para cada sujeto o para grupos de sujetos, habiéndose de realizar previamente las medias de los valores de cada electrodo.

Por último, del espectro de frecuencia el Pathfinder II es capaz de extraer, además de la potencia total ( $\mu V^2$ ), la frecuencia media, la frecuencia pico, la movilidad y la complejidad, todo ello mediante el subprograma SPPARM incluido en el software. Igualmente, de todos estos parámetros se pueden realizar mapas topográficos.

La frecuencia media la obtiene el Pathfinder II mediante la fórmula:

Frec. max.

$$\Sigma f S(f)$$

Frec. min.

Frec. max.

$$\Sigma S(f)$$

Frec. min.

donde f se refiere a las frecuencias, y S(f) al espectro de frecuencias.

La movilidad se obtiene mediante la fórmula:

$$\sqrt{(M2/TP)}$$

donde M2 es el segundo momento espectral de la banda global y TP es la potencia total de la banda global.

La complejidad se obtiene mediante la fórmula:

$$\left( \frac{M4}{M2} - \frac{M2}{TP} \right)^{1/2}$$

M2 y TP se refieren a los mismos parámetros que en la movilidad, y M4 es el cuarto momento espectral de la banda global.

### III- Aparato de estimulación auditiva.

Incorporados al Pathfinder II se hallan un estimulador auditivo y un controlador de estímulos, programables mediante lenguaje MECOL por el usuario. El estimulador auditivo empleado en este trabajo fue el NIC SM 400 Auditory Stimulator de Nicolet. Este aparato permite estimular con tonos o con chasquidos ("clicks"). Manualmente o mediante programación desde el Pathfinder II se pueden seleccionar la intensidad del estímulo de 0 a 95 decibelios (dB) en pasos de 5 dB; esto se realiza independientemente para cada canal auditivo. De la misma forma se puede seleccionar la frecuencia del sonido a 250, 500, 750, 1K, 1.5K, 2K, 3K, 4K, 6K, 8K, 12K ó 16K Hz. La duración del estímulo puede también controlarse de 0 a 999 ms, en pasos de 1 ms. Este aparato ofrece otras prestaciones que no son de interés para la exposición del presente trabajo

El controlador de estímulos utilizado fue el NIC SM 100 Stimulus Controller de Nicolet. Con él se puede controlar la tasa de estimulación, que puede ir de 0.1 a 99.9 estímulos por segundo en pasos de 0.1 estímulos/s, también de forma manual o programable desde el Pathfinder II mediante lenguaje MECOL. Permite, a su vez, seleccionar que el estímulo sea aplicado sólo cuando el disparador ("trigger") del Pathfinder II lo determine, aspecto que también puede ser programado.

En el presente trabajo todos los parámetros de estimulación fueron controlados mediante programación en lenguaje MECOL.

#### 6.2.3. -Procesamiento estadístico.

En la primera fase, dado su carácter eminentemente exploratorio, se utilizó la técnica "Statistical Probability Mapping" (SPM), de Duffy y cols. (1981), incluida en el paquete estadístico incorporado al software del Pathfinder II. Esta técnica, que ya fue descrita en la introducción, es muy limitada en sus aplicaciones, siendo útil únicamente como técnica exploratoria. Para poder efectuar análisis más precisos y complejos, como se pretendía en la segunda fase del trabajo experimental, se utilizó un programa de comunicaciones incorporado en el

software del Pathfinder II que permitía enviar los datos numéricos a un IBM PC/AT, aparato en el que se analizaron los datos mediante los programas estadísticos SIGMA (Fernández y cols., 1986) y CRUNCH (Crunch Software Corporation, 1987)

### 6.3. Procedimientos de exploración

#### 6.3.1. -Primera fase

Los sujetos eran previamente diagnosticados por el servicio de Geriatria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Momentos antes del estudio electroencefalográfico en nuestro laboratorio, se administró el M-EC a fin de valorar el grado de demencia en que se encontraba cada paciente en ese mismo día.

Los registros electroencefalográficos fueron obtenidos durante cuatro estados conductuales diferentes: condición de reposo con ojos cerrados (OC), condición de reposo con ojos abiertos (OA), condición de memorización (M) de la lista de palabras descrita en el apartado III del punto 2.6.1 condición de evocación (E) de dicha lista de palabras. Durante la condición M la lista de palabras le era leída al sujeto por el examinador tres veces y de forma pausada, como se expuso previamente. Durante la fase E se pedía al sujeto que recordase las palabras que pudiera, mentalmente, y que las recordase repetidamente o intentase recordarlas mientras duraba el registro; el sujeto no podía recuperarlas oralmente porque esto hubiera provocado gran cantidad de artefactos en el registro electroencefalográfico. Tras el registro durante la condición E se le pedía ya al sujeto que realizara la evocación oralmente, a fin de valorar la capacidad de recuerdo del sujeto.

Los electrodos utilizados en el estudio fueron 16, ubicados siguiendo el Sistema Internacional 10/20 (Jasper, 1959) con referencia a los lóbulos auriculares juntos (L+R), impedancia siempre menor que 5 K $\Omega$  y toma de tierra en un electrodo situado en zona frontal central anterior. Los electrodos fueron: O1, O2, P3, P4, T5, T6, C3, C4, Pz, Fz, F3, F4, F7, F8, Fp1 y Fp2. Se tomaron registros de un minuto por cada condición conductual en cada sujeto, registros que fueron almacenados en cinta magnética a fin de seleccionar posteriormente mediante inspección visual ocho épocas o períodos de 2.5 s (un total de 20 s) por cada sujeto en cada condición

conductual, libres de parpadeo, somnolencia ("drowsiness"), movimientos musculares o cualquier otro tipo de artefactos.

Se empleó el análisis espectral previamente descrito, por medio de la TFR, obteniéndose 16 espectros de frecuencia, basados en la media de los ocho períodos de 2.5 s, por cada condición conductual y sujeto. De los valores de la potencia total de estos espectros se realizaron mapas topográficos con la metodología antes descrita, por interpolación rectangular. Las bandas analizadas fueron: delta ( $\delta$ ) (0.5-3.75 Hz), theta ( $\theta$ ) (4-7.75 Hz), alfa ( $\alpha$ ) (8-11.75 Hz) y beta-2 ( $\beta_2$ ) (16-19.75 Hz). Así, se obtuvieron cuatro mapas (uno por cada banda) por cada condición conductual

### 6.3.2. -Segunda fase

Al igual que en la primera fase, los sujetos llegaban a nuestro laboratorio diagnosticados por el Servicio de Geriatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Momentos antes del estudio electroencefalográfico se les evaluó en el M-EC, la escala de demencia de Blessed y cols. y la lista de 5 palabras que debía ser memorizada (apartado III del punto 2.6.1).

A la vista de los resultados de la primera fase, y por razones que posteriormente se explicarán, todos los registros fueron realizados únicamente durante condiciones de reposo con ojos abiertos.

Se registraron 16 electrodos, los mismos que en la primera fase, también con referencia a los lóbulos auriculares juntos (L+R), con toma de tierra en zona frontal central anterior y con una impedancia siempre menor a los 5 K $\Omega$ . No obstante, para el análisis estadístico sólo se utilizaron 12 electrodos: O1, O2, P3, P4, T5, T6, F3, F4, F7, F8, Fp1 y Fp2. Fueron eliminados para el análisis los electrodos C3, C4, Pz y Fz principalmente debido a que dichos electrodos se ubican sobre la fisura rolándica (C3 y C4) o sobre la fisura central (Pz y Fz), por lo que es difícil saber si la actividad registrada en ellos proviene de las regiones pre- o postcentrales (en C3 y C4) o de un hemisferio u otro (en Pz y Fz) (Duffy y cols., 1989). Eliminando estos electrodos, se evitaba incrementar innecesariamente el número de cálculos y comparaciones.



Se tomaron registros de un minuto por cada sujeto, que, al igual que en la primera fase, fueron almacenados en cinta magnética a fin de seleccionar posteriormente mediante inspección visual ocho épocas o períodos de 2.5 s (un total de 20 s) por cada sujeto, libres de artefactos.

Igualmente, se empleó el análisis espectral por medio de la TFR, obteniéndose 16 espectros de frecuencia (de los que sólo 12 serían utilizados para el análisis estadístico), basados en la media de los ocho períodos de 2.5 s, por cada sujeto. De estos espectros se extrajeron, para realizar mapas con interpolación rectangular y cálculos estadísticos, los valores de la potencia total de las bandas:  $\delta$  (0.5-3.75 Hz),  $\theta$  (4-7.75 Hz),  $\alpha$  (8-11.75 Hz),  $\beta_1$  (12-15.75 Hz),  $\beta_2$  (16-19.75 Hz), total (0.5-30 Hz), "40 Hz" (36-44 Hz), y 17 bandas de dos Hz de ancho -excepto la primera de ellas- (0.25-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-18, 18-20, 20-22, 22-24, 24-26, 26-28, 28-30, 30-32 y 32-34 Hz). Dichas bandas se denominarán con un número, correspondiente al del valor medio de los Hz que incluye; serían, en el mismo orden: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 y 33. También se calculó la relación a/q, y fue igualmente utilizado para el análisis. De los espectros de frecuencias también se extrajeron, para realizar mapas y cálculos estadísticos, los valores de: frecuencia media de la banda total (0.5-30 Hz) y de una banda global pero más restringida (4-20 Hz), así como la complejidad y la movilidad de la banda global (0.5-30 Hz).

Por otra parte, en esta fase se realizó además el estudio de potenciales evocados auditivos tardíos. Para ello a los sujetos se les estimulaba mediante auriculares conectados al estimulador antes descrito. Se enviaban dos tipos de tono, uno de 1000 y otro de 2000 Hz. El segundo tono, que era el "diana" ("target"), es decir, el que debía ser contado cada vez que apareciera por los sujetos, tenía una probabilidad de aparición de 0.2. Se aplicaban un total de 200 estímulos, de los que 40, obviamente, eran diana. Los potenciales provocados por estos estímulos diana fueron los utilizados para el análisis. Este es, básicamente, el paradigma "odd-ball".

Para analizar los potenciales evocados sólo se empleó el electrodo Pz del Sistema Internacional 10/20 (Jasper, 1959), pues es el que más ampliamente se utiliza en los diversos trabajos consultados, si bien en alguna ocasión fue necesario consultar los resultados obtenidos en otros electrodos con el fin de distinguir mejor algunos componentes. La referencia fue, una vez más, los lóbulos auriculares conjuntamente (L+R), la toma de tierra ubicada en la zona frontal anterior media, y la impedancia menor de 5 K $\Omega$ . La latencia se midió mediante cursor digital. La

amplitud fue medida como la diferencia en valor absoluto entre el pico del componente a medir y el pico del componente anterior, en  $\mu V$ . Los componentes analizados fueron: P1, N1, P2, N2a, N2b, P3a y P3b. Se midió la latencia y la amplitud de cada uno de ellos.

#### 6.4. -Análisis Estadístico

##### 6.4.1. -Primera fase

Dado el carácter meramente exploratorio de esta fase, se procedió a realizar el análisis mediante la técnica SPM, de Duffy y cols. (1981), y que viene incorporada en el software del Pathfinder II. El procedimiento utilizado según esta técnica consistió en sumar los mapas de cada grupo, por cada condición conductual y banda, calcular sus medias y varianzas punto a punto, y posteriormente crear nuevos mapas formados de los valores de la  $t$  de Student resultantes de las comparaciones entre los grupos. En el presente estudio las comparaciones fueron efectuadas para cada condición conductual y banda entre el grupo de sujetos EA y el grupo de sujetos control, entre el grupo de sujetos DMI y el grupo control, y entre el grupo de sujetos EA y el grupo de sujetos DMI. El Pathfinder II es capaz de mostrar los datos numéricos de estos mapas compuestos de la  $t$  de Student por cada electrodo, así como sus grados de libertad con la corrección de Welch para el caso no confirmarse la homoscedasticidad mediante el test de la  $F$  de Snedecor (Carrasco, 1986). Con estos datos, se comprobó en la tabla de probabilidad para la  $t$  de Student el nivel de significación de las diferencias encontradas.

##### 6.4.2. -Segunda fase

Como ya dijimos previamente, los valores fueron transmitidos a un PC/AT de IBM para realizar cálculos estadísticos complejos no incluidos en el paquete estadístico del Pathfinder II.

I) Con respecto a los datos extraídos de la TFR se realizaron los siguientes cálculos (en todos ellos se excluyeron, como ya dijimos, los electrodos Pz, Fz, C3 y C4):

- Análisis de varianza (ANOVA) paramétrico de dos factores. Un factor era el electrodo (medidas repetidas) y el otro el grupo (EA o control). Los electrodos

analizados fueron los 12 descritos en el punto 6.3.2, y por las razones también allí mencionadas. El análisis de varianza se realizó, separadamente, para: la potencia total de las bandas  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , total, la relación  $\alpha/\theta$ , la potencia de la banda 40 Hz, y de las bandas de dos Hz de ancho 1-33 Hz; la frecuencia media de la banda total y de la global restringida; la movilidad y la complejidad de la banda total.

Para realizar estos cálculos, hubieron de normalizarse previamente los valores de la potencia total, pues al ser valores al cuadrado, es decir, expresados en  $\mu V^2$ , de manera inherente no se distribuyen normalmente (Duffy y Maurer, 1989), exigencia del ANOVA. Para este problema se han propuesto diversas soluciones. Una de ellas sería relativizar los datos, convertirlos a potencia relativa, que sería el tanto por ciento que ocupa la potencia de cada banda en relación a la potencia total, logaritmizando cada resultado (John y cols., 1980). No obstante, a este método le han surgido críticas (Duffy, 1989b), pues no siempre da buenos resultados y hace que cada banda sea dependiente del resultado de las demás. Otro método, para los datos sin relativizar, es logaritmizar los valores de la potencia total (John y cols., 1980; Duffy, 1989b). En la presente investigación hemos optado por este último método, habiendo comprobado que los todos valores resultantes realmente se distribuían ajustándose a la curva normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov incluida en el programa SIGMA (Fernández y cols., 1986). Esta prueba también sirvió para comprobar que los datos referidos a frecuencia media, movilidad y complejidad también se distribuían normalmente.

Una vez comprobada la normalidad de los datos, se procedió a realizar los ANOVAs de dos factores mediante el programa CRUNCH (Crunch Software Corporation, 1987). El supuesto de homoscedasticidad fue abordado de la siguiente manera: los tamaños de las muestras eran idénticos en ambos grupos y para cada electrodo, con lo que la importancia de este supuesto se ve minimizada; además, el programa CRUNCH calcula automáticamente la relación F máxima entre la mayor y menor varianza (según método propuesto por Winer, 1971, citado en Crunch Software Corporation, 1987) y ajusta los grados de libertad y el valor de la p resultante en función de ello. El hecho de que los ANOVAs de dos factores incluyeran un factor con medidas repetidas (electrodos) hacía que se añadiera otro supuesto a ser cumplido: que las covarianzas poblacionales entre pares de niveles del factor intrasujetos se suponen iguales dentro de cada nivel de población del factor entre grupos. Esto es medido por el programa CRUNCH aplicando el procedimiento de Box (1950) y el criterio de Mauchly (1940), ajustando el valor de la p resultante (llamada "p conservadora" y "p ajustada al error" en cada caso) en función de los

métodos propuestos por Winer (citado en Crunch Software Corporation, 1987). También dábamos por cumplido el supuesto de independencia.

Posteriormente, tras obtener los resultados de los ANOVAs, se procedió a observar qué factores (diagnóstico, electrodo o interacción) mostraban influencia estadísticamente significativa. Estos cálculos servían para medir las diferencias en cada electrodo y banda entre los dos grupos (sujetos con EA y controles) así como las diferencias en simetría del EEG entre ambos grupos. En los casos en los que la interacción no mostrara un efecto significativo (fue así en todos los casos; véase resultados) se concluiría que, caso de existir asimetrías en el EEG de los sujetos con EA éstas no serían diferentes de las existentes en el grupo control, por lo que no podríamos hablar de asimetrías propias de la EA. También en el caso de no interacción, podríamos concluir que, si el factor diagnóstico influye significativamente, las diferencias entre ambos grupos son similares para todos los electrodos, no pudiéndose concluir que unas zonas se hallen más afectadas que otras, a un nivel general.

- Correlaciones. Se realizaron correlaciones entre, por un lado, los valores obtenidos por el grupo de sujetos EA en las variables cognitivo-conductuales y, por otro, los valores de potencia total en cada banda, las frecuencias medias, la movilidad y la complejidad. Por variables cognitivo-conductuales estamos queriendo decir las puntuaciones en: el total en el M-EC; sus subtests o ítems "orientación en el tiempo", "orientación en el espacio", "concentración y cálculo" y "lenguaje y construcción"; el total en la Escala de Demencia de Blessed y cols.; sus subtests o ítems "cambios en la ejecución de actividades cotidianas", "comer", "vestir", "control de esfínteres", "cambios de personalidad, intereses y conducta"; y la prueba de memorización de palabras. Los ítems "fijación" y "memoria" del M-EC no se emplearon por razones antes descritas, que se resumen en que en la primera todos los sujetos obtuvieron la puntuación 3 y en la segunda casi todos obtuvieron la puntuación 0; es decir, no existía variabilidad.

Para realizar las correlaciones se aplicó la prueba  $\tau$  de Kendall (San Martín y Espinosa, 1982) debido a que las variables cognitivo-conductuales aquí estudiadas sólo podían tener valores muy limitados y no podían considerarse variables continuas en ningún caso, por lo que se consideró conveniente tratar las variables a nivel ordinal. Además, no podíamos considerar que se cumplieran los supuestos de otras pruebas de correlación ordinal (tales como la de Spearman). Para esta prueba  $\tau$  de Kendall los supuestos que asumimos eran que la muestra es aleatoria

con n pares de observaciones y el nivel de medida era al menos ordinal. Estos cálculos fueron efectuados con el programa CRUNCH, que además ofrece el grado de significación de cada correlación.

- Análisis de varianza no paramétrico de un factor (prueba de Kruskal-Wallis). El grupo EA podía ser dividido en dos en función de su grado de deterioro medido con el M-EC. Así obteníamos 10 sujetos con un deterioro leve y 10 sujetos con un deterioro moderado. Para poder comprobar si existen diferencias graduales entre cada uno de estos subgrupos y el grupo control, así como entre ambos subgrupos, lo ideal sería realizar una vez más un ANOVA de dos factores, como se hizo previamente, con la salvedad de que ahora el factor grupo poseería tres niveles. No obstante, ahora no fue posible en algunas variables cumplir el criterio de normalidad exigido por el ANOVA paramétrico antes utilizado, a pesar de que se realizaron transformaciones logarítmicas. Por tanto, idealmente habría que aplicar un ANOVA no paramétrico de dos factores, uno de ellos de medidas repetidas. Ni en la literatura consultada ni en los programas estadísticos accesibles se disponía de una prueba de tales características. Por ello, se hubo de aplicar la prueba de Kruskal-Wallis, equivalente a un ANOVA no paramétrico de un factor (San Martín y Espinosa, 1982; San Martín y Pardo, 1989). Dicho factor fue, pues, el grupo, con tres niveles. Se realizó una prueba de Kruskal-Wallis por cada electrodo para cada uno de los parámetros: potencia total de todas las bandas, frecuencias medias, movilidad y complejidad. Dado el gran número de análisis que debían ser realizados, lo cual podría aumentar la posibilidad de cometer errores de tipo I, se decidió que para que un resultado fuera considerado significativo su p debía ser menor que 0.01. Los supuestos que asumimos fueron que las muestras eran aleatorias, las observaciones mutuamente independientes, la variable dependiente era continua y el nivel de medida era al menos ordinal. Las comparaciones a posteriori o post-hoc fueron realizadas mediante el método de Dunn-Bonferroni (San Martín y Espinosa, 1982).

- Análisis factorial. Se procedió a realizar tres análisis factoriales que eliminaran redundancias y, de manera secundaria (es decir, no fue un objetivo principal), nos dieran una idea de las dimensiones básicas de las variables analizadas. En concreto, sólo nos interesó realizarlos con los valores de la potencia total de las bandas de dos Hz de ancho (1-33 Hz) en los doce electrodos. Las bandas clásicas ( $\delta$ ,  $\theta$ , etc) no fueron analizadas porque del análisis de las bandas de dos Hz se podrían extraer conclusiones con respecto a ellas. El resto de los parámetros analizados no fue

incluido en el análisis factorial por no considerarse de interés para este tipo de análisis.

El análisis factorial más importante incluía toda la muestra de sujetos de esta segunda fase, es decir, los sujetos EA y el grupo control conjuntamente. Dado que cada grupo podría tener diferentes implicaciones en la manera de agruparse los datos, hecho que habría de comprobarse, se realizó un análisis factorial por cada grupo separadamente.

Para los tres análisis factoriales se empleó la técnica de los componentes principales, con matriz de correlación y rotando las matrices por el método varimax. Se realizó, pues, de la misma forma que en los estudios de Giannitrapani (1985). Se realizaron con el programa estadístico CRUNCH. El análisis factorial no exige supuestos cuando el objetivo es únicamente eliminar redundancias, objetivo primordial de nuestro estudio. Cuando el objetivo es encontrar dimensiones básicas, algo que únicamente pretendíamos explorar, pero nunca considerar los resultados como concluyentes, los supuestos que deben cumplirse, y que asumimos son que las variables sean fiables y las varianzas similares (San Martín y Espinosa, 1985). En concreto, este último supuesto se resuelve cuando, como ocurre en el programa CRUNCH, se normalizan los datos (los divide por la raíz cuadrada de la suma de cuadrados) al utilizar una matriz de correlación.

- Cálculo de los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. En aquellas variables (parámetros × electrodos) donde las diferencias entre los grupos EA total y control fueron mayores se procedió a realizar los cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en los términos propuestos por Sackett y cols. (1985). Los cálculos fueron hechos en base a las puntuaciones normalizadas para el caso de los valores de la potencia total de cada banda, pues se asume una distribución normal en este tipo de cálculos. Para establecer el punto de corte se tomaba como referencia la media del grupo de sujetos EA, y se situaba a  $\pm 3$  desviaciones típicas de dicha media. Serían +3 desviaciones (percentil 99.87) típicas en el caso de que en dicha variable el grupo de sujetos EA hubiese obtenido menores puntuaciones que el grupo control. Serían -3 desviaciones típicas (percentil 0.13) en el caso contrario.

Siguiendo las directrices propuestas por Sackett y cols. (1985), las definiciones de estos parámetros aquí utilizadas serían:

**Sensibilidad:** Porcentaje de sujetos afectados por la EA que dan positivo en el test (dar positivo quiere decir obtener una puntuación en dicha variable por debajo de las 3 desviaciones típicas cuando el grupo de sujetos EA posea menores valores que el control en la variable, o por encima en el caso contrario).

**Especificidad:** Porcentaje de sujetos sanos (control) que dan negativo en el test.

**Valor predictivo positivo:** Porcentaje de sujetos que dan positivo en el test que están afectados por la EA.

**Valor predictivo negativo:** Porcentaje de sujetos que dan negativo en el test que no están afectados por la EA.

Los cálculos de estos parámetros fueron realizados manualmente.

II) Con respecto a los datos extraídos de los potenciales evocados se procedió a realizar correlaciones mediante la  $\tau$  de Kendall incluida en el programa CRUNCH entre los valores de latencia y amplitud de los componentes P1, N1, P2, N2a, N2b, P3a y P3b y los valores obtenidos en algunas (véase más abajo) de las variables cognitivo-conductuales. Estos cálculos sólo pudieron efectuarse con 10 de los 20 sujetos del grupo con EA, ya que en 10 sujetos no se consiguió la suficiente colaboración, comprensión y atención necesarias para realizar adecuadamente la prueba. Debido a la reducción en el número de sujetos, muchas de las distribuciones de los valores en las variables cognitivo-conductuales que se estudiaron en el caso de la TRF presentaban ahora muy poca dispersión y variabilidad, razón por la cual sólo se consideraron en este apartado los valores en el total del M-EC, el total de la escala de demencia de Blessed y cols. y la prueba de memoria (lista de palabras).

## 7. RESULTADOS

### 7.1. - Primera fase

A continuación se expondrán los resultados basándose en el análisis de los mapas topográficos obtenidos a partir de la TFR y de la metodología SPM, así como considerando los listados de los valores numéricos aportados por el Pathfinder II.

Con el fin de no incluir un elevado número de figuras, se ha optado por incluir únicamente aquellas que se consideraron de mayor interés resultantes de las comparaciones entre el grupo con EA y el grupo con DMI. El resto de los mapas estudiados sólo será descrito verbalmente. Además se incluyen tablas de resultados estadísticos (t de Student), donde los valores positivos indican que el primero de los dos grupos mencionados en el título de cada tabla ofrece mayores puntuaciones que el segundo, siendo el caso contrario cuando los valores sean negativos.

#### I- Comparaciones entre el grupo con EA y el grupo control (tabla 1)

- QC. En la banda  $\delta$  se observa que los pacientes con EA muestran mayor potencia que el grupo control, estando distribuidas las diferencias estadísticamente significativas en los lóbulos occipitales, parietal izquierdo, temporales, centrales y fronto-central derecho.

También puede apreciarse que el grupo de pacientes con EA muestra mayor potencia en la banda  $\theta$  que el grupo control, con niveles muy significativos y con una distribución que abarcaría toda la corteza salvo las zonas más frontales.

El grupo de pacientes con EA muestra una menor potencia en la banda  $\alpha$  frente al grupo control, estando las diferencias estadísticamente significativas en las áreas parieto-temporales bilateralmente.

Para la banda  $\beta_2$ , que muestra menor potencia en el grupo con EA, las diferencias significativas se encuentran en zonas parieto-centrales izquierdas y fronto-centrales derechas.

- QA. La banda  $\delta$  mostró una mayor potencia en el grupo con EA, especialmente en regiones frontales bilaterales, principalmente del lado derecho, y en regiones centrales y parieto-temporales del lado derecho, si bien las diferencias alcanzaron la significación estadística en todos los electrodos excepto F7.

La banda  $\theta$  también mostró una mayor potencia en el grupo con EA. Las diferencias fueron más significativas en las regiones centrales bilaterales, aunque todas las regiones postcentrales mostraron diferencias significativas.

La banda  $\alpha$  no mostró diferencias significativas.



Valores de la t de Student. Comparaciones EA-Control

ELECT.	OJOS CERRADOS				OJOS ABIERTOS				MEMORIZACION				EVOCACION				a p<.05 (dos colas)
	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	
O1	2.84 <sup>c</sup>	3.3 <sup>d</sup>	-2.9	-1.8	3.33 <sup>d</sup>	3.17 <sup>d</sup>	0.08	-2.41 <sup>a</sup>	2.59 <sup>a</sup>	2.91 <sup>c</sup>	0.78	-1.85	2.33 <sup>a</sup>	3.3 <sup>d</sup>	0.12	-0.25	c p<.02 (dos colas)
O2	2.44 <sup>a</sup>	3.18 <sup>d</sup>	-1.76	-1.07	3.06 <sup>d</sup>	3.22 <sup>d</sup>	0.35	-1.69	2.65 <sup>b</sup>	3.15 <sup>c</sup>	0.79	-0.96	2.37 <sup>d</sup>	3.39 <sup>d</sup>	0.03	-0.17	d p<.01 (dos colas)
P3	2.64 <sup>a</sup>	3.18 <sup>d</sup>	-2.4 <sup>a</sup>	-3.08 <sup>d</sup>	3.28 <sup>d</sup>	3.68 <sup>e</sup>	0.14	-3.65 <sup>e</sup>	2.67 <sup>b</sup>	3.9 <sup>e</sup>	1.34	-2.31 <sup>a</sup>	2.39 <sup>a</sup>	3.55 <sup>d</sup>	-0.39	-2.39 <sup>a</sup>	e p<.005 (dos colas)
P4	1.57	2.8 <sup>c</sup>	-3.4 <sup>d</sup>	-1.82	2.71 <sup>c</sup>	3.68 <sup>e</sup>	0.23	-2.87 <sup>c</sup>	2.4 <sup>a</sup>	3.9 <sup>e</sup>	0.83	-1.81	2.22	3.26 <sup>d</sup>	-0.41	-2.99 <sup>c</sup>	
T5	2.59 <sup>a</sup>	3.07 <sup>d</sup>	-2.5 <sup>a</sup>	-0.98	3.37 <sup>d</sup>	3.19 <sup>d</sup>	-0.25	-2.11 <sup>a</sup>	2.47 <sup>a</sup>	3.67 <sup>e</sup>	0.61	-0.6	2.32 <sup>a</sup>	3.28 <sup>d</sup>	-0.61	-1.23	
T6	2.56 <sup>a</sup>	2.87 <sup>c</sup>	-2.7 <sup>c</sup>	0.2	3.86 <sup>e</sup>	3.4 <sup>a</sup>	0.7	-0.72	2.43 <sup>a</sup>	3.34 <sup>d</sup>	0.91	0.41	2.33 <sup>a</sup>	3.26 <sup>d</sup>	0.49	0.59	
C3	2.79 <sup>a</sup>	2.79 <sup>c</sup>	-1.68	-2.16 <sup>a</sup>	3.21 <sup>c</sup>	3.84 <sup>e</sup>	0.25	-3.17 <sup>d</sup>	2.69 <sup>b</sup>	3.53 <sup>e</sup>	0.57	-2.14 <sup>a</sup>	2.44 <sup>a</sup>	2.83 <sup>c</sup>	0.69	-2.53 <sup>a</sup>	
C4	2.65 <sup>a</sup>	2.87 <sup>c</sup>	-2.07	-0.93	3.74 <sup>e</sup>	3.86 <sup>e</sup>	0.64	-3.4 <sup>d</sup>	2.66 <sup>a</sup>	4.26 <sup>e</sup>	1.24	-1.77	2.39 <sup>a</sup>	3.71 <sup>e</sup>	0.32	-2.87 <sup>b</sup>	
Pz	3 <sup>c</sup>	3.32 <sup>d</sup>	-2.8 <sup>c</sup>	-2.61 <sup>a</sup>	3.38 <sup>d</sup>	3.85 <sup>e</sup>	0.6	-3.23 <sup>d</sup>	2.66 <sup>a</sup>	3.51 <sup>d</sup>	1.84	-2.32 <sup>a</sup>	2.43 <sup>a</sup>	3.62 <sup>e</sup>	0.54	-2.09	
Fz	2.54 <sup>a</sup>	1.92	-1.32	-2.39 <sup>a</sup>	3.35 <sup>d</sup>	3.06 <sup>b</sup>	0.98	-2.5 <sup>a</sup>	3.36 <sup>d</sup>	2.38 <sup>a</sup>	2.27 <sup>a</sup>	-1.67	3.01 <sup>c</sup>	2.17	1.3	-1.91	
F3	2.01	2.55 <sup>a</sup>	-1.24	-2.06	2.97 <sup>c</sup>	3.59 <sup>e</sup>	1.08	-2.28 <sup>a</sup>	3.45 <sup>d</sup>	2.81 <sup>b</sup>	1.69	-0.19	3.22 <sup>d</sup>	2.67 <sup>a</sup>	1.51	-1.69	
F4	2.3 <sup>a</sup>	2.02	-1.24	-2.18 <sup>a</sup>	3.63 <sup>d</sup>	3.14 <sup>c</sup>	0.99	-2.38 <sup>a</sup>	2.86 <sup>c</sup>	3.62 <sup>d</sup>	1.73	-2.01	2.67 <sup>a</sup>	3.13 <sup>c</sup>	1.23	-1.04.	
F7	1.53	1.4	-0.9	0.35	1.38	1.34	-0.2	-0.91	2.08	1.69	0.65	0.02	2.29 <sup>a</sup>	1.64	-0.43	-1.45	
F8	1.64	1.82	-0.98	-0.34	2.88 <sup>c</sup>	2.17	-0.5	-2.23 <sup>a</sup>	2.01	2.5 <sup>a</sup>	-0.39	-1.88	2.23	0.14	-1.17	-3.01 <sup>c</sup>	
Fp1	1.59	1.8	-1.92	-1.96	3.79 <sup>e</sup>	2.21	0.36	-1.01	2.77 <sup>c</sup>	2.21	1.52	-0.35	2.31 <sup>a</sup>	2	0.31	-0.72	
Fp2	2.08	1.8	-1.44	-2.5 <sup>a</sup>	4.32 <sup>e</sup>	2.06	0.54	-2.4 <sup>a</sup>	3.02 <sup>c</sup>	2.22	1.53	-2.21 <sup>a</sup>	2.56 <sup>a</sup>	1.99	-0.38	-1.8	

La banda  $\beta_2$ , por contra, presentó una menor potencia en el grupo con EA, estando las diferencias estadísticamente significativas en casi todos los electrodos, excepto T6 y F7.

- M. También aquí sólo para  $\delta$ ,  $\theta$  y  $\beta_2$  se hallaron diferencias significativas entre los grupos. La banda  $\delta$  muestra una mayor potencia en el grupo con EA de forma significativa en casi todos los electrodos, excepto F7 y F8, estando las máximas diferencias en las regiones frontales bilaterales.

La banda  $\theta$  también mostró una mayor potencia en el grupo con EA en prácticamente todas las regiones, excepto los polos frontales (Fp1 y Fp2) y el electrodo F7.

La banda  $\beta_2$  mostró una disminución de su potencia en el grupo con EA en las regiones parieto-centrales izquierdas.

- E. Aquí también las diferencias sólo fueron encontradas en  $\delta$ ,  $\theta$  y  $\beta_2$ . La potencia de  $\delta$  se encontró significativamente mayor en el grupo con EA en prácticamente todas las regiones (excepto P4 y F8), estando las mayores diferencias en las áreas frontales bilaterales.

La banda  $\theta$  también mostró una mayor potencia en el grupo con EA, pero aquí las diferencias se dieron en las regiones postcentrales (áreas parieto-occipitales y centrales).

La banda  $\beta_2$ , que mostró una menor potencia en el grupo con EA, arrojó diferencias significativas en las regiones parieto-centrales bilateralmente, predominantemente del lado derecho, y en las áreas temporales anteriores derechas.

## II- Comparaciones entre el grupo con DMI y el grupo control (tabla 2)

- Q.C. No hubo diferencias significativas para las bandas  $\delta$  y  $\theta$ .

La banda  $\alpha$  presenta una menor potencia en el grupo con DMI, pero sólo existe diferencia estadísticamente significativa para el electrodo F8 (frontal lateral derecho).

Valores de la t de Student. Comparaciones DMI-Control

ELECT	OJOS CERRADOS				OJOS ABIERTOS				MEMORIZACION				EVOCACION				a p<.05 (dos colas)
	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	
O1	0.25	0.57	-1.51	-1.86	0.07	0.27	0.08	-2.18 <sup>a</sup>	1.07	0.62	1.08	-1.52	0.54	0.51	1	-0.42	c p<.02 (dos colas)
O2	-0.07	0.45	-0.97	-1.8	-0.23	0.03	0.5	-1.36	0.99	0.54	1.44	-0.82	0.51	0.1	0.93	0.12	d p<.01 (dos colas)
P3	0.35	0.73	-1.44	-1.37	0.64	0.45	-0.45	-1.71	1.28	0.83	1.11	-0.69	0.59	0.53	0.74	-0.53	e p<.005(dos colas)
P4	-0.7	0.24	-1.63	-2.17 <sup>a</sup>	-0.23	-0.15	0.12	-1.96	1.12	0.6	0.94	-1.55	0.6	0.42	0.77	-1.22	
T5	0.69	0.7	-0.76	-1.88	0.82	0.23	-0.43	-0.56	1.17	0.67	0.66	-2.48 <sup>a</sup>	0.92	0.56	0.54	-0.6	
T6	-0.39	0.03	-0.62	-2.43 <sup>a</sup>	0.52	-0.47	0.52	-2.89 <sup>c</sup>	1.13	0.25	0.96	-2.14 <sup>a</sup>	1.01	0.11	1.24	-0.09	
C3	0.84	0.66	-1.52	-1.77	0.6	0.51	-0.71	-2.43 <sup>a</sup>	1.42	0.39	0.03	-2.09	0.91	0.23	0.51	-1.13	
C4	0.8	-0.89	-1.84	-3.37 <sup>d</sup>	0.56	-0.23	-0.47	-2.82 <sup>c</sup>	1.67	0.38	-0.07	-2.68 <sup>c</sup>	0.76	0.13	0.39	-2.28 <sup>a</sup>	
Pz	0.69	0.96	-1.01	-1.06	0.13	0.28	-0.008	-0.88	1.33	0.84	1.46	0.03	0.58	0.5	0.87	-0.31	
Fz	1.28	0.53	-1.03	-2.05	1.2	0.76	0.2	-2.29 <sup>a</sup>	2.46 <sup>a</sup>	1.12	1.32	-1.55	1.71	1.01	0.74	-1.54	
F3	1.03	0.84	-1.26	-2.1	0.87	0.81	-0.25	-2.57 <sup>a</sup>	1.8	0.91	0.43	-3.28 <sup>d</sup>	1.5	0.86	0.46	-2.13	
F4	0.49	-0.11	-1.43	-4.03 <sup>e</sup>	1.1	-0.009	-0.53	-2.27 <sup>a</sup>	2.11	0.84	0.55	-2.41 <sup>a</sup>	1.66	0.54	0.34	-2.68 <sup>b</sup>	
F7	0.08	0.33	-1.65	-1.86	0.1	-0.22	-1.16	-2.37 <sup>a</sup>	1.01	-0.13	-1.39	-3.44 <sup>d</sup>	1	-0.15	-1	-1.98	
F8	-0.14	-1.23	-2.3 <sup>a</sup>	-3.07 <sup>d</sup>	0.85	-0.86	-1.84	-2.67 <sup>b</sup>	1.49	0.02	-1.04	-2.11	1.53	-0.94	-1.19	-3 <sup>c</sup>	
Fp1	0.95	0.3	-0.99	-2.04	1.29	0.63	-0.79	-2.24 <sup>a</sup>	1.94	1.33	1.09	-2.75 <sup>c</sup>	1.62	1.63	0.38	-1.8	
Fp2	0.92	0.52	-0.91	-2.11 <sup>a</sup>	1.36	0.86	-0.07	-2.34 <sup>a</sup>	1.82	1.37	1.28	-2.67 <sup>b</sup>	1.83	1.35	0.29	-2.78 <sup>c</sup>	

89

Tabla 2

Las diferencias en la banda  $\beta 2$  muestran que la potencia es menor en el grupo con DMI frente al grupo control, existiendo diferencias estadísticamente significativas en todo el hemisferio derecho, excepto la zona occipital.

- QA. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la banda  $\beta 2$ . Esta banda muestra una menor potencia en el grupo con DMI en comparación con el grupo control en casi todas las regiones, excepto en las parietales, estando las mayores diferencias en las regiones fronto-temporales derechas.

- M. Sólo hubo diferencias significativas en las bandas  $\delta$  y  $\beta 2$ . La potencia de  $\delta$  fue mayor en el grupo con DMI en el electrodo Fz (área fronto-central).

La banda  $\beta 2$  mostró una potencia significativamente menor en el grupo con DMI en las zonas temporales y antero-centrales, estando las mayores diferencias en la zona frontal posterior derecha.

- E. Sólo se hallaron diferencias significativas en la banda  $\beta 2$ , que mostró una menor potencia en el grupo con DMI en las regiones frontales derechas.

### III- Comparaciones entre el grupo con EA y el grupo con DMI (tabla 3)

- QC. La banda  $\delta$  muestra una mayor potencia en el grupo con EA comparado con el grupo con DMI (Figura 1), con diferencias estadísticamente significativas en las zonas parietales, temporales y centrales del hemisferio derecho.

Como se puede apreciar en la Figura 2, existe una mayor potencia de la banda  $\theta$  en el grupo con EA frente al grupo con DMI, estando las diferencias estadísticamente significativas sólo en el hemisferio derecho, zonas témporo-centrales y frontales.

El grupo con EA mostró menor potencia en la banda  $\alpha$  (Figura 3) en comparación con el grupo con DMI. No obstante, las diferencias significativas sólo se presentan en el lóbulo parietal derecho.

No se encontraron diferencias significativas para la banda  $\beta 2$  en esta comparación.

Valores de la t de student. Comparaciones EA-DMI

ELECT	OJOS CERRADOS				OJOS ABIERTOS				MEMORIZACION				EVOCACION				<sup>a</sup> p<.05 (dos colas) <sup>b</sup> p<.025(dos colas) <sup>c</sup> p<.02 (dos colas) <sup>d</sup> p<.01 (dos colas) <sup>e</sup> p<.005(dos colas)
	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	DELTA	THETA	ALFA	BETA-2	
O1	2.06	1.81	-1.14	0.03	2.69 <sup>c</sup>	2.34 <sup>a</sup>	.0002	-0.13	1.34	2.03	-0.41	-0.26	2.33 <sup>a</sup>	2.04	-0.4	0.14	
O2	2.26 <sup>a</sup>	1.93	-1.96	0.22	2.75 <sup>c</sup>	2.69 <sup>c</sup>	-0.01	-0.24	1.49	2.46 <sup>a</sup>	-0.74	-0.08	1.65	2.95 <sup>c</sup>	-0.46	-0.28	
P3	1.82	0.99	-1.63	-1.27	2.15 <sup>a</sup>	2.21 <sup>a</sup>	0.57	-1.03	1.11	1.95	-0.5	-0.96	2.72 <sup>c</sup>	1.84	-0.62	-1.36	
P4	2.49 <sup>a</sup>	1.92	-2.6 <sup>a</sup>	-0.26	2.71 <sup>c</sup>	3.35 <sup>e</sup>	0.1	-1.35	1.74	2.89 <sup>c</sup>	-0.24	-0.51	1.94	2.39 <sup>a</sup>	-0.64	-1.49	
T5	1.47	1.5	-1.97	0.42	1.36	2.24 <sup>a</sup>	0.22	-0.77	1.17	1.89	-0.15	0.93	1.49	1.63	-0.32	0.79	
T6	2.73 <sup>c</sup>	2.15 <sup>a</sup>	-1.82	1.03	2.07	3.44 <sup>e</sup>	0.24	1.42	1.65	2.79 <sup>c</sup>	-0.48	1.61	0.9	2.55 <sup>c</sup>	-0.79	0.62	
C3	1.62	1.23	-0.41	-0.51	2.1	1.69	0.95	-0.6	1.11	2.5 <sup>b</sup>	0.56	-0.17	2.18 <sup>a</sup>	1.91	-0.39	-1.12	
C4	1.92	2.73 <sup>c</sup>	-0.63	0.71	2.19 <sup>a</sup>	3.6 <sup>e</sup>	0.96	-0.84	1.61	3.39 <sup>e</sup>	1.09	0.29	1.99	2.97 <sup>d</sup>	0.04	-1.69	
Pz	2.36 <sup>a</sup>	1.61	-2.3 <sup>a</sup>	-1.49	2.96 <sup>c</sup>	3.04 <sup>d</sup>	0.61	-1.7	1.77	2.51 <sup>a</sup>	-0.19	-1.74	2.55 <sup>a</sup>	2.36 <sup>a</sup>	-0.37	-1.49	
Fz	1.49	1.66	-0.61	-1	1.46	1.68	0.83	-0.72	0.88	1.67	0.31	-0.28	1.33	1.86	-0.06	-1.25	
F3	0.71	1.29	-0.17	-0.16	1.12	1.11	1.28	0.74	0.33	1.35	1.02	2.77 <sup>c</sup>	1.46	1.76	0.44	0.86	
F4	1.84	2.43 <sup>a</sup>	-.001	0.57	1.45	2.89 <sup>c</sup>	1.35	-0.32	0.81	2.61 <sup>c</sup>	0.95	0.54	1.22	2.87 <sup>c</sup>	0.55	1.25	
F7	1.23	1.31	0.6	1.49	1.28	1.66	1.3	1.12	0.33	1.6	1.79	1.87	0.97	1.62	1.19	1.05	
F8	1.64	2.59 <sup>a</sup>	0.84	1.46	0.64	2.51 <sup>a</sup>	1.3	0.55	0.29	2.3 <sup>a</sup>	0.89	0.3	-0.49	2.55 <sup>d</sup>	0.71	-0.31	
Fp1	0.025	1.6	-1.49	0.04	0.22	1.83	1.18	1.36	-0.69	1.33	-0.14	2.41 <sup>a</sup>	0.16	1.09	-0.27	1.39	
Fp2	0.66	1.61	-0.81	-0.75	-0.02	1.83	0.95	0.23	-0.69	1.45	-0.3	0.8	-0.54	1.07	-0.34	0.76	

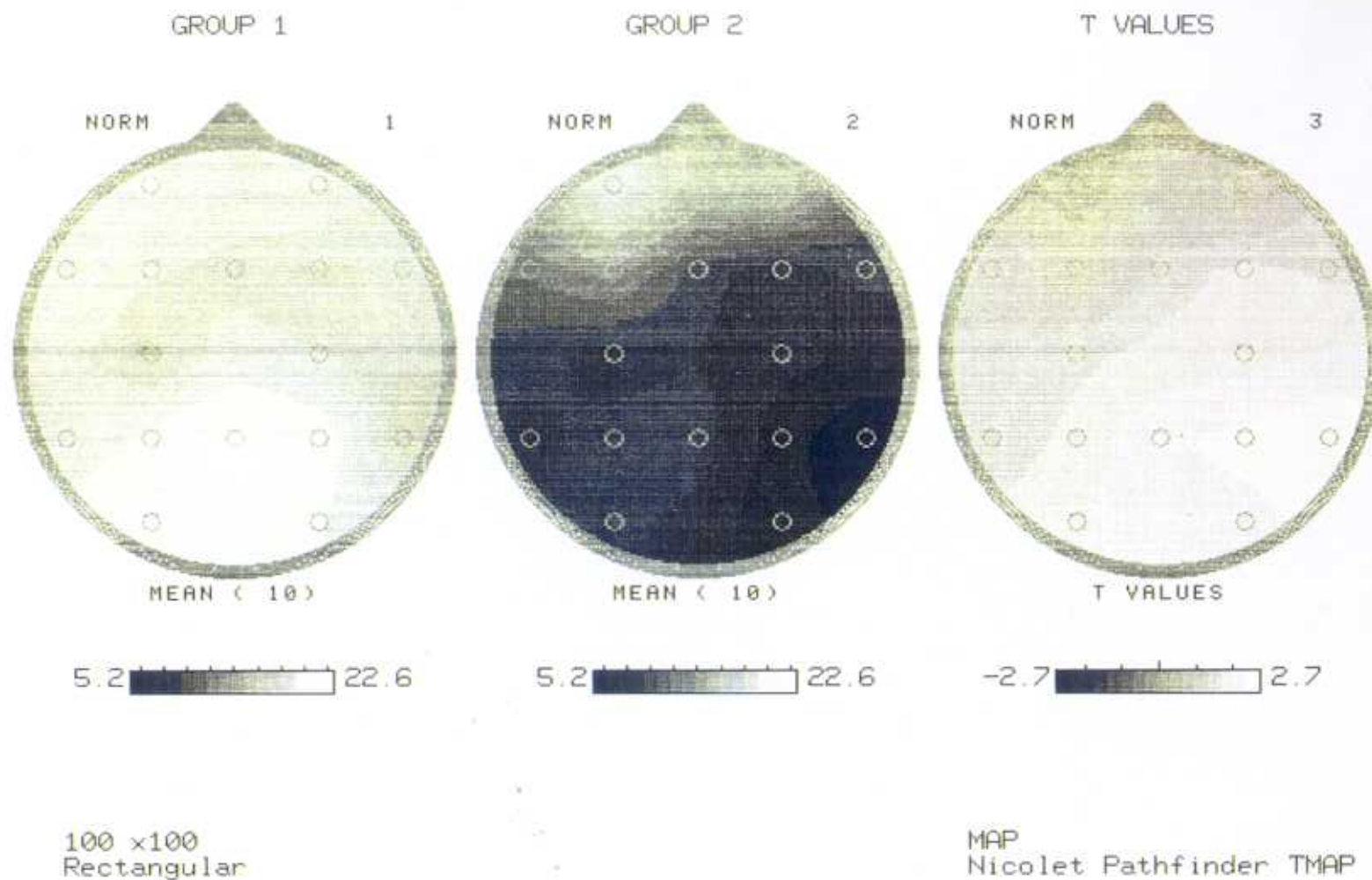


Figura 1

Figura 1. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda delta, condición de ojos cerrados, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

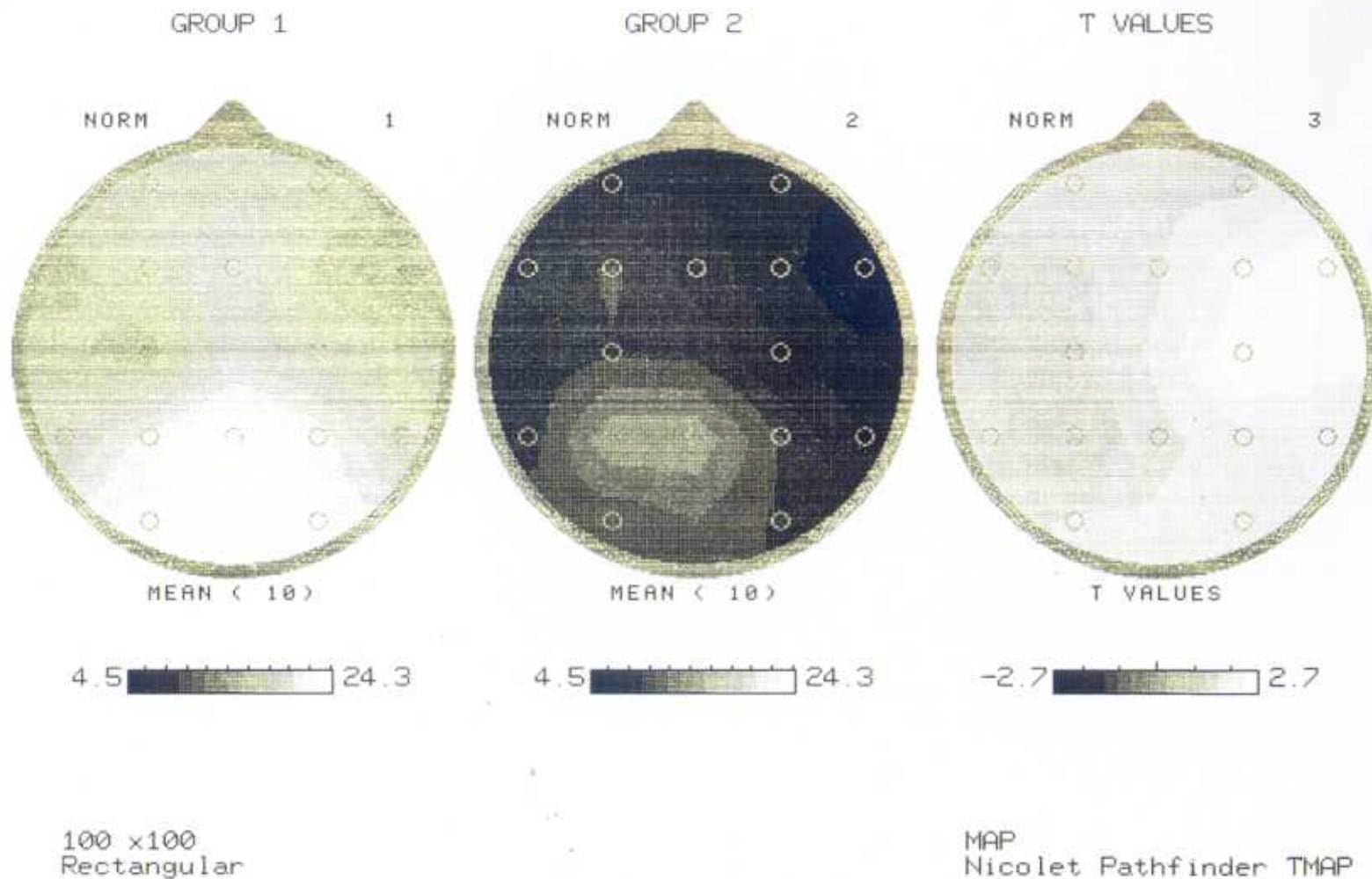


Figura 2. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda theta, condición de ojos cerrados, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

Figura 2

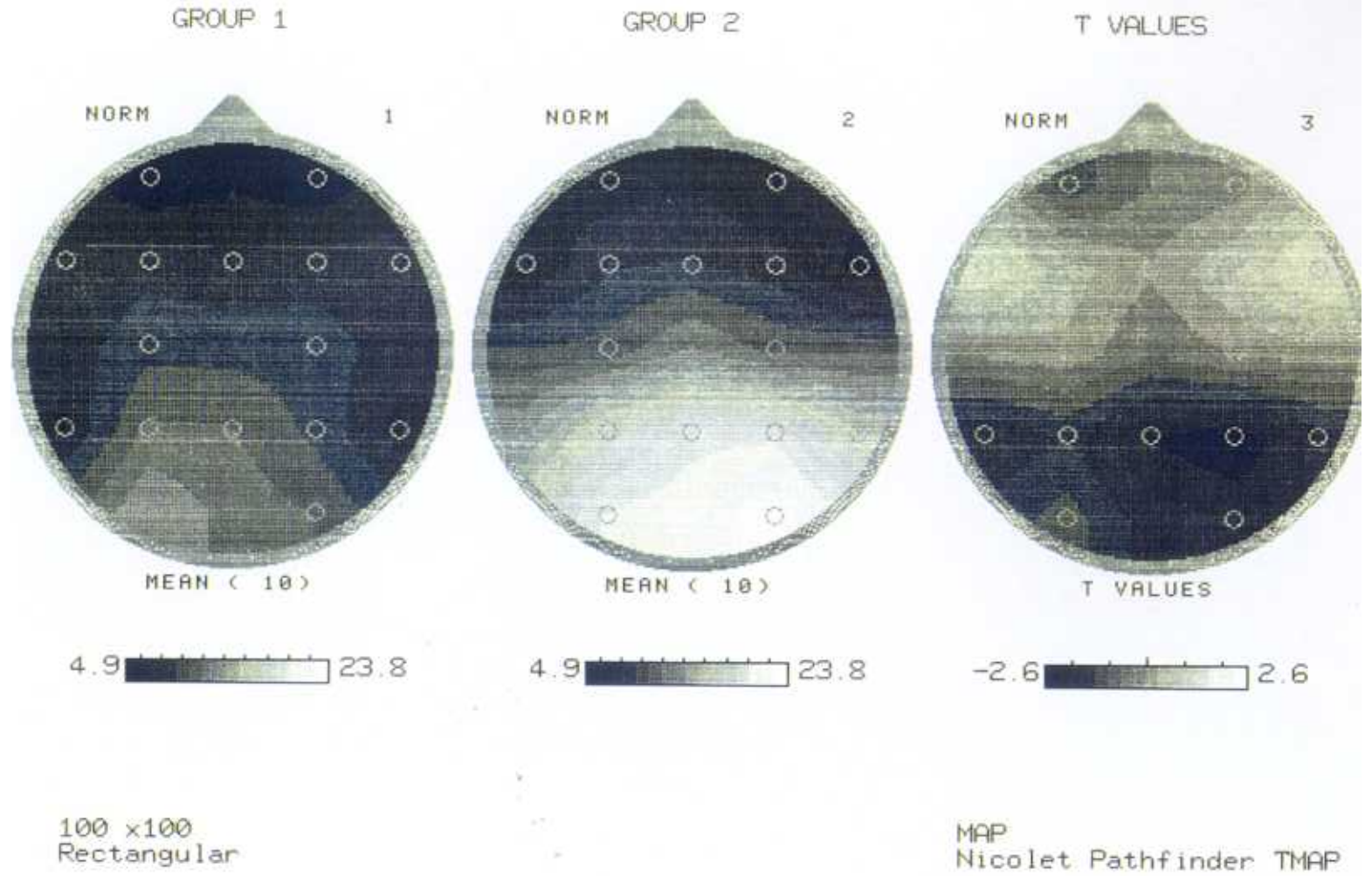


Figura 3. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda alfa, condición de ojos cerrados, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

Figura 3



- QA. Sólo  $\delta$  y  $\theta$  mostraron diferencias significativas, teniendo ambas mayor potencia en el grupo con EA. Las diferencias en  $\delta$  se dieron en regiones centrales-parietales y occipitales bilateralmente (Figura 4).

Las diferencias en la banda  $\theta$  (Figura 5) se situaban en las áreas parieto-temporales, occipitales y centrales de forma bilateral, aunque predominantemente del lado derecho, y en regiones frontales del lado derecho.

- M. Aquí se hallaron diferencias significativas para las bandas  $\theta$  y  $\beta_2$ . La potencia de  $\theta$  fue significativamente mayor en el grupo con EA en las regiones parieto-temporales, occipitales y frontales posteriores, todas ellas del lado derecho (Figura 6).

La potencia de  $\beta_2$  también fue mayor en el grupo con EA, únicamente en la zona frontal izquierda.

- E. Sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las bandas  $\delta$  y  $\theta$ . La potencia en ambas bandas fue mayor en el grupo con EA que en el grupo con DMI. Las diferencias significativas en  $\delta$  se dieron en las regiones parieto-occipitales izquierdas (Figura 7).

En la banda  $\theta$ , las diferencias significativas se dieron en todo el hemisferio derecho, excepto en el polo frontal (Figura 8).

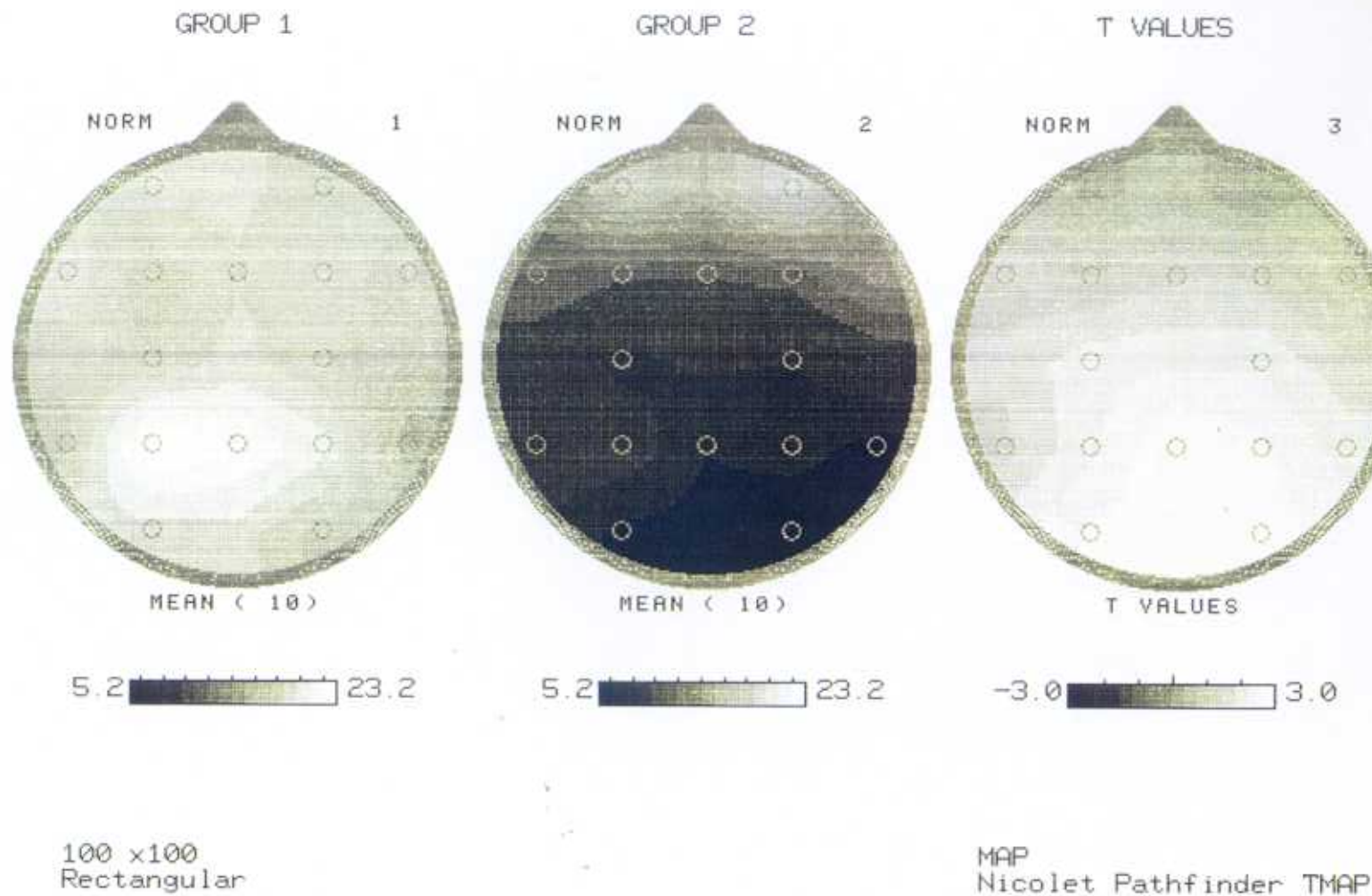


Figura 4

Figura 4. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda delta, condición de ojos abiertos, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

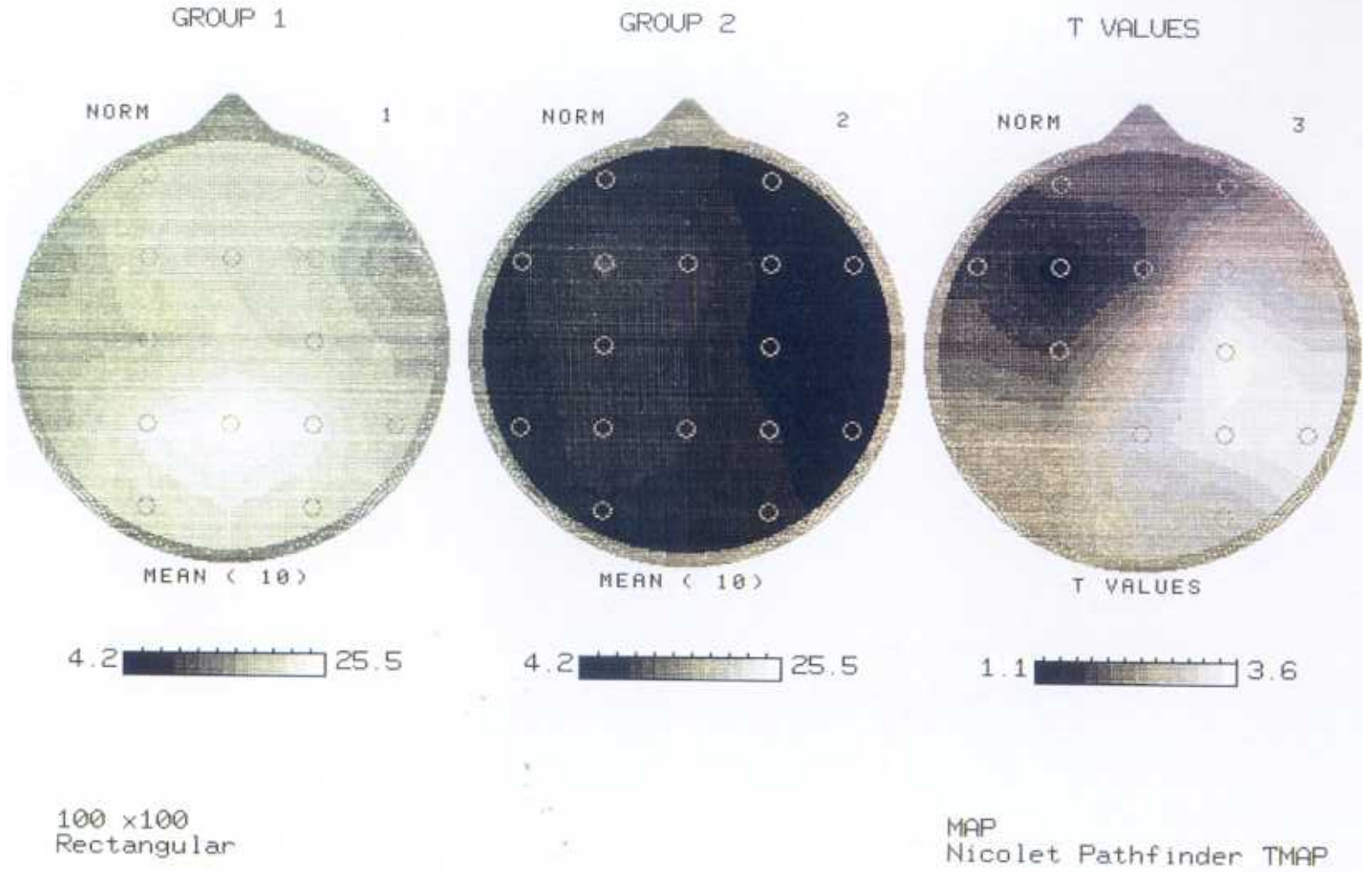


Figura 5. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda theta, condición de ojos abiertos, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

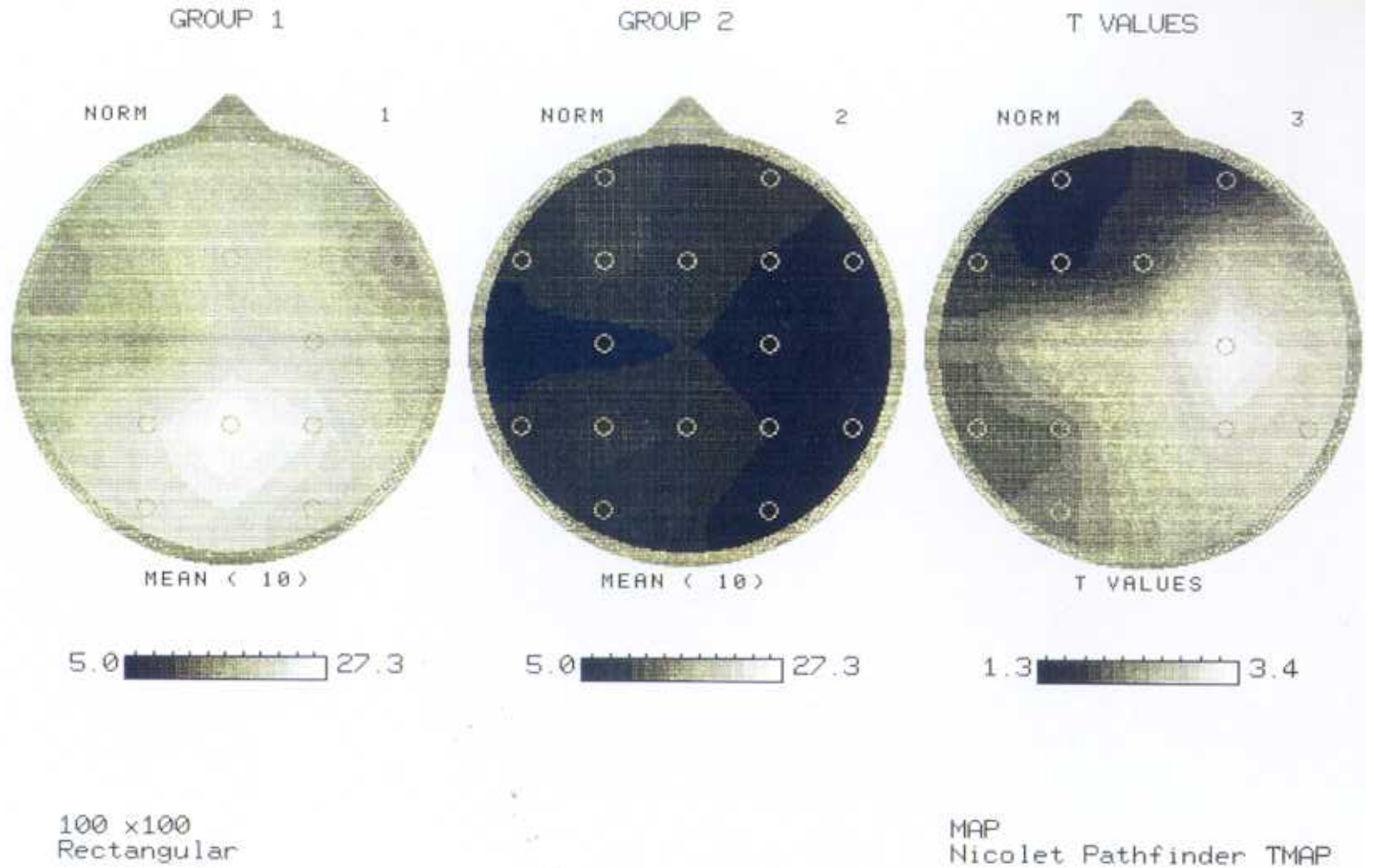


Figura 6

Figura 6. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda theta, condición de memorización, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

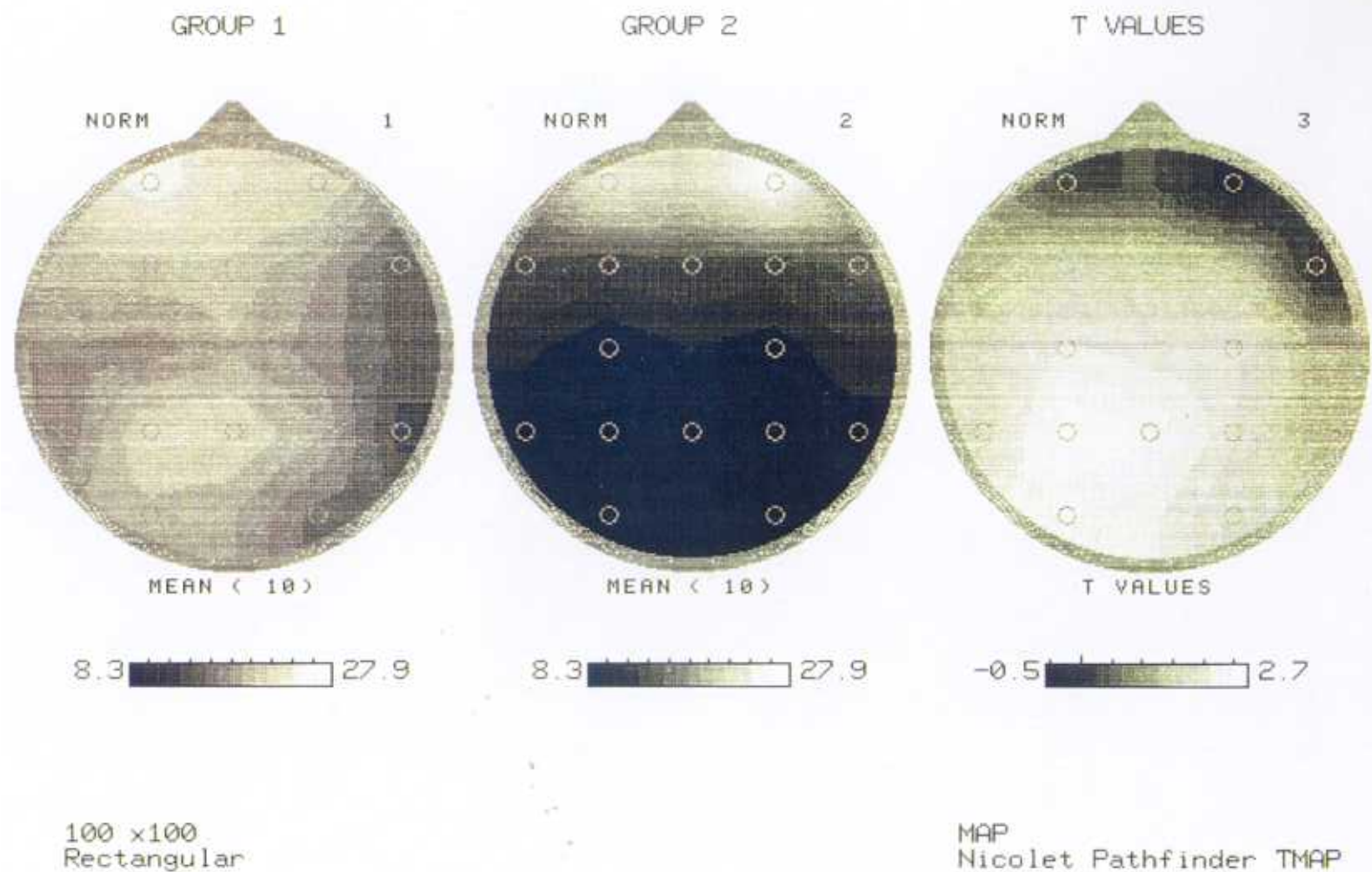


Figura 7. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda delta, condición de evocación, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

Figura 7

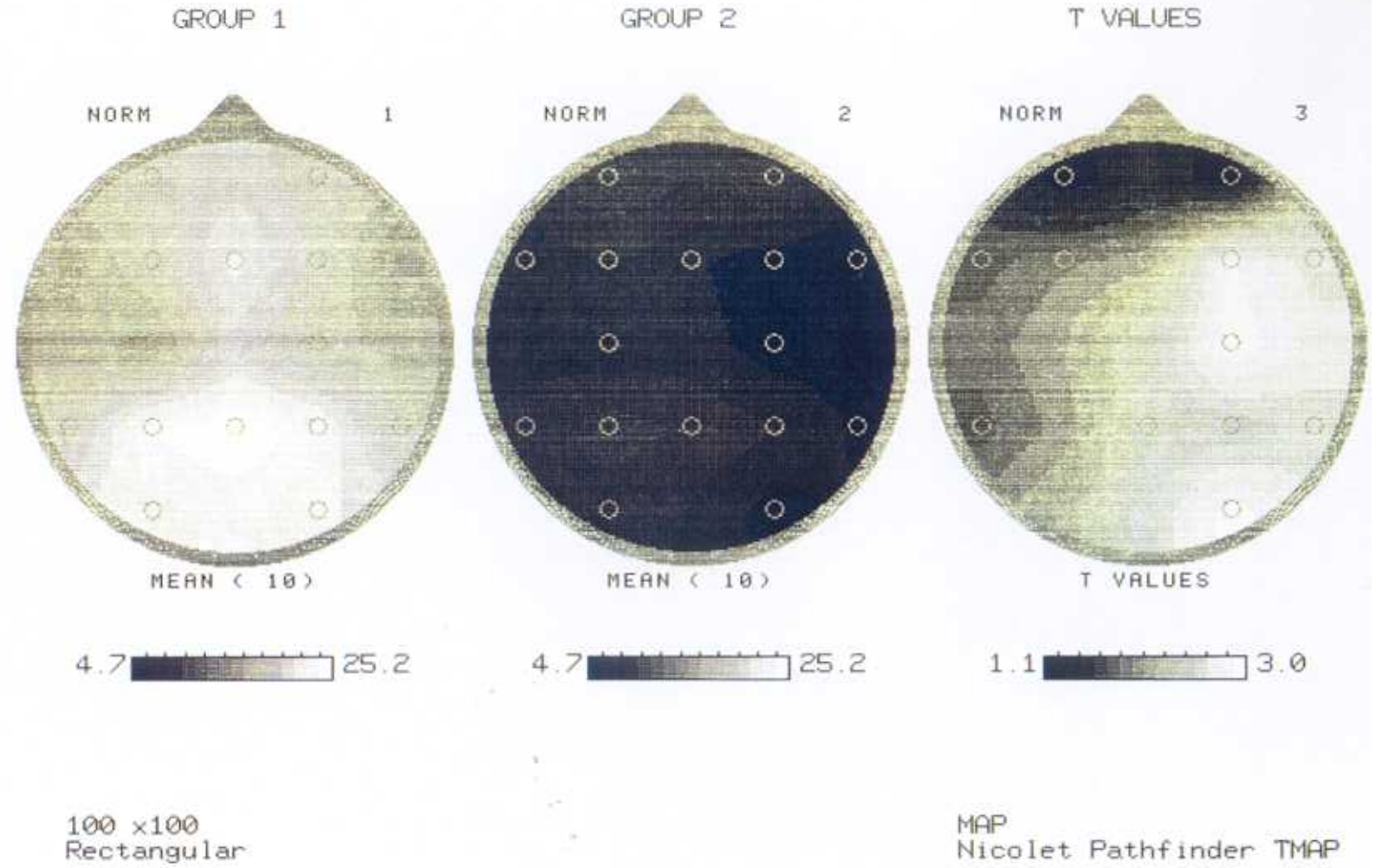


Figura 8. Comparaciones entre el grupo con EA (group 1) y el grupo con DMI (group 2). Banda theta, condición de evocación, primera fase. El mapa de la derecha está compuesto por los valores de la t de Student resultantes de comparar ambos grupos.

Figura 8

## 7.2. - Segunda fase

### I- MAPAS DE ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL (Figuras 9-28)

A continuación se describirán los mapas de actividad eléctrica cerebral realizados a partir de los datos puros que arroja la TFR, es decir, sin normalizar mediante el logaritmo de las puntuaciones. Se ha hecho así porque en la literatura consultada es la norma. Sólo presentan una distribución normal todos los datos relativos a las frecuencias medias, la movilidad y la complejidad.

#### Ia-GRUPO TOTAL DE SUJETOS EA

##### Bandas de dos hercios de ancho (Figuras 9 y 10):

Se observa que las bandas 1 a 11 Hz presentan una mayor potencia en zonas parietales, de predominio izquierdo en las bandas 1 a 5 Hz y simétricamente en la bandas de 7 a 11 Hz. En la banda de 13 Hz, también destaca la zona parietal, así como la frontal lateral derecha. En la banda de 15 Hz destacan las regiones frontales laterales bilaterales y las parieto-temporales izquierdas. Las bandas 17 a 33 Hz tienen gran similitud en amplitud y distribución; la potencia es mayor en regiones frontales laterales bilateralmente, y menor en occipitales (bandas 17 a 23 Hz) o parieto-occipitales (25 a 33 Hz).

##### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ (Figura 11):

Las bandas  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  y total muestran una mayor potencia en zonas parietales de forma simétrica. La banda  $\beta_1$  tiene sus mayores valores en zonas parieto-centrales y frontales laterales, simétricamente aunque de algo mayor cuantía en la región frontal lateral derecha. La banda  $\beta_2$  muestra mayor potencia en ambas zonas frontales laterales. La relación  $\alpha/\theta$  ofrece sus mayores valores en toda la zona post-central de la corteza, especialmente en zonas parieto-temporales izquierdas y parietales derechas.

##### Frecuencias medias, movilidad y complejidad (Figura 12):

Las frecuencias medias de las bandas 4-20 Hz (señalada en la figura como MFRCA) y 0.5-30 Hz (señalada como MFRCB), así como la movilidad (señalada en la

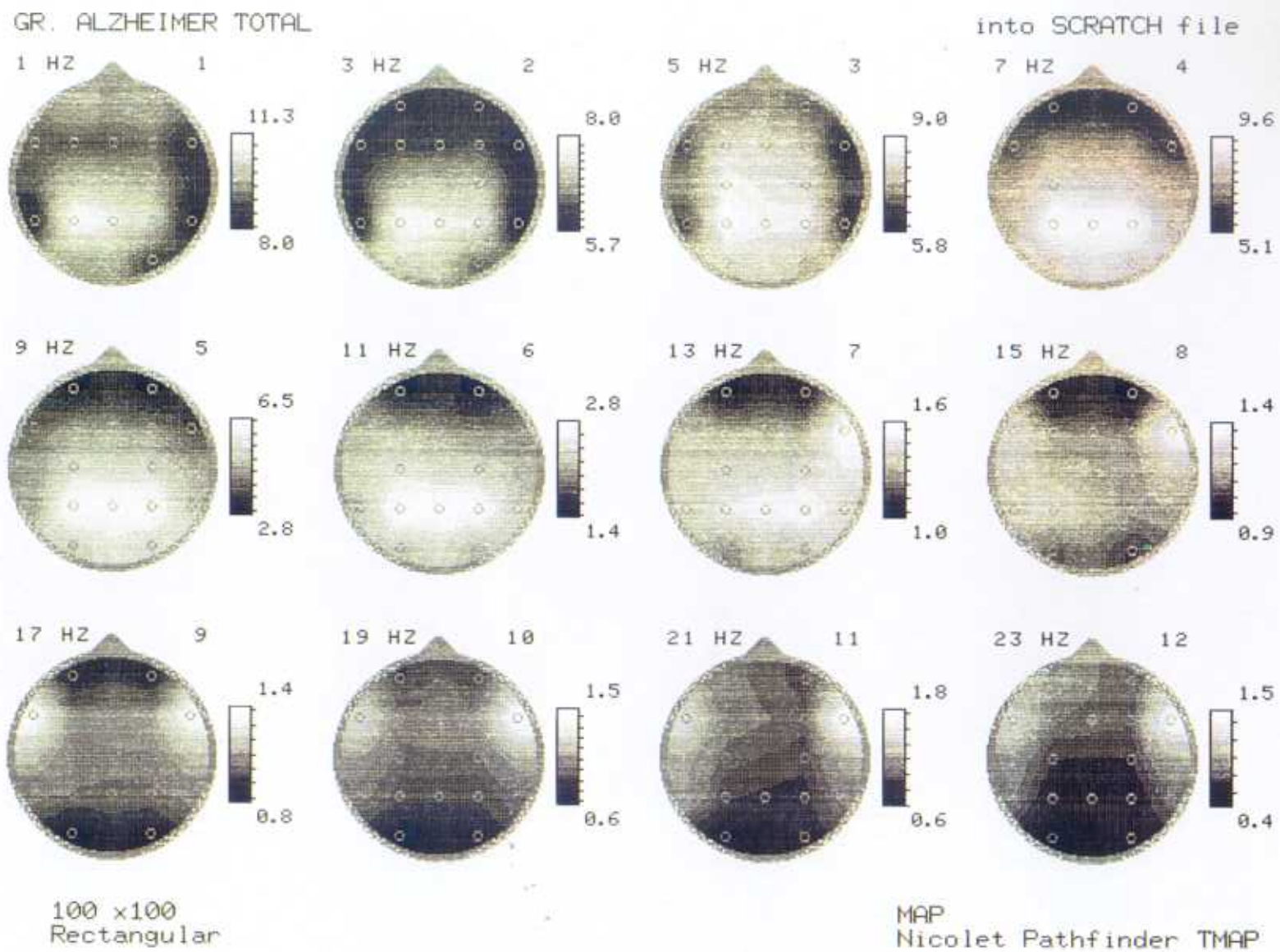


Figura 9

Figura 9. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 1 a 23 Hz. Total del grupo con EA. Segunda fase.



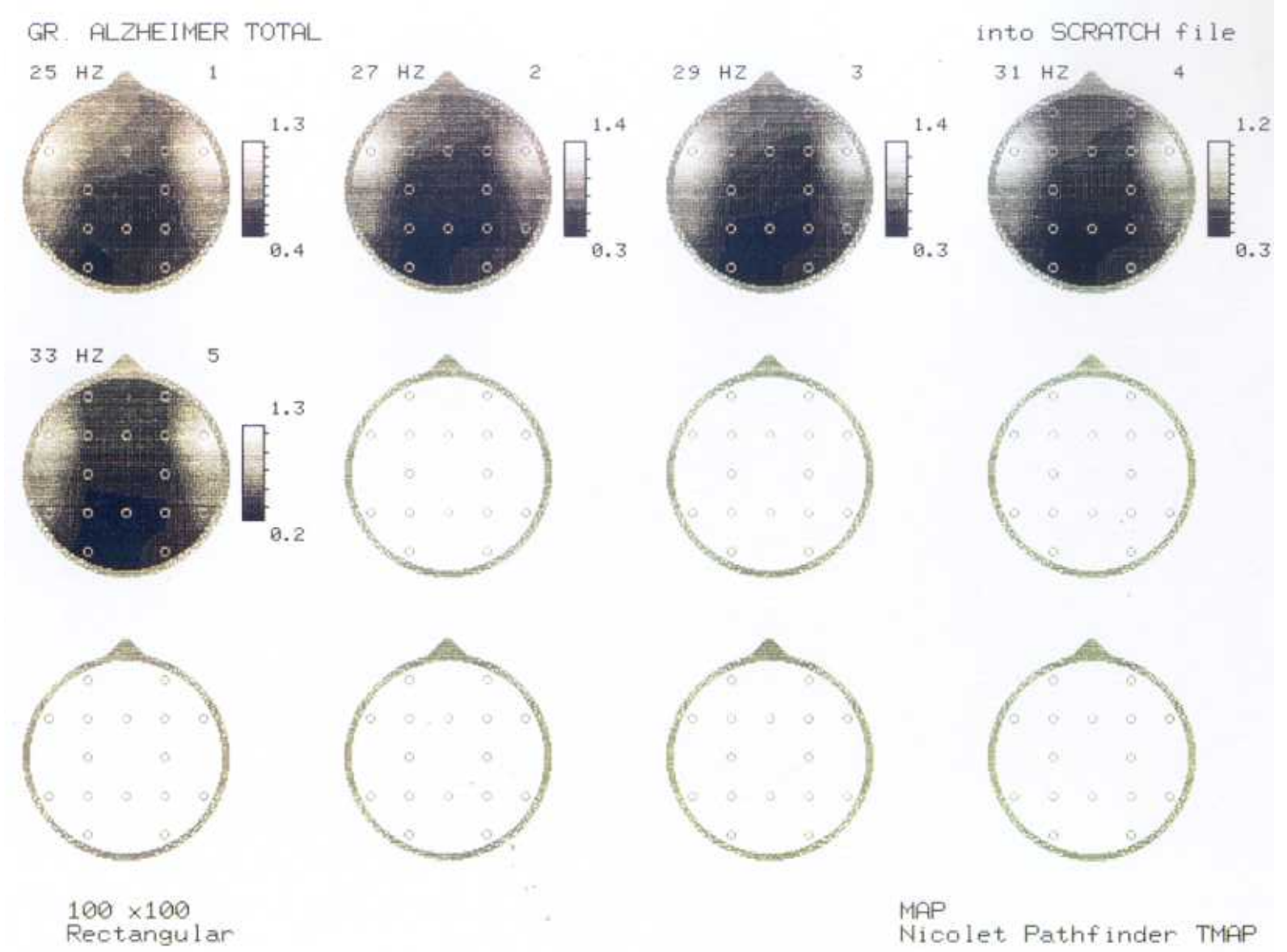


Figura 10. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 25 a 33 Hz. Total del grupo con EA. Segunda fase.

Figura 11. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas clásicas y en la relación alfa/heta. Total del grupo con EA. Segunda fase.

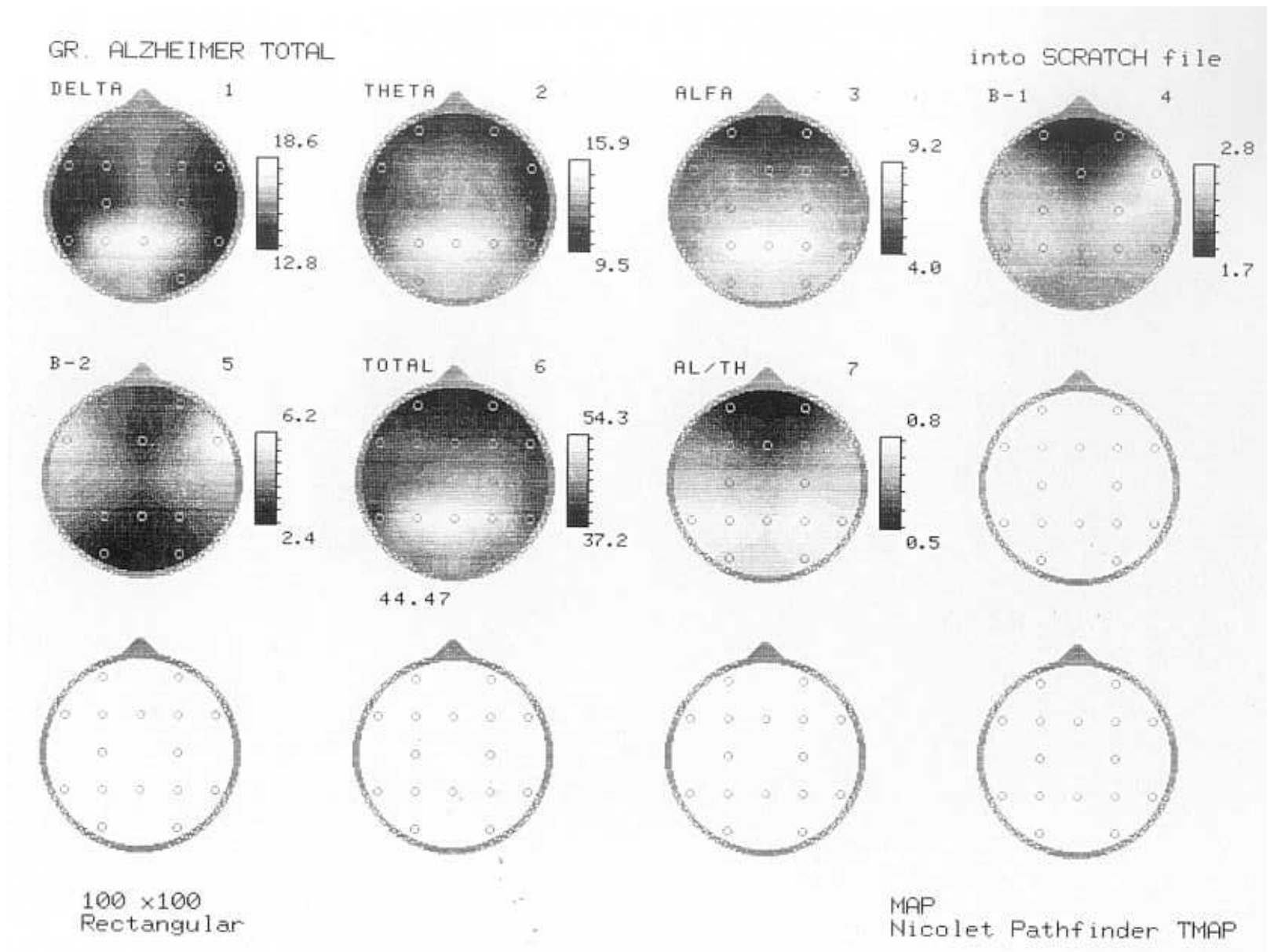


Figura 11

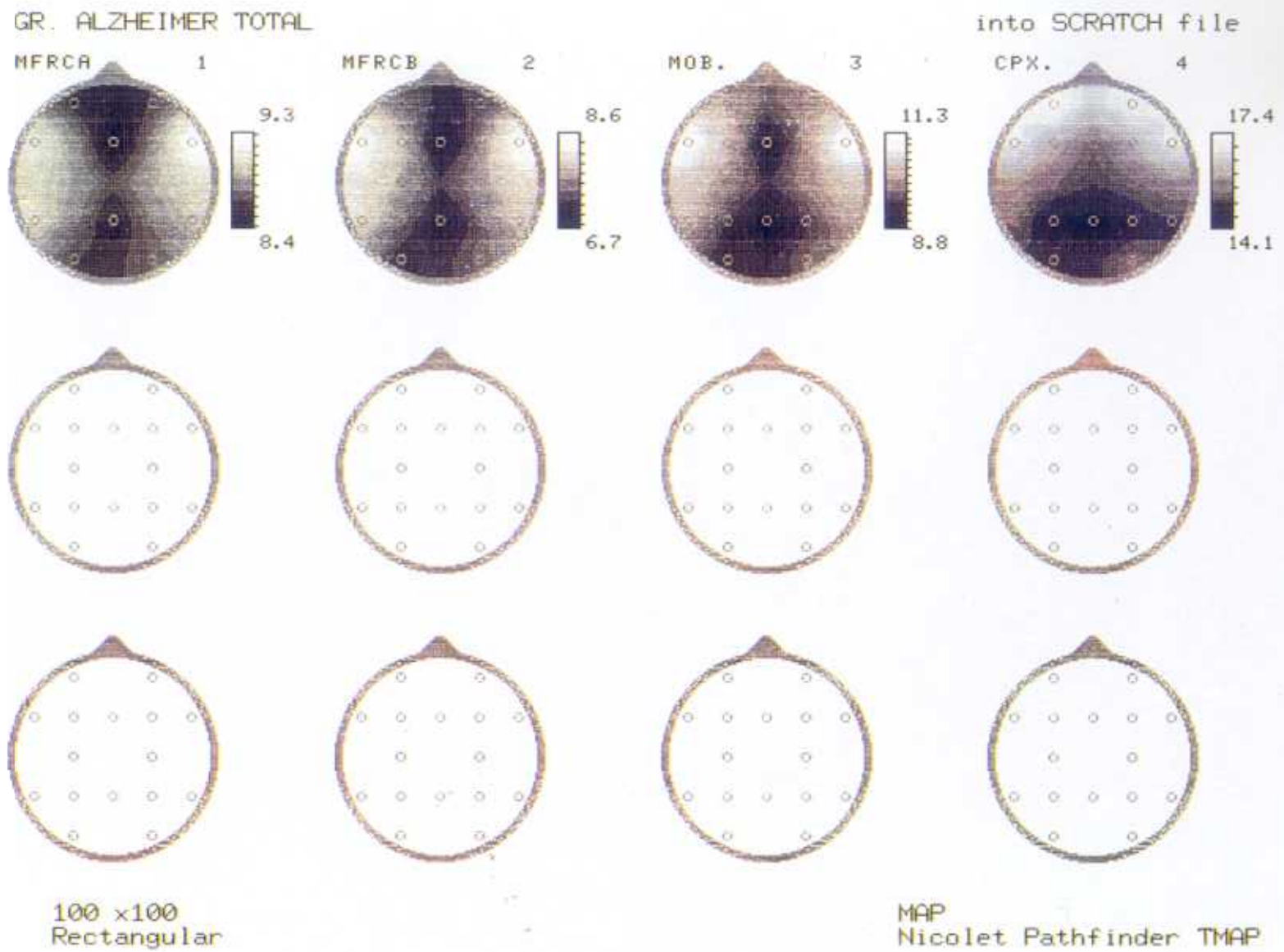


Figura 12. Representación topográfica de los valores de la frecuencia media de la banda de 4-20 Hz (MFRCA) y de la banda 0.5-30 Hz (MFRCB), la movilidad (MOB) y la complejidad (CPX). Total del grupo con EA. Segunda fase.

figura como MOV.), siguen un patrón topográfico similar: mayor cuantía en zonas frontales laterales y temporales. La complejidad (señalada en la figura como CPX.) se muestra mayor en zonas frontopolares y frontales laterales.

#### Banda de 40 Hz (Figura 13):

La mayor potencia de esta banda se encuentra en regiones frontales laterales bilateralmente.

#### Ib-GRUPO CONTROL

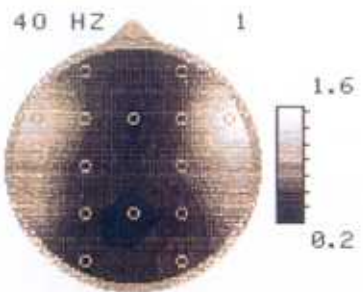
#### Bandas de dos hercios de ancho (Figuras 14 y 15):

La banda de 1 Hz muestra su mayor potencia en zona parietal derecha y frontopolar izquierda, destacando secundariamente la zona parieto-temporal izquierda. La potencia de 3 Hz es mayor en zonas parieto-centrales y occipitales. La potencia de 5 Hz es mayor en la región frontal-central izquierda y occipital derecha, aunque también destaca la otra zona occipital y las parieto-centrales. En la banda 7 Hz la potencia es mayor en la zona parieto-temporal derecha. Las bandas 9 a 15 Hz muestran su mayor potencia en regiones parietales, prácticamente de forma simétrica, aunque en la banda 15 Hz predomina el parietal izquierdo y abarca zonas centrales. En la banda de 17 Hz la potencia es predominantemente frontal lateral del lado derecho y de zonas parieto-centrales. En las bandas de 19 a 33 Hz la mayor potencia es frontal, especialmente frontal lateral derecha.

#### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ (Figura 16):

La potencia de la banda  $\delta$  destaca en zona parietal-central. La banda  $\theta$  presenta su mayor potencia en región parieto-temporal derecha. En la banda  $\alpha$  la mayor potencia se da sobre la región parietal, con predominio del lado derecho. La potencia de la banda  $\beta_1$  es mayor en zonas parieto-centrales bilaterales. La potencia de la banda  $\beta_2$  es mayor en zonas frontales laterales, especialmente del lado derecho. La banda total presenta su mayor potencia en regiones parieto-centrales, especialmente derechas. La relación  $\alpha/\theta$  ofrece sus mayores valores en zonas parietales bilaterales y temporales izquierdas.

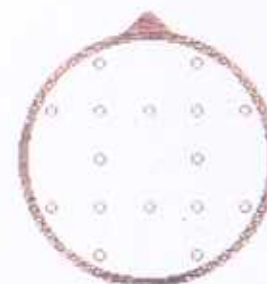
GR. ALZHEIMER TOTAL



100 x100  
Rectangular



into SCRATCH file



MAP  
Nicolet Pathfinder TMAF

Figura 13. Representación topográfica de los valores de potencia en las banda de 40 Hz. Total del grupo con EA. Segunda fase.

Figura 13

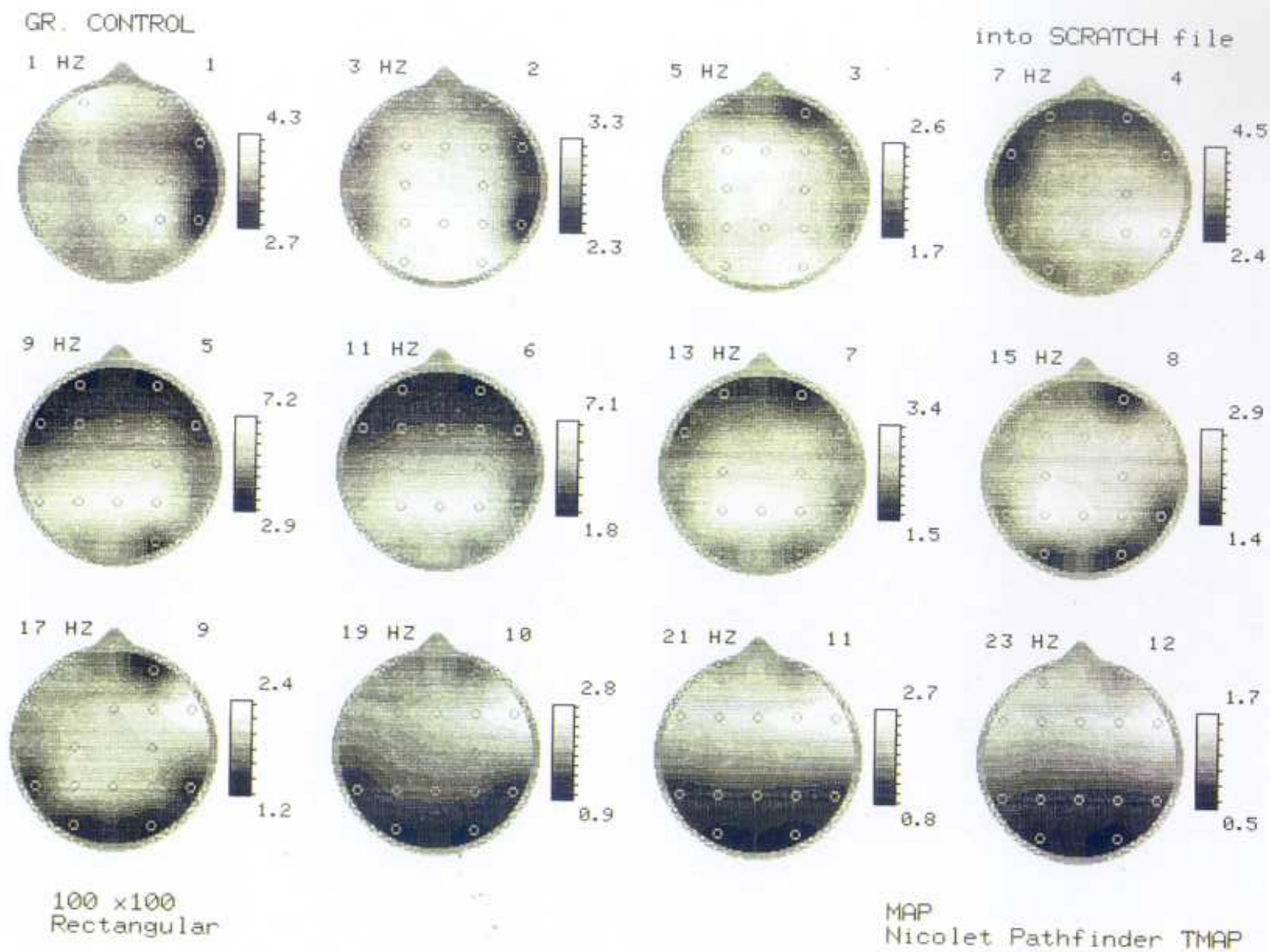


Figura 14

Figura 14. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 1 a 23 Hz. Grupo control. Segunda fase.

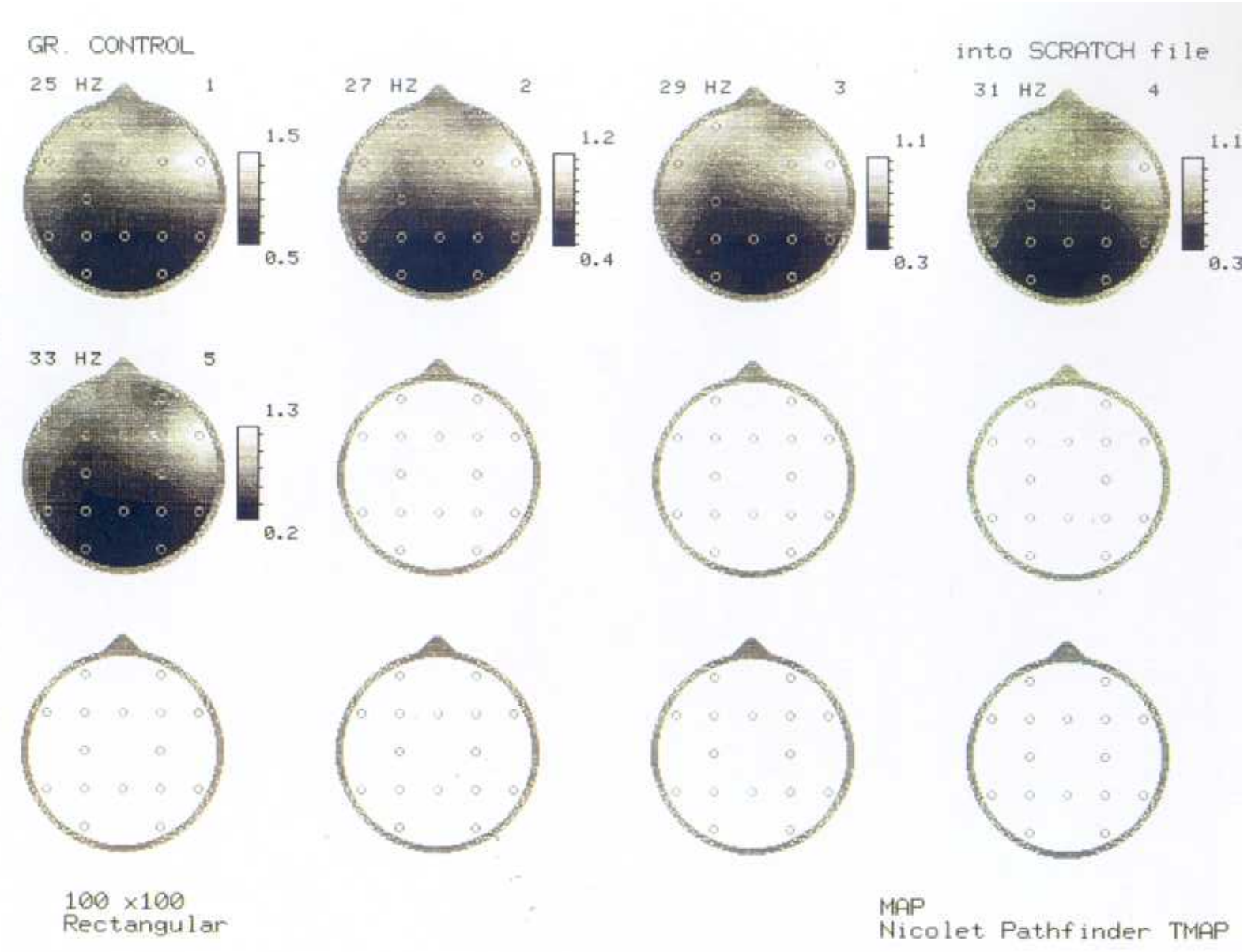


Figura 15. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 25 a 33 Hz. Grupo control. Segunda fase.

Figura 16. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas clásicas y en la relación alfa/theta. Grupo control. Segunda fase.

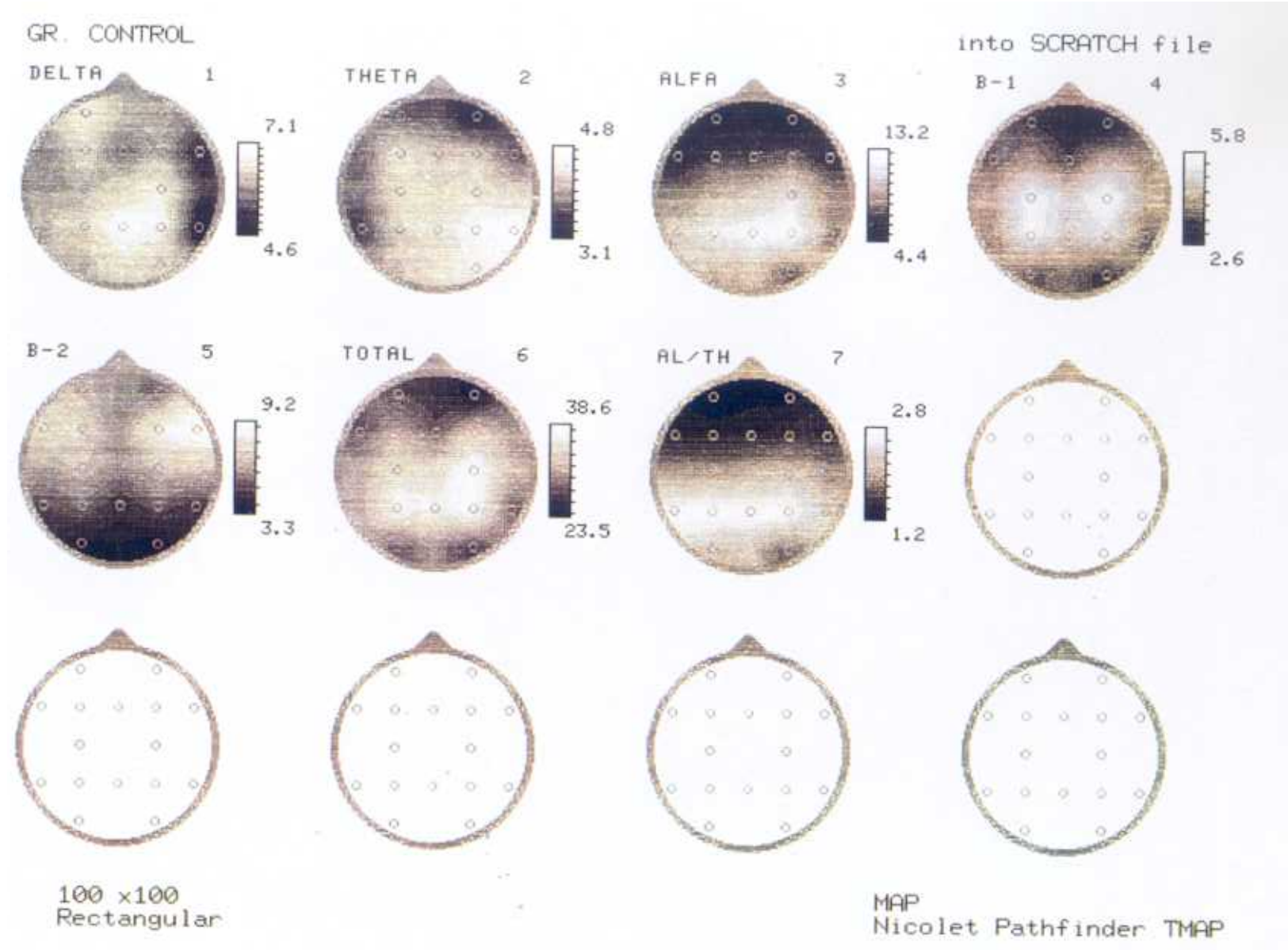


Figura 16



### Frecuencias medias, movilidad y complejidad (Figura 17):

Las dos frecuencias medias (en la figura, MFRCA es la de la banda 4-20 Hz y MFRCB la de la banda 0.5-30 Hz) y la movilidad (señalada en la figura como MOV.) muestran un patrón similar, con unos mayores valores en zonas frontales laterales, especialmente derechas, si bien la frecuencia media de la banda 4-20 Hz abarca además zonas parieto-centrales. La complejidad (señalada en la figura como CPX.) es mayor en las regiones frontopolares.

### Banda de 40 Hz (Figura 18):

La mayor potencia de esta banda se da en las zonas frontales laterales de forma bilateral.

### Ic-GRUPO DE SUJETOS CON EA LEVE

### Bandas de dos hercios de ancho (Figuras 19 y 20):

La potencia de la banda de 1 Hz es mayor en zonas parietales izquierdas. La de la banda de 3 Hz es mayor en la región frontal lateral izquierda, abarcando secundariamente toda la zona frontal y la parietal izquierda. La banda de 5 Hz presenta su mayor potencia frontalmente. En las bandas de 7 a 11 Hz la potencia es mayor en regiones parietales, especialmente del lado derecho. En la banda de 13 Hz la potencia es mayor en la zona frontal lateral derecha. De 15 a 33 Hz la mayor potencia se da en las regiones frontales laterales, especialmente del lado derecho para las bandas 15 a 23 Hz.

### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ (Figura 21):

La banda  $\delta$  muestra su mayor potencia en regiones parietales izquierdas y, secundariamente, en las zonas frontales. La potencia de la banda  $\theta$  ofrece mayores valores en regiones frontales y parietales. La banda  $\alpha$  se muestra de mayor potencia en la zona parietal, especialmente derecha. En la banda  $\beta_1$  la mayor potencia se da en la región frontal lateral derecha. La mayor potencia de la banda  $\beta_2$  se distribuye en las regiones frontales laterales, especialmente del lado derecho. La banda total muestra su mayor potencia en las zonas parietales, especialmente del lado izquierdo, así como en las regiones frontales laterales. La relación  $\alpha/\theta$

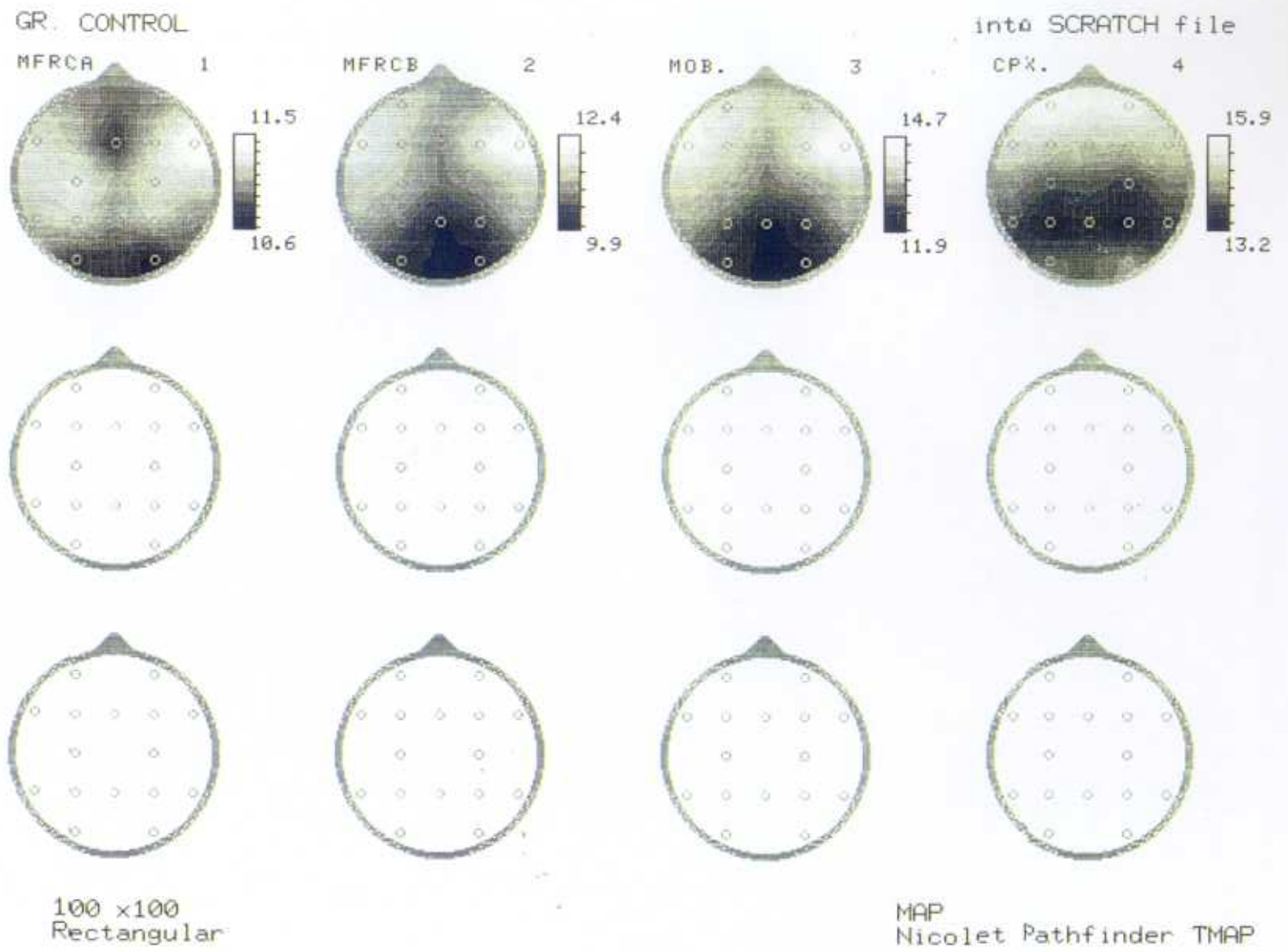


Figura 17. Representación topográfica de los valores de la frecuencia media de la banda de 4-20 Hz (MFRCA) y de la banda 0.5-30 Hz (MFRCB), la movilidad (MOB) y la complejidad (CPX). Grupo control. Segunda fase.

Figura 17

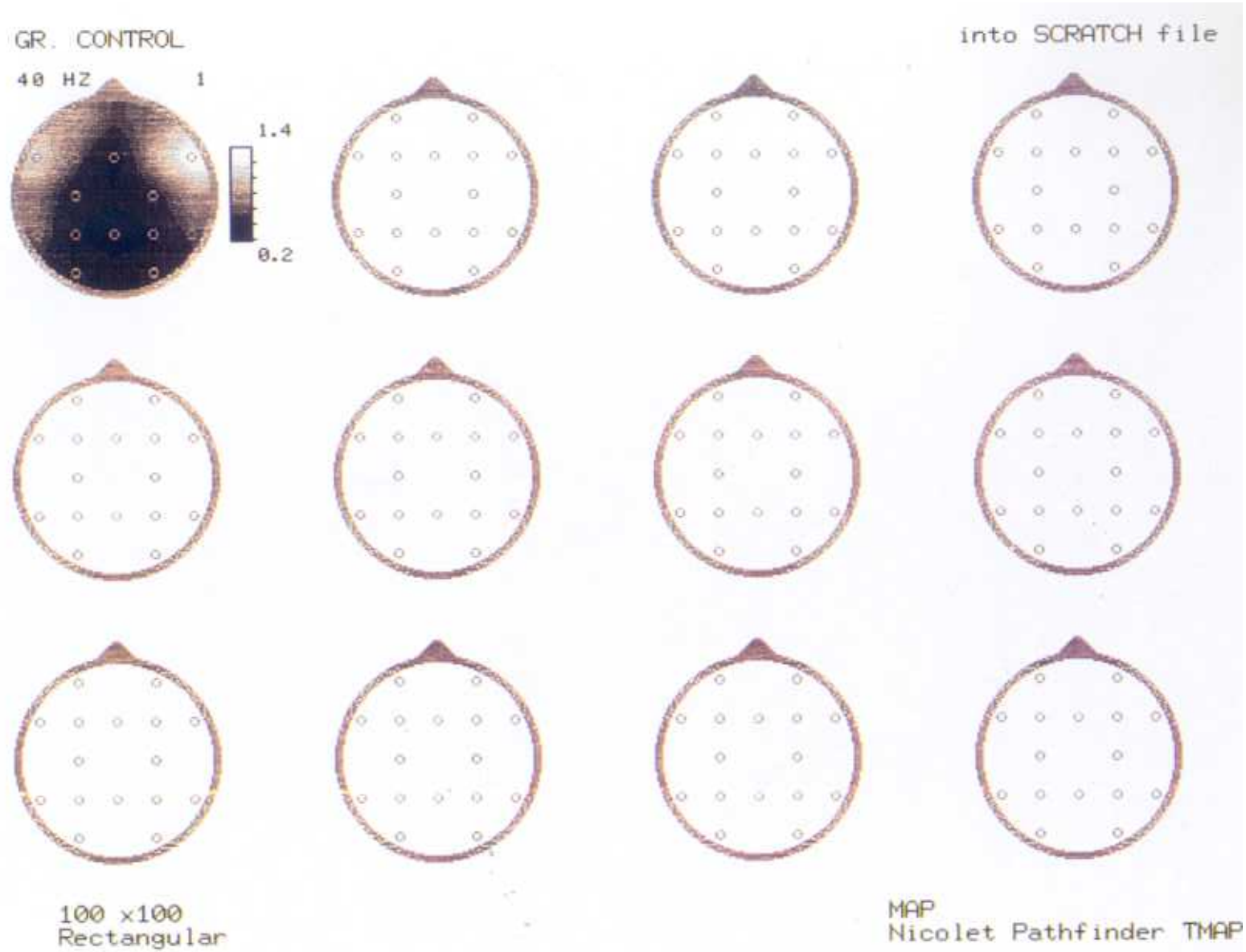


Figura 18. Representación topográfica de los valores de potencia en las banda de 40 Hz. Grupo control. Segunda fase.

Figura 18

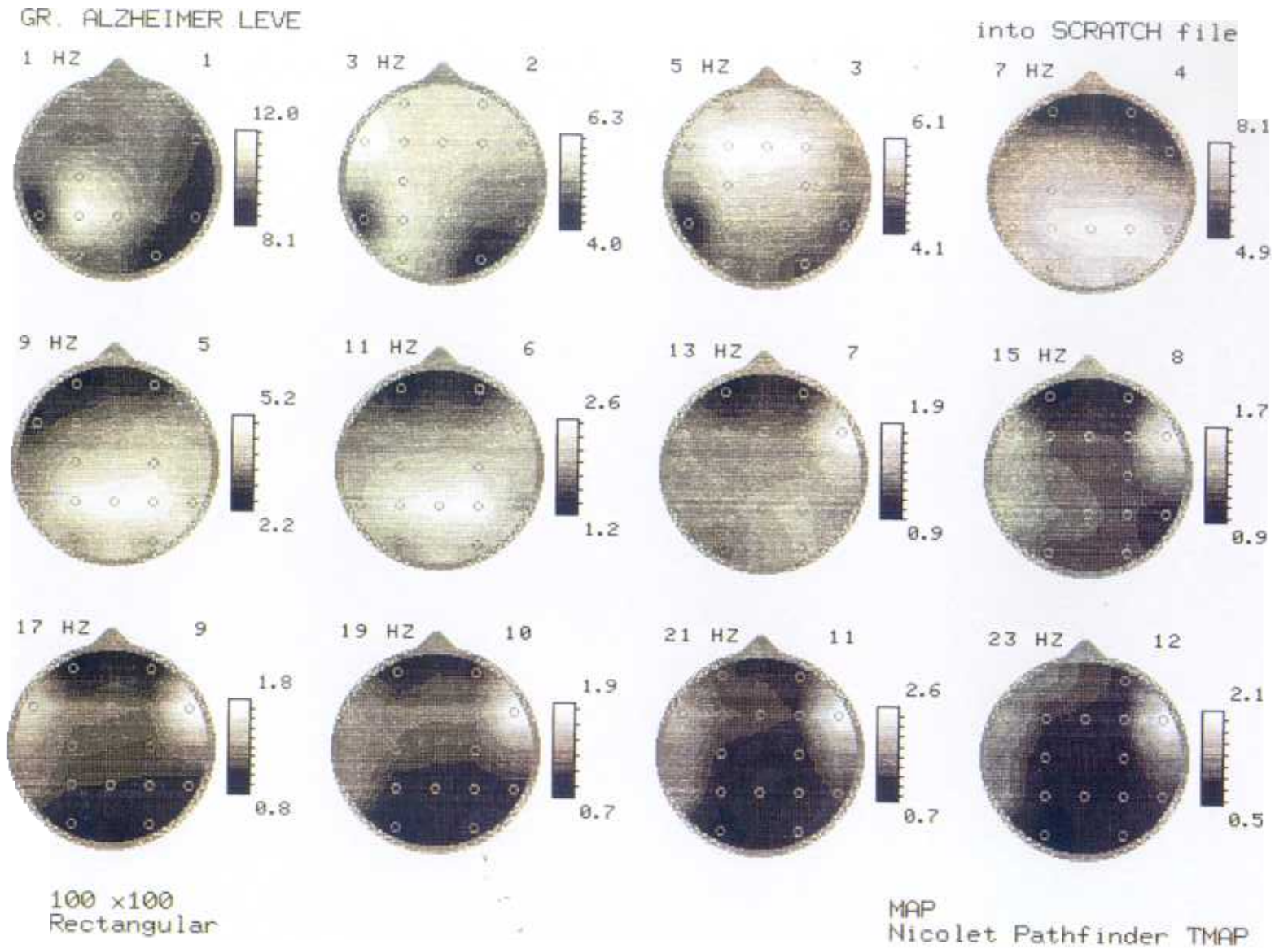


Figura 19. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 1 a 23 Hz. Grupo con EA leve. Segunda fase.

Figura 19

Figura 20. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 25 a 33 Hz. Grupo con EA leve. Segunda fase.

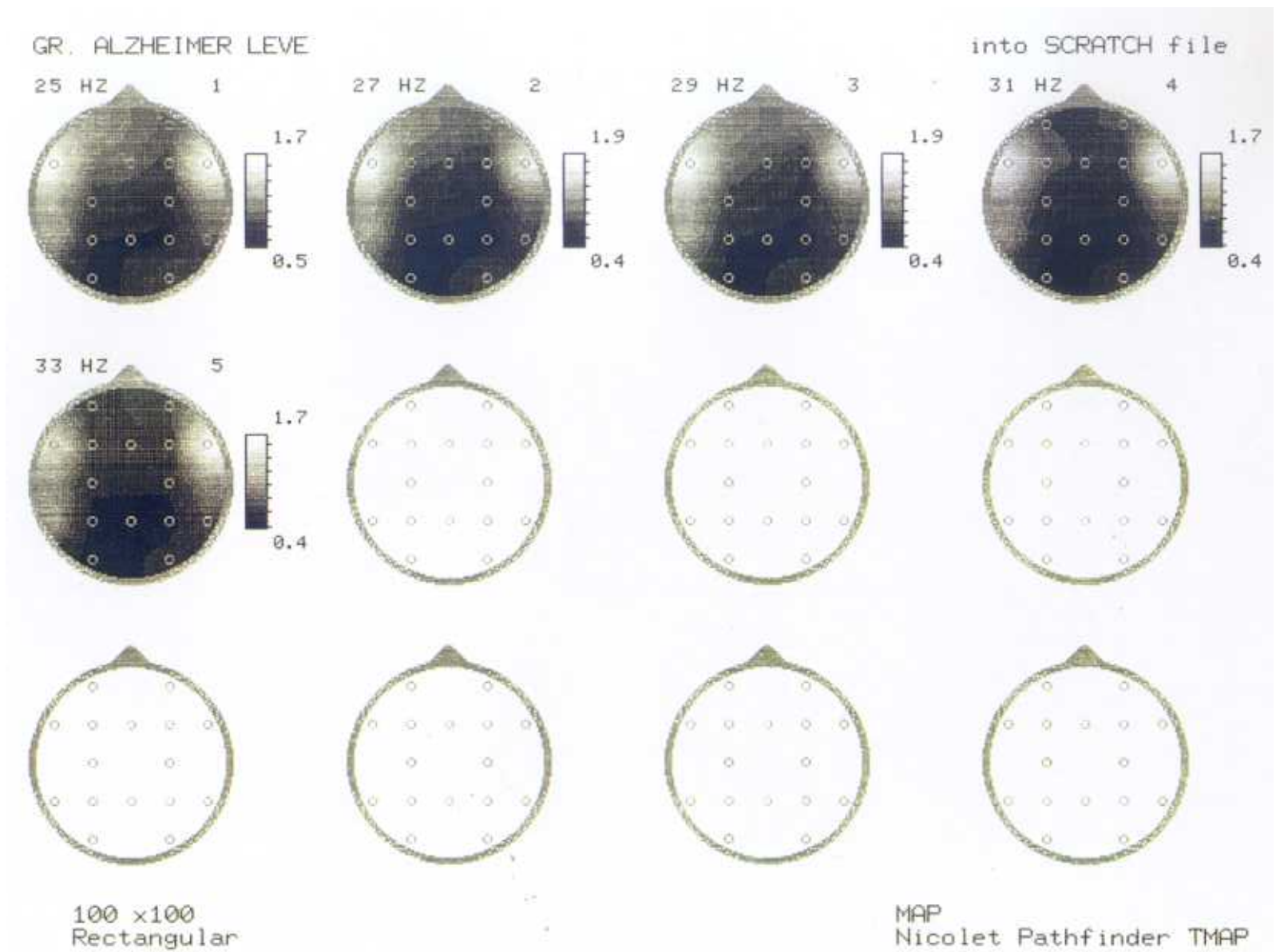


Figura 20

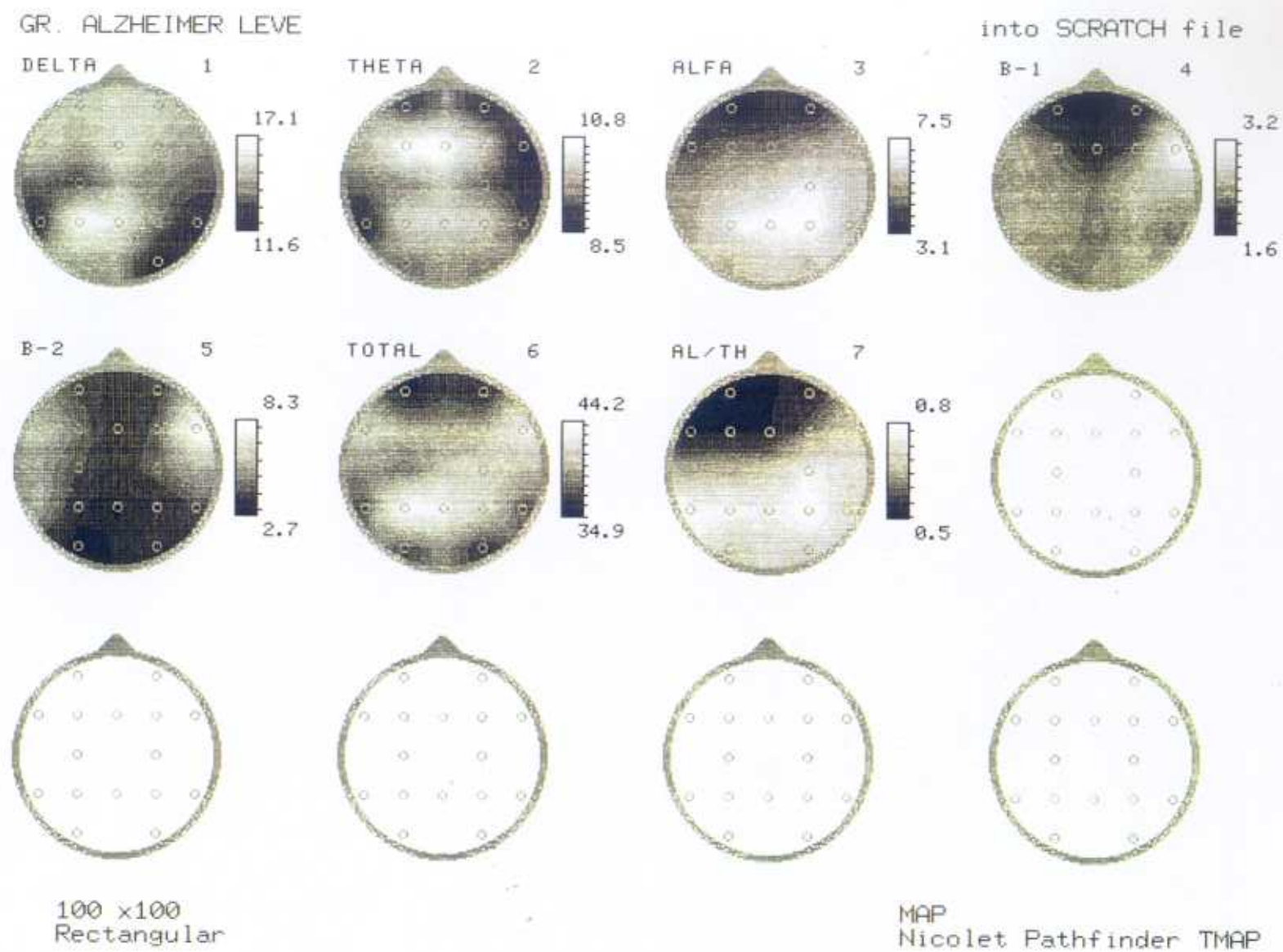


Figura 21. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas clásicas y en la relación alfa/theta. Grupo con EA leve. Segunda fase.

Figura 21

muestra mayores valores en las regiones parieto-temporales bilaterales y centrales del lado derecho.

#### Frecuencias medias, movilidad y complejidad (Figura 22):

Las dos frecuencias medias (en la figura, MFRCA es la de la banda 4-20 Hz y MFRCB la de la banda 0.5-30 Hz) y la movilidad (señalada en la figura como MOV.) muestran un patrón similar, con unos mayores valores en zonas frontales laterales bilaterales y temporales izquierdas. La complejidad (señalada en la figura como CPX.) es mayor en las regiones frontopolares y frontales-laterales.

#### Banda de 40 Hz (Figura 23):

Se da un predominio de la potencia de esta banda en las zonas frontales-laterales bilaterales y temporales izquierdas.

#### Id-GRUPO DE SUJETOS CON EA MODERADO

#### Bandas de dos hercios de ancho (Figuras 24 y 25):

La potencia de las bandas de 1 a 13 Hz es mayor en las regiones parietales bilaterales, algo mayor en la zona izquierda en las bandas 5, 9 y 11 Hz, y en la derecha en las bandas 1 y 3 Hz. En la banda de 1 Hz también se presentan altos valores en las zonas frontopolares bilaterales. En la banda de 15 Hz la potencia es mayor en el parietal izquierdo y en zonas frontales laterales bilateralmente, así como en las temporales derechas. La banda de 17 Hz muestra su mayor potencia en la *región frontal lateral izquierda* así como, *secundariamente*, en la *temporal derecha*. En las bandas 19 a 33 Hz se observa que la mayor potencia se distribuye en las regiones frontales laterales, bilateralmente, y temporales derechas.

#### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ (Figura 26):

Las bandas  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  y total muestran una mayor potencia en las zonas parietales bilaterales. En la banda  $\beta_1$  la potencia es mayor sobre las regiones parieto-centrales bilaterales y temporales derechas. En la banda  $\beta_2$  son las regiones temporales derechas, frontales laterales y centrales las que muestran

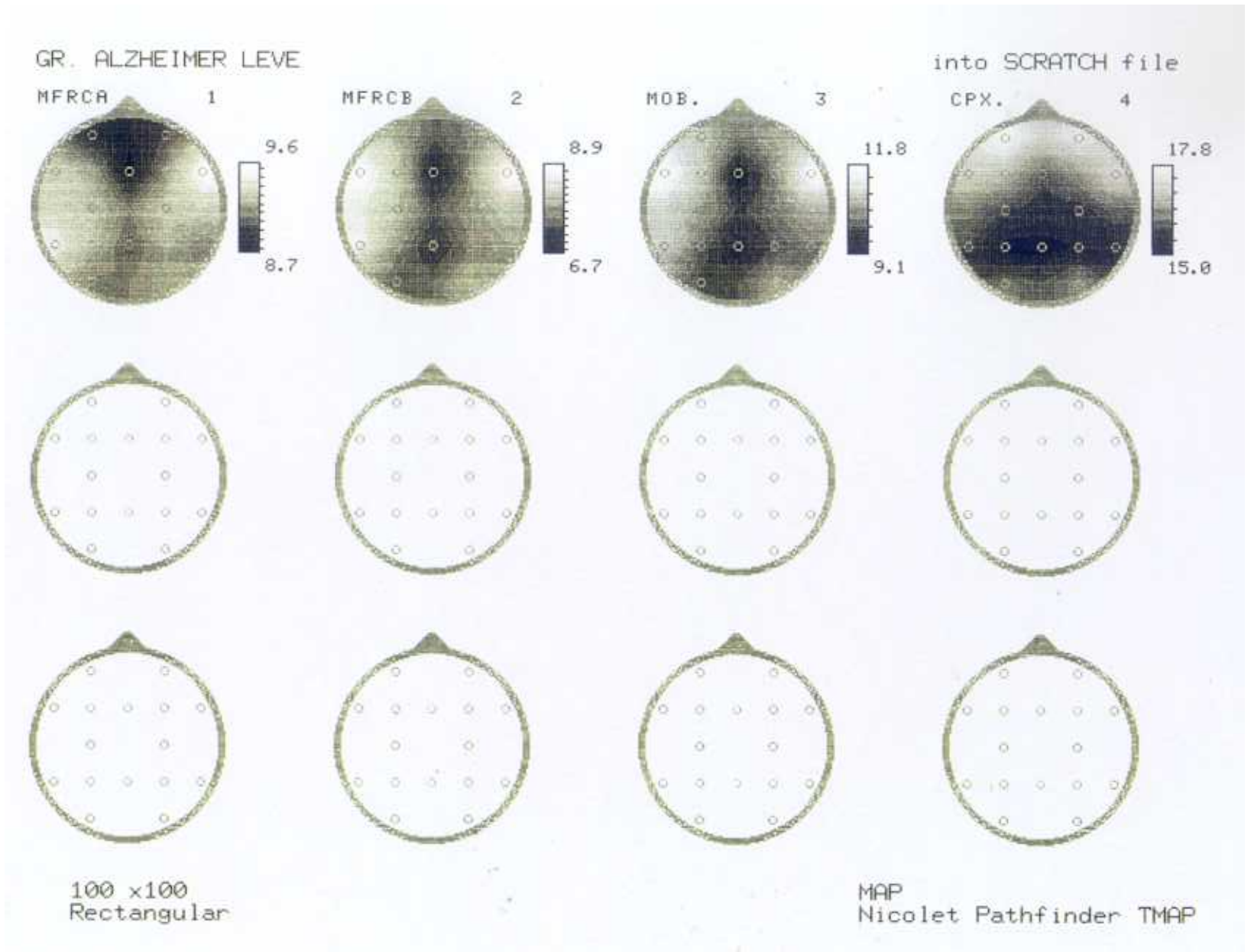


Figura 22. Representación topográfica de los valores de la frecuencia media de la banda de 4-20 Hz (MFRCA) y de la banda 0.5-30 Hz (MFRCB), la movilidad (MOB) y la complejidad (CPX). Grupo con EA leve. Segunda fase.

Figura 22



Figura 23. Representación topográfica de los valores de potencia en las banda de 40 Hz. Grupo con EA leve. Segunda fase.

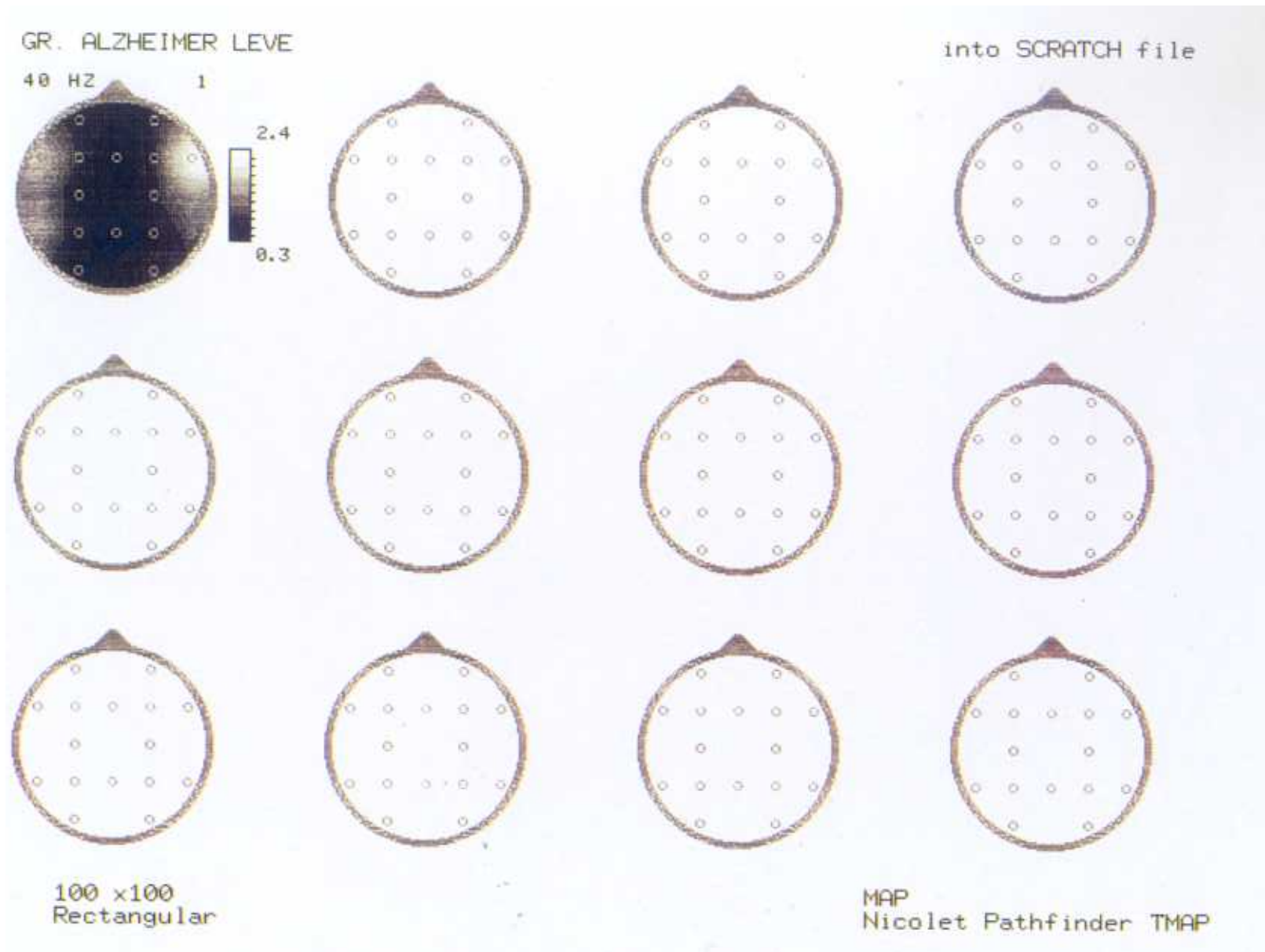


Figura 23

Figura 24. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 1 a 23 Hz. Grupo con EA moderada. Segunda fase.

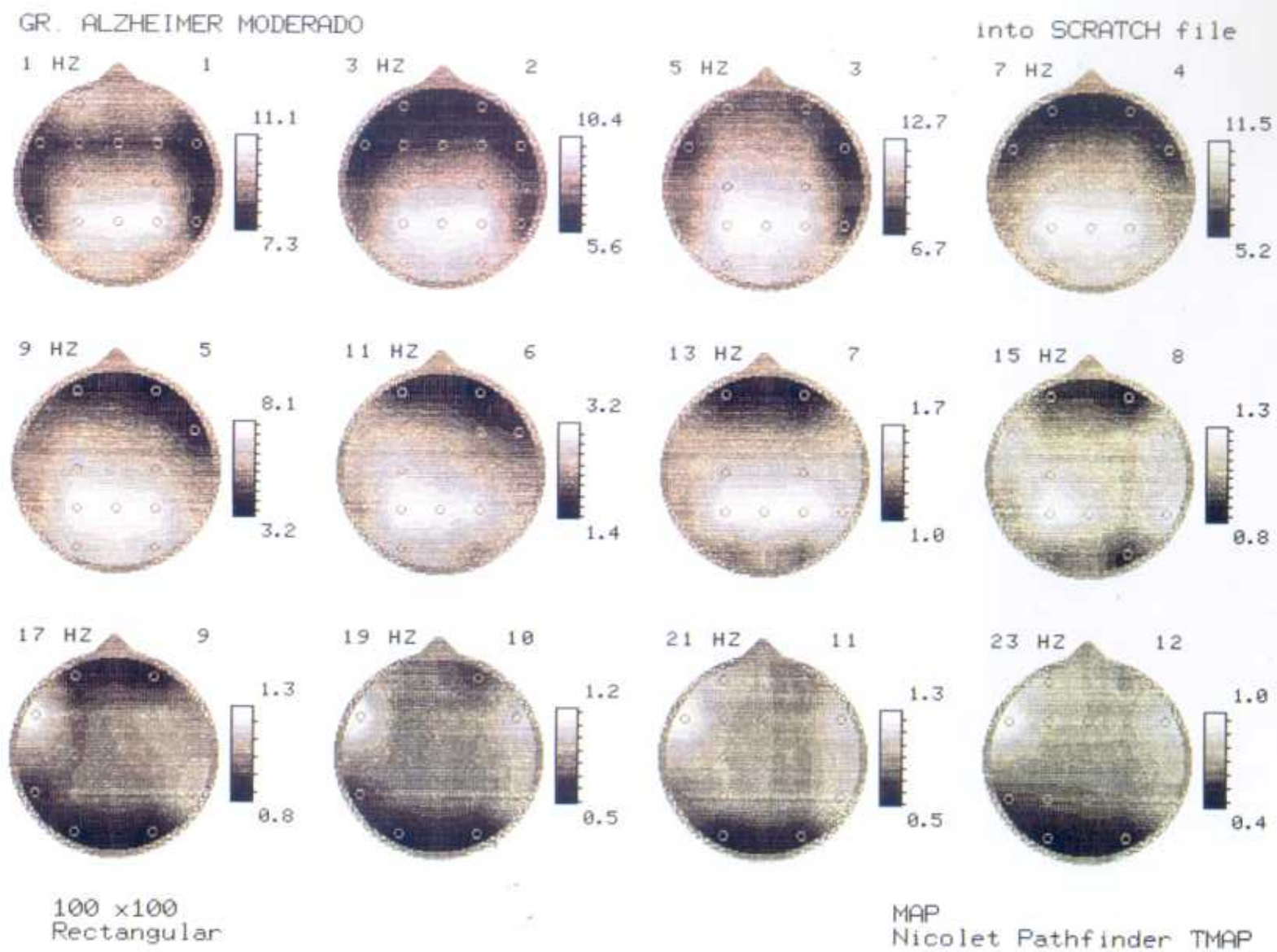


Figura 24

Figura 25. Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas 25 a 33 Hz. Grupo con EA moderada. Segunda fase.

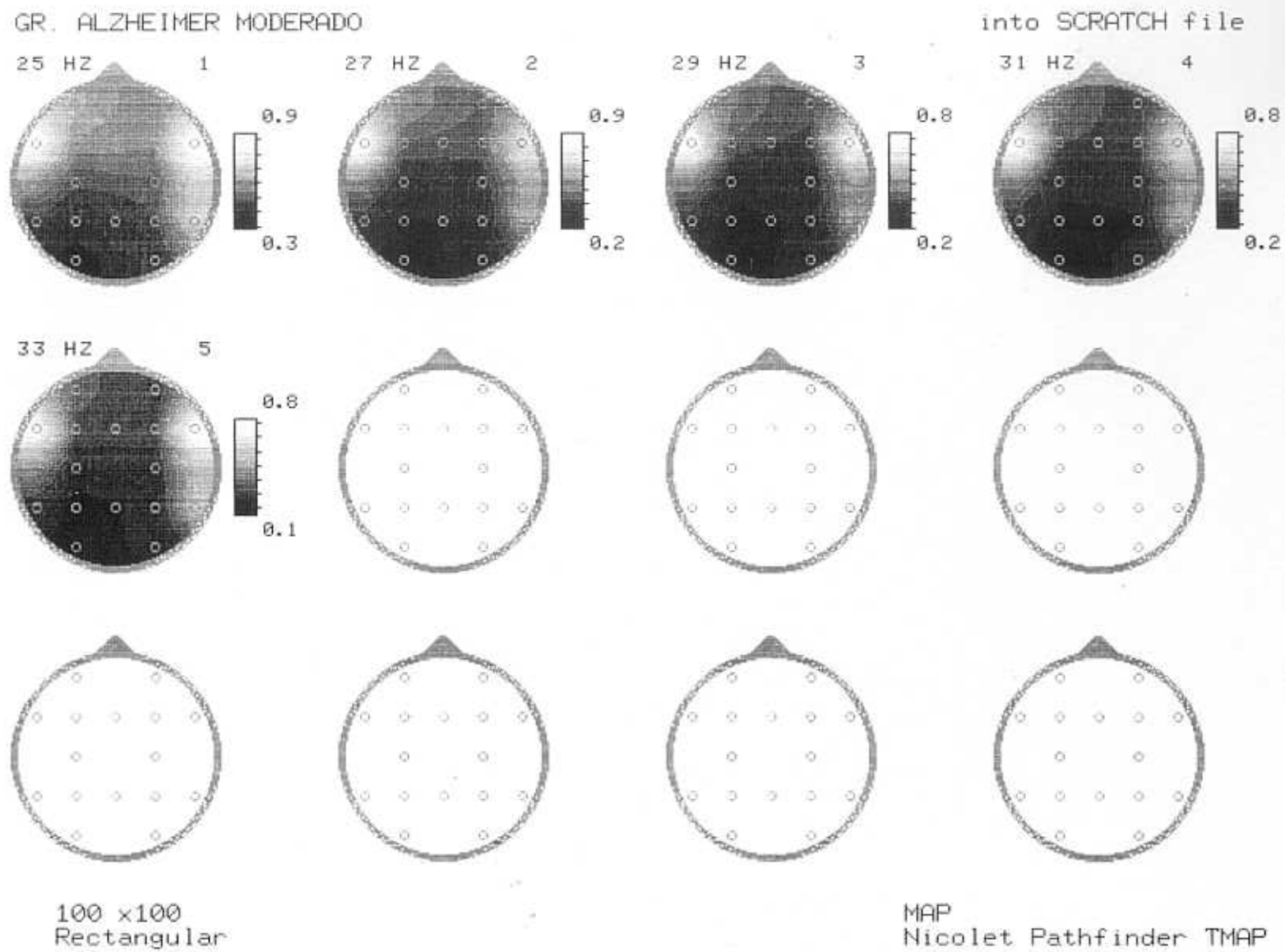
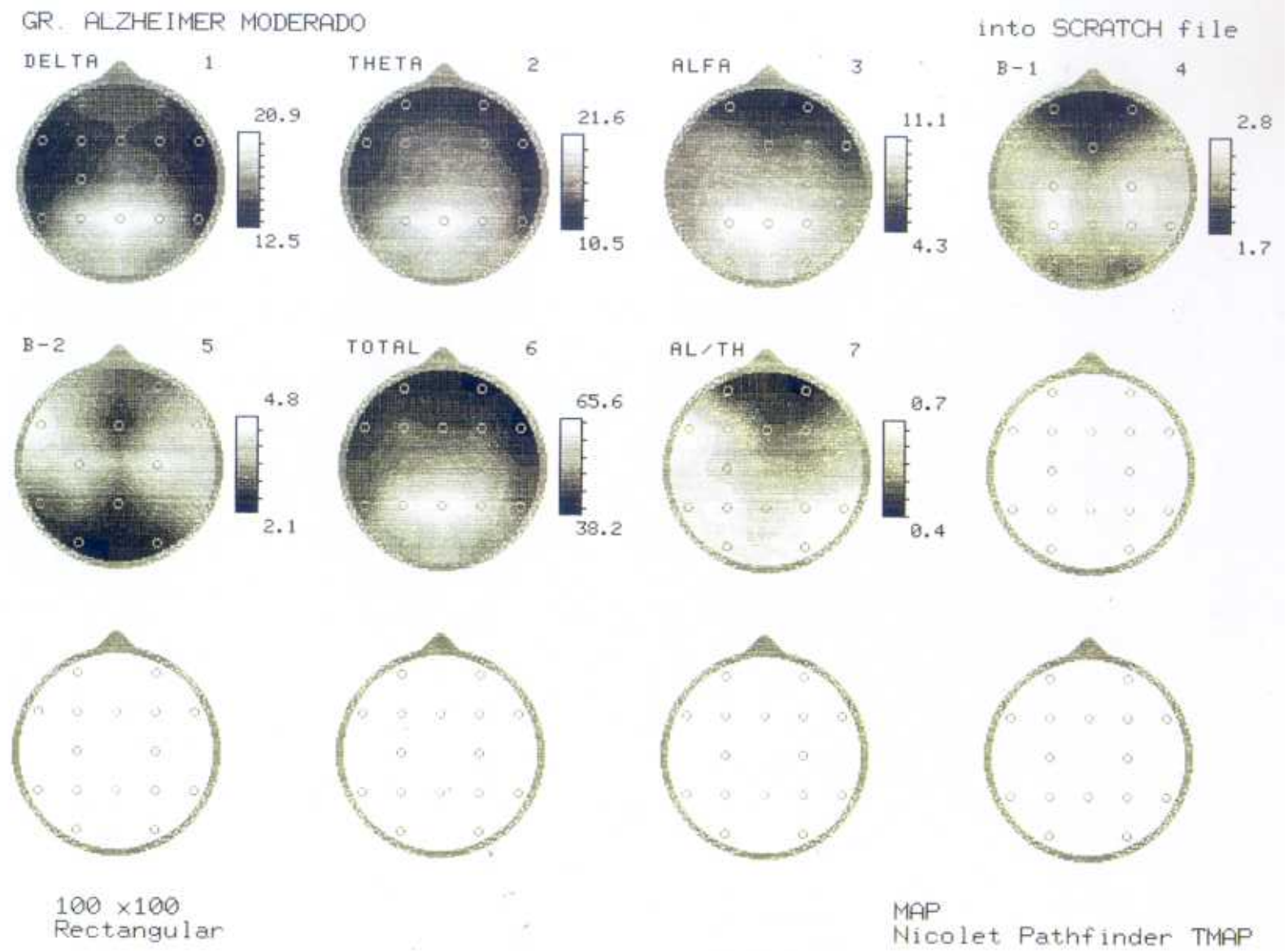


Figura 25

**Figura 26.** Representación topográfica de los valores de potencia en las bandas clásicas y en la relación alfa/theta. Grupo con EA moderada. Segunda fase.



**Figura 26**

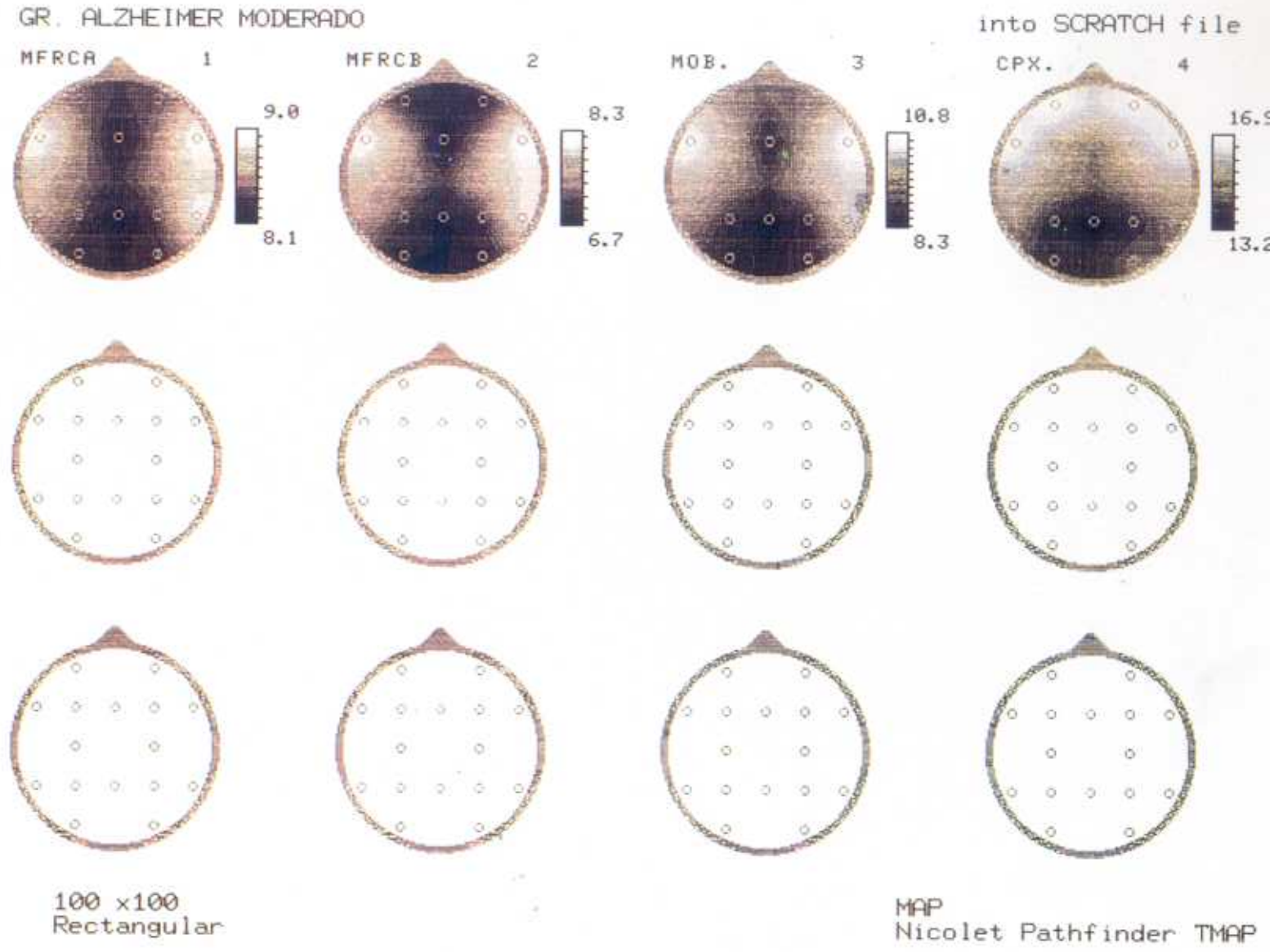


Figura 27. Representación topográfica de los valores de la frecuencia media de la banda de 4-20 Hz (MFRCA) y de la banda 0.5-30 Hz (MFRCB), la movilidad (MOB) y la complejidad (CPX). Grupo con EA moderada. Segunda fase.

Figura 27

Figura 28. Representación topográfica de los valores de potencia en las banda de 40 Hz. Grupo con EA moderada. Segunda fase.

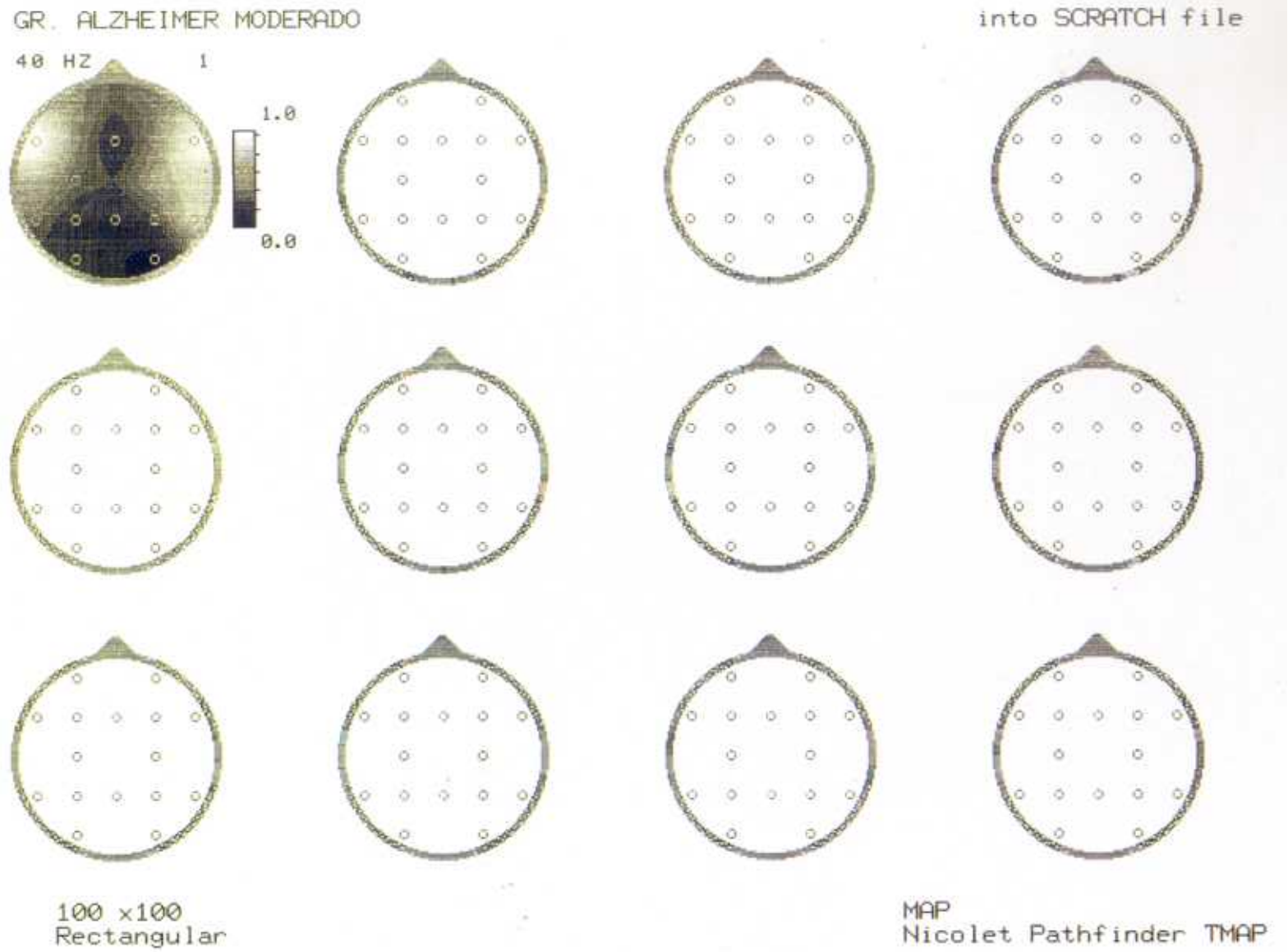


Figura 28

## IIa-COMPARACIONES ENTRE EL GRUPO TOTAL DE SUJETOS EA Y EL GRUPO CONTROL

### Bandas de dos hercios de ancho:

En las bandas 1 a 7 Hz (Figuras 29 a 32) se observa que el grupo de sujetos con EA muestra un marcado aumento de la potencia. Dicho aumento es difuso, es decir, que abarca a todos los electrodos de forma similar. En la banda de 9 Hz (Figura 33) ambos grupos son enormemente similares en todos los electrodos.

En las bandas 11 a 23 Hz (Figuras 34 a 40) se puede apreciar que el grupo de sujetos EA muestra menor potencia que el grupo control, especialmente en las bandas 11 a 19 Hz, en las cuales además las diferencias parecen presentarse de forma difusa, con las excepciones (recuérdese que hablamos de tendencias) de las zonas parietales, que son algo más distantes que las demás entre los grupos en las bandas 13 a 19, y el electrodo F4 (a veces, también F3) que también se presenta con diferencias ligeramente mayores en todas estas bandas (de 11 a 23 Hz). En las bandas 21 y 23 Hz las diferencias parecen darse sólo en algunos electrodos de las regiones frontales.

Con la excepción del electrodo F4 en las bandas 25, 27 y 29 Hz, que parece ofrecer mayores valores de potencia en el grupo control, las bandas 25 a 33 Hz (Figuras 41 a 45) son muy similares en ambos grupos.

Las figuras 46 a 57 representan los mismos datos, pero ahora la abscisa la componen las bandas de frecuencia. Se han incluido con el único fin de poderse comparar más fácilmente con los datos del trabajo de Giannitrapani y cols. (1991). En ellas se observa que el grupo de sujetos con EA no muestra una reducción exponencial a medida que aumentan las bandas, sino que presenta una subida de los valores de la potencia en todos los electrodos en torno a los 5-7 Hz, mientras que el grupo control la presenta a los 9-11 Hz, estando el punto de cruzamiento entre ambos grupos a los 9 Hz, salvo en algún electrodo a los 11 Hz.

### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ :

Las bandas  $\delta$  y  $\theta$  (Figuras 58 y 59) presentan notablemente una mayor potencia en el grupo de sujetos con EA de forma similar para todos los electrodos.

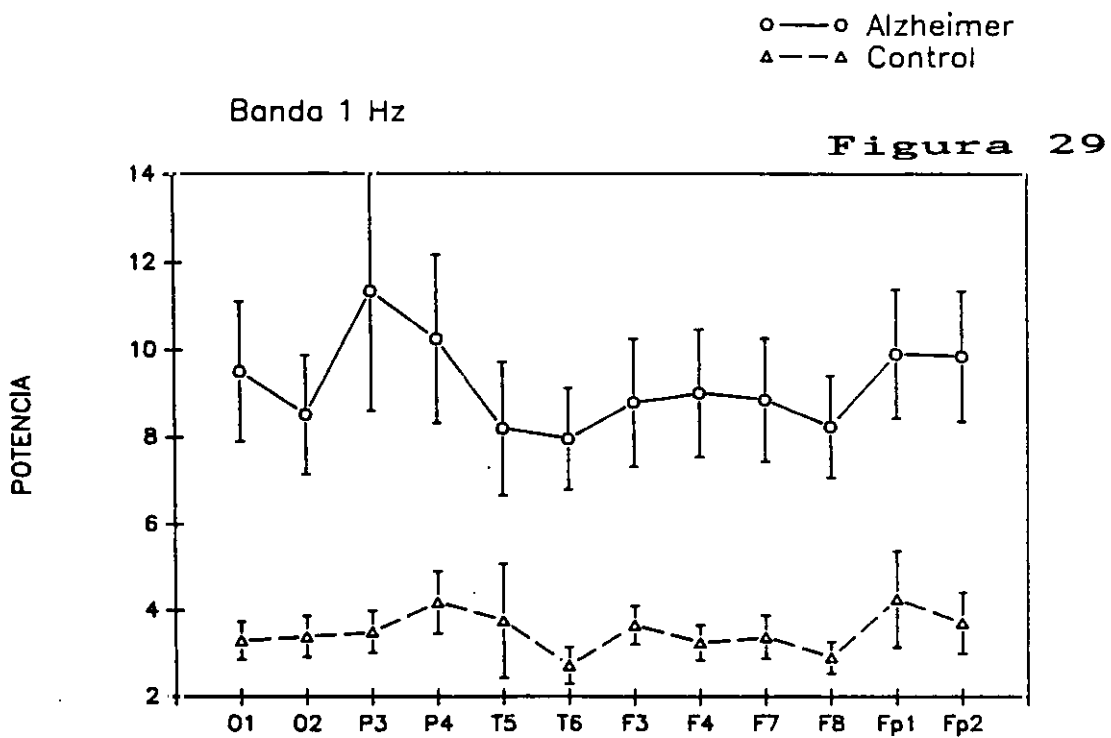


Figura 29. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 1 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

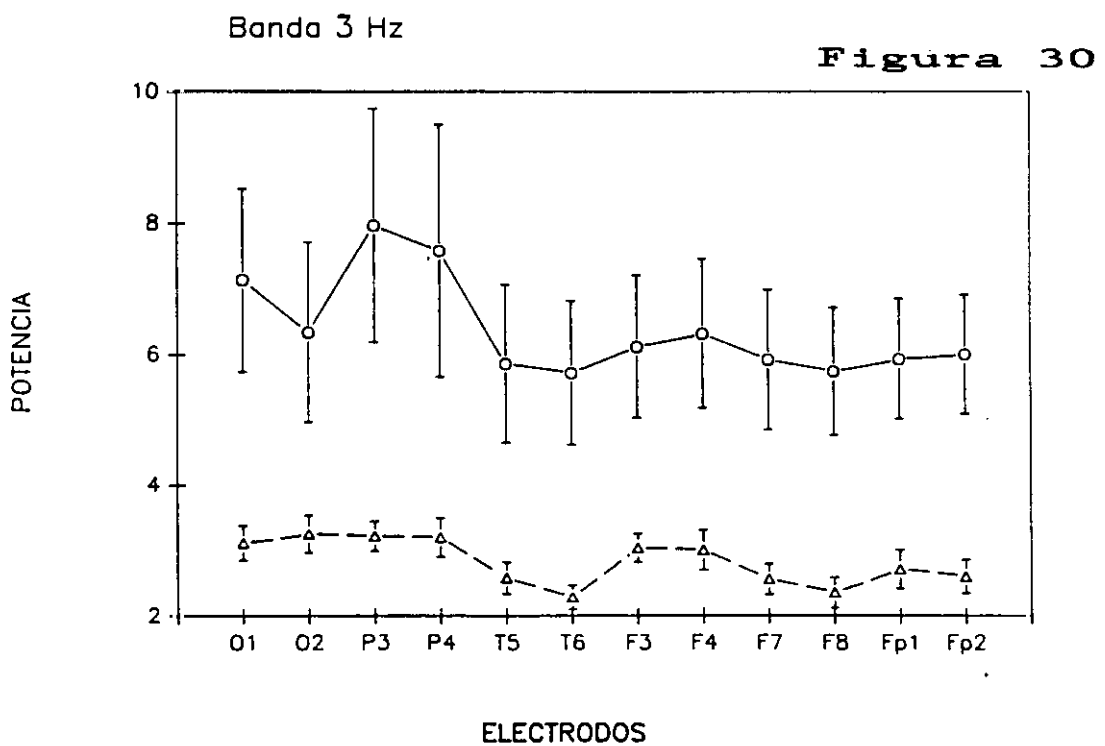


Figura 30. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 3 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



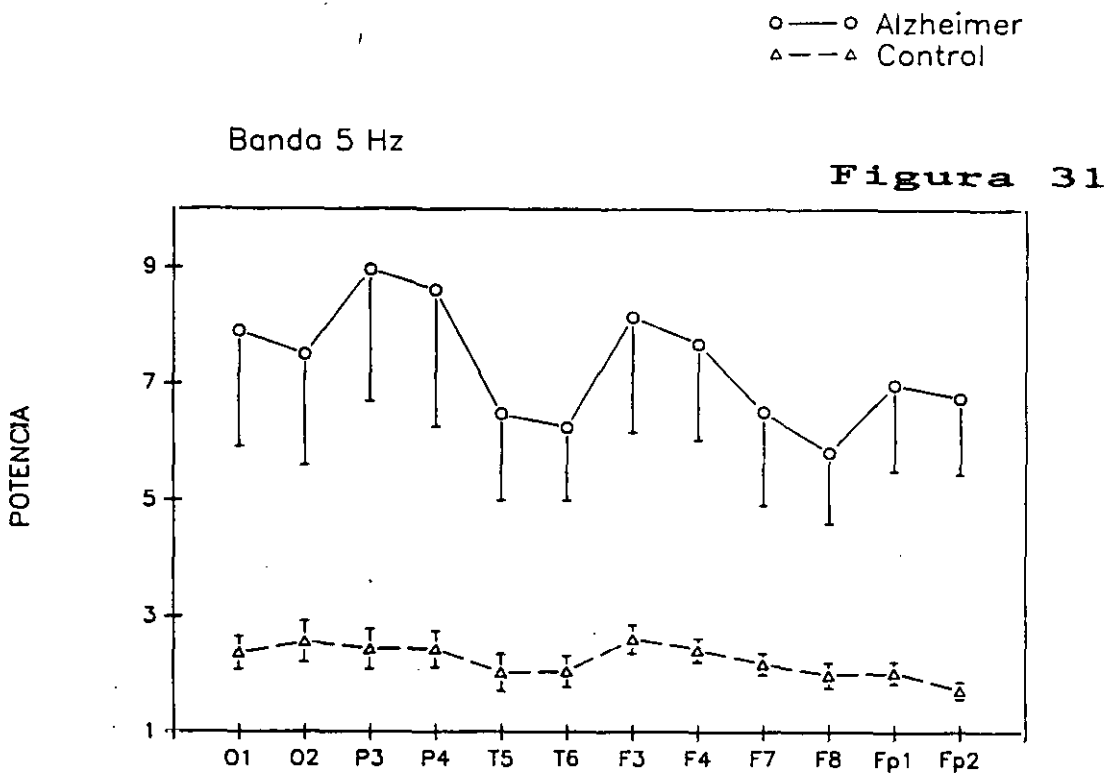


Figura 31. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 5 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

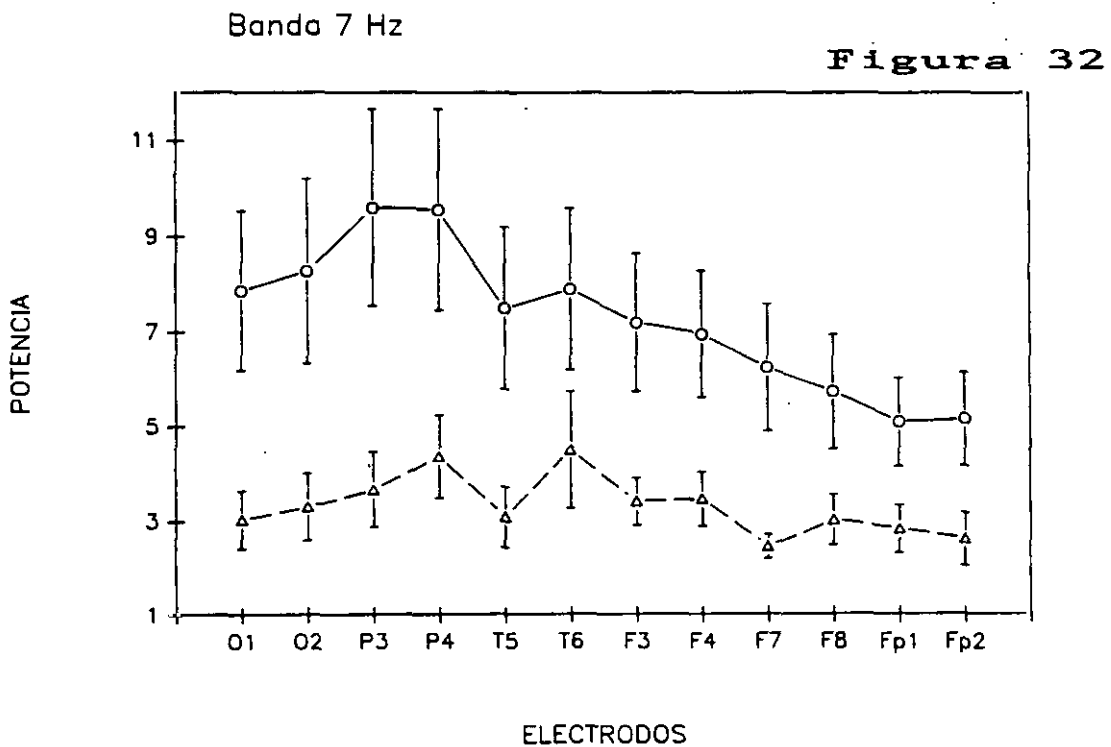


Figura 32. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 7 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

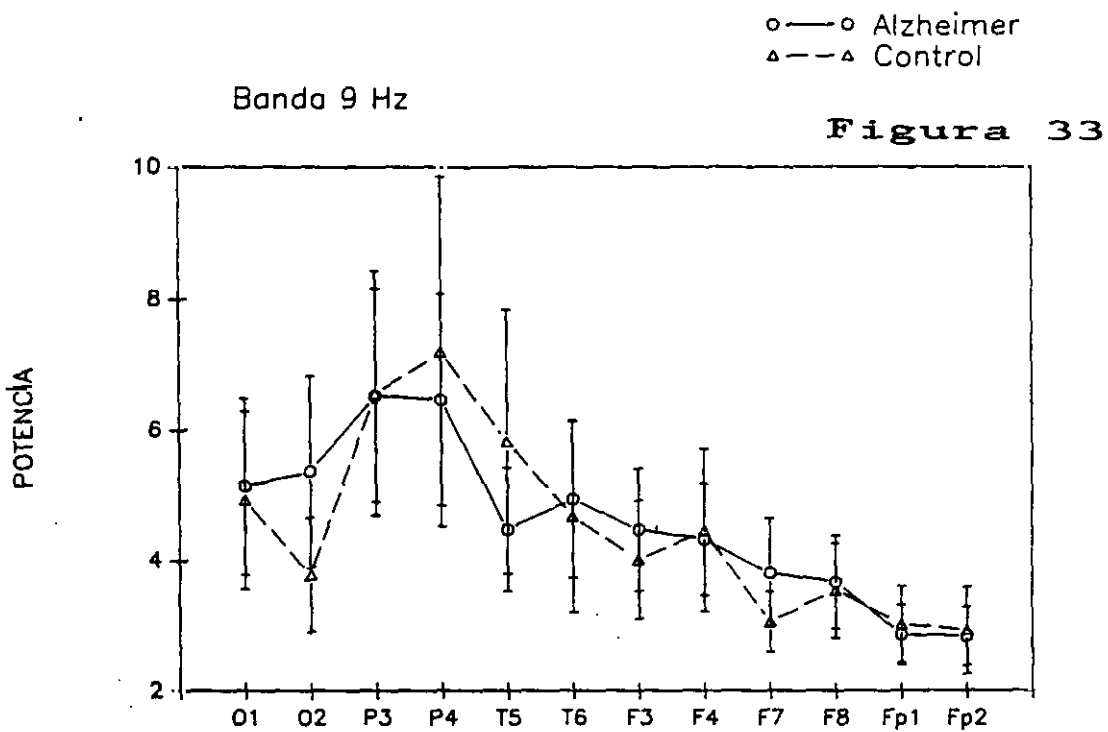


Figura 33. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 9 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

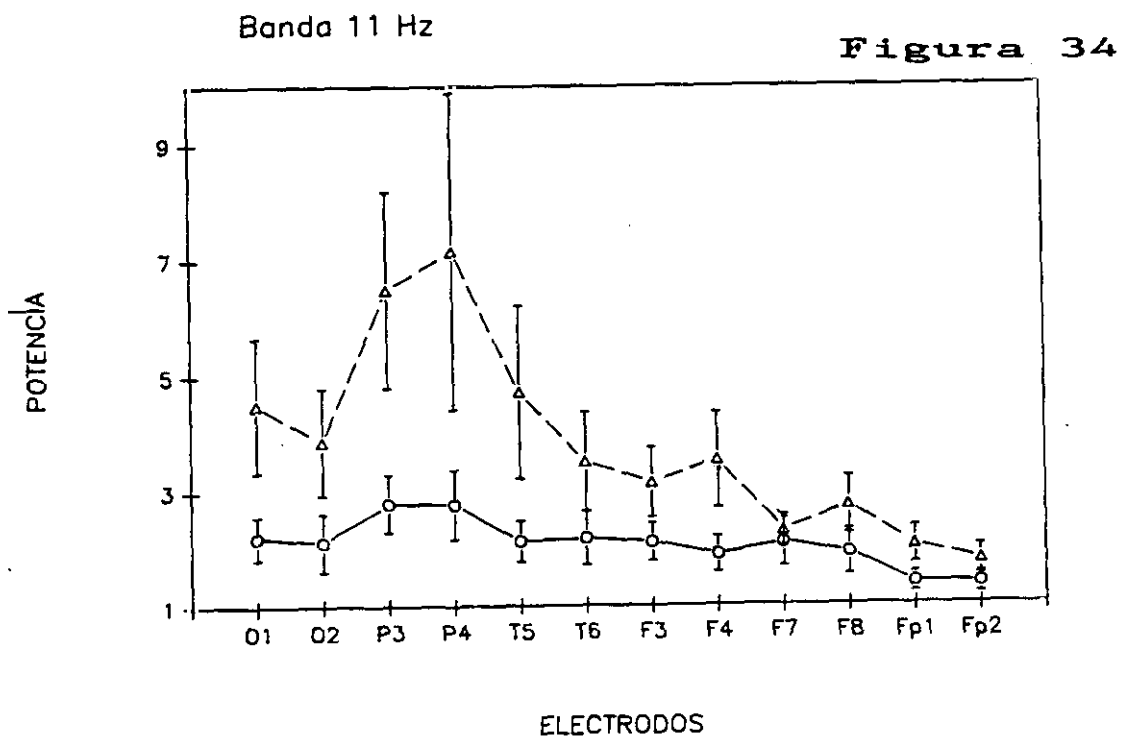


Figura 34. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 11 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

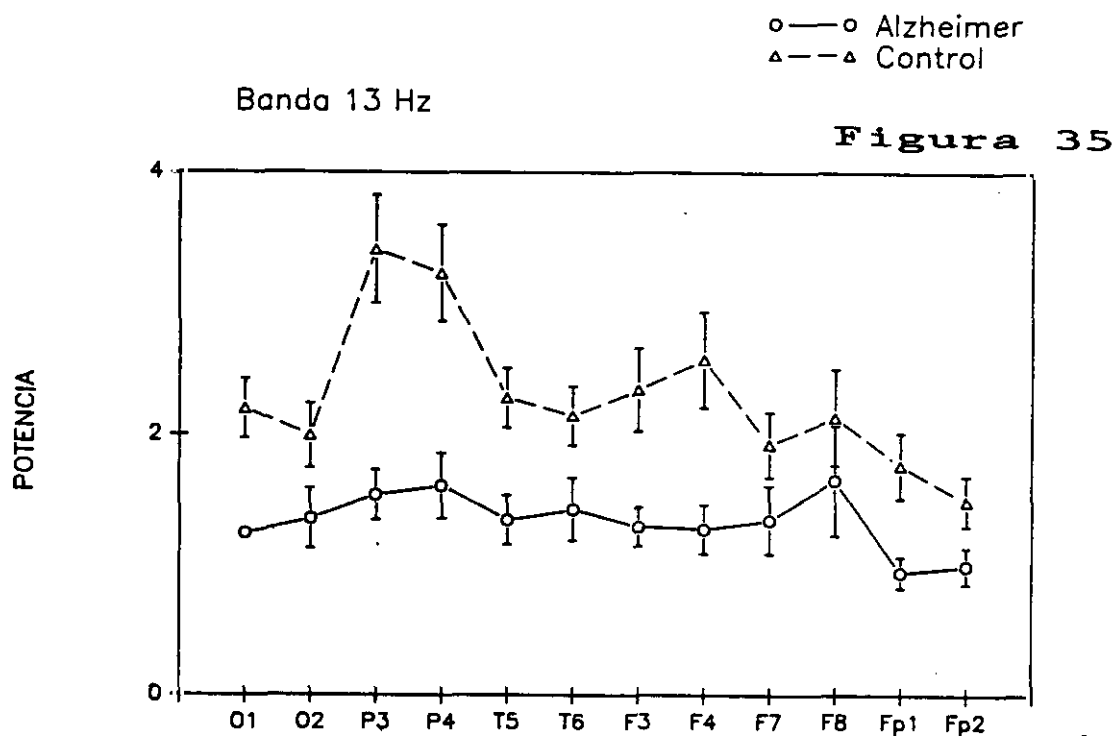


Figura 35. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 13 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

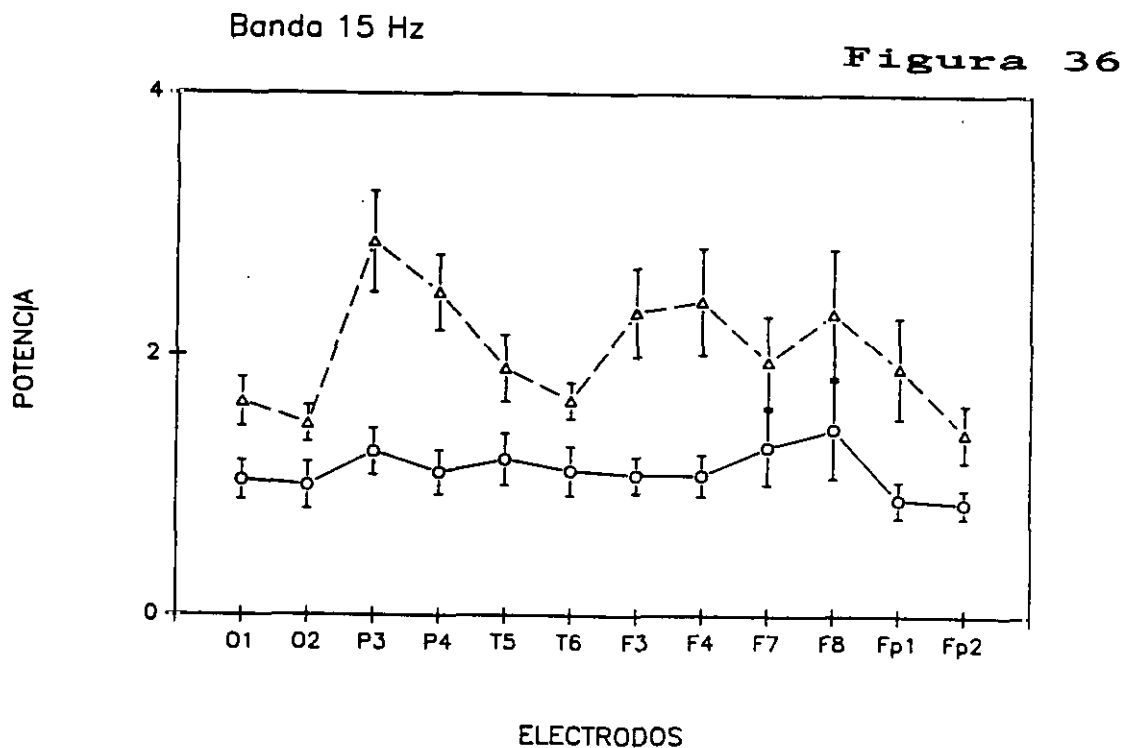


Figura 36. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 15 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

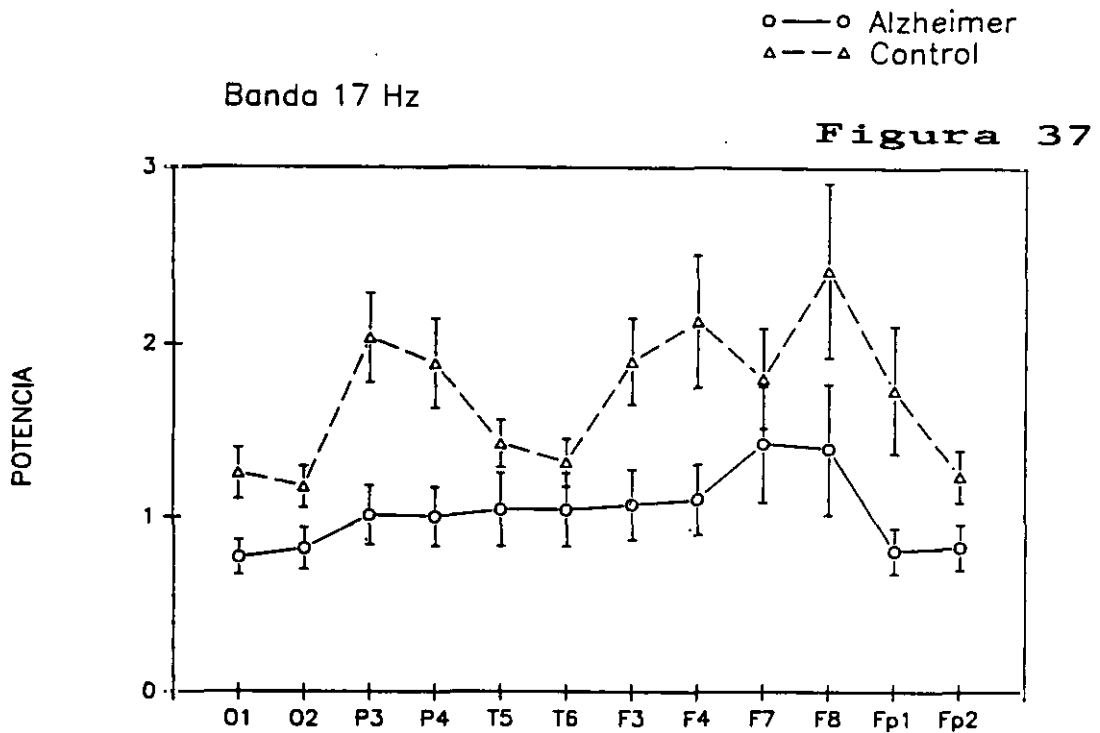


Figura 37. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 17 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

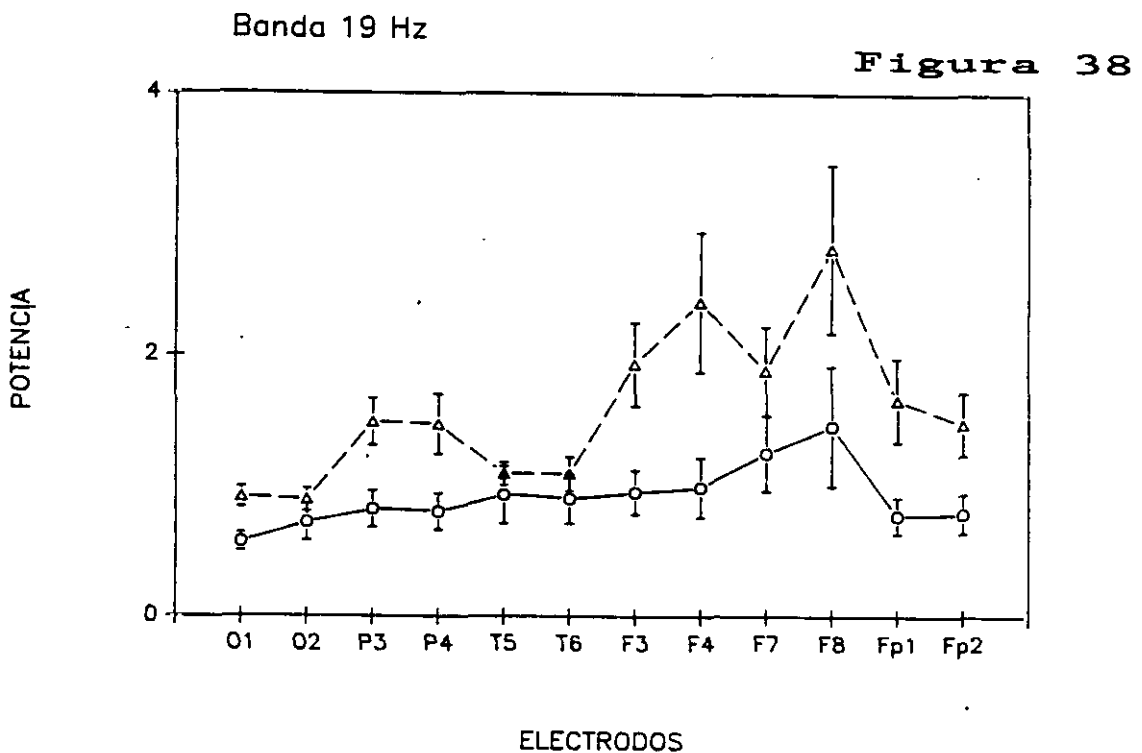
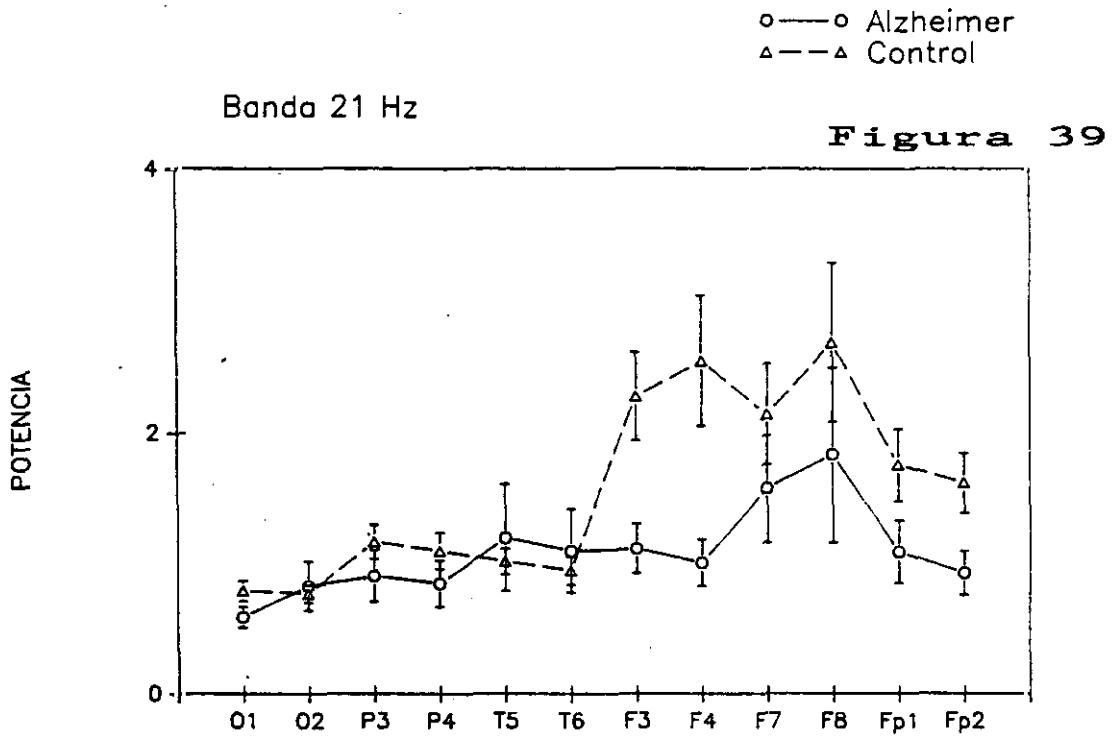
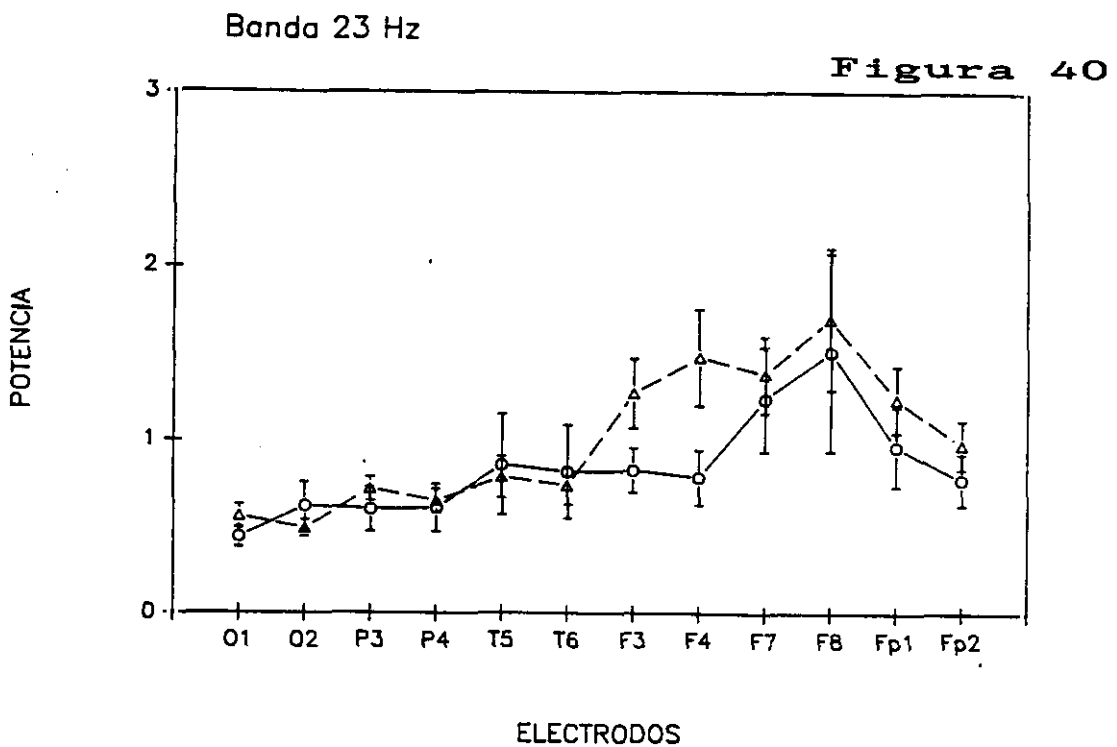


Figura 38. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 19 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 39.** Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 21 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 40.** Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 23 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

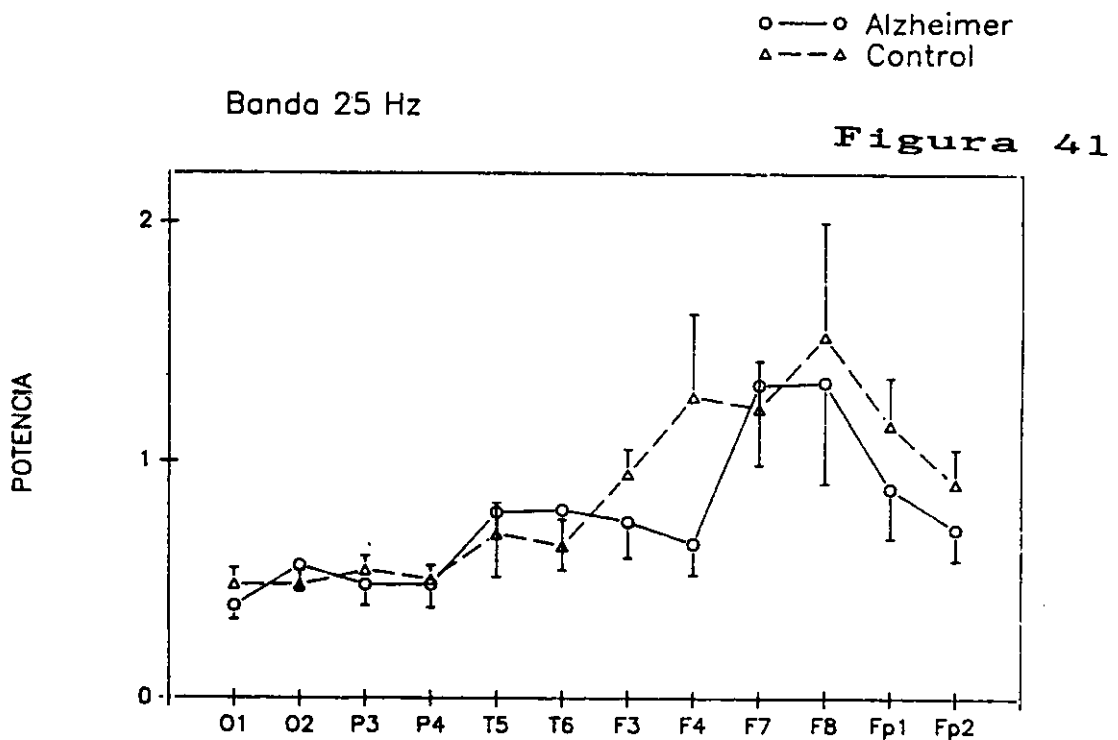


Figura 41. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 25 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

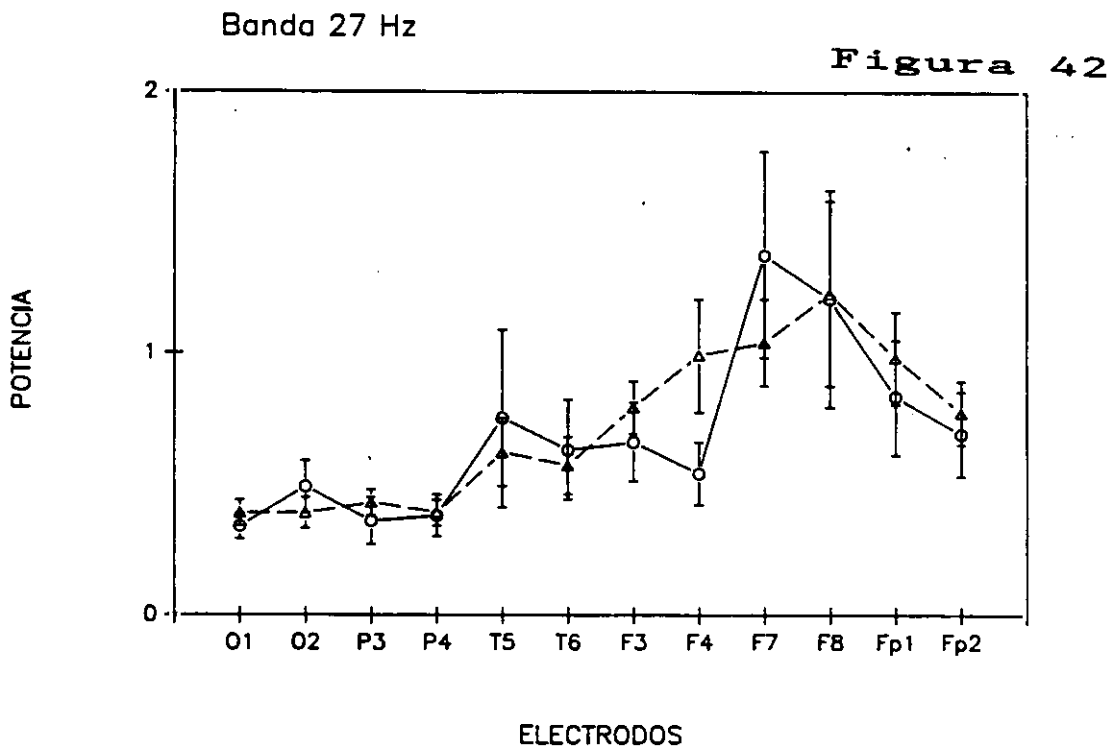


Figura 42. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 27 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

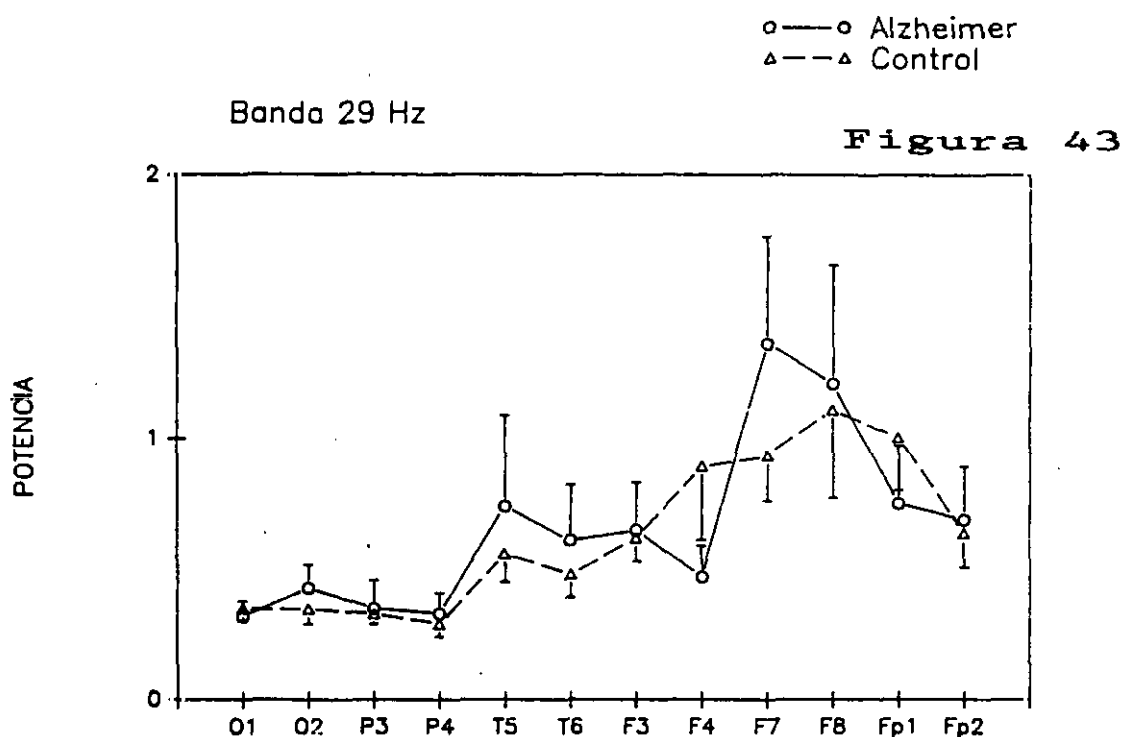


Figura 43. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 29 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

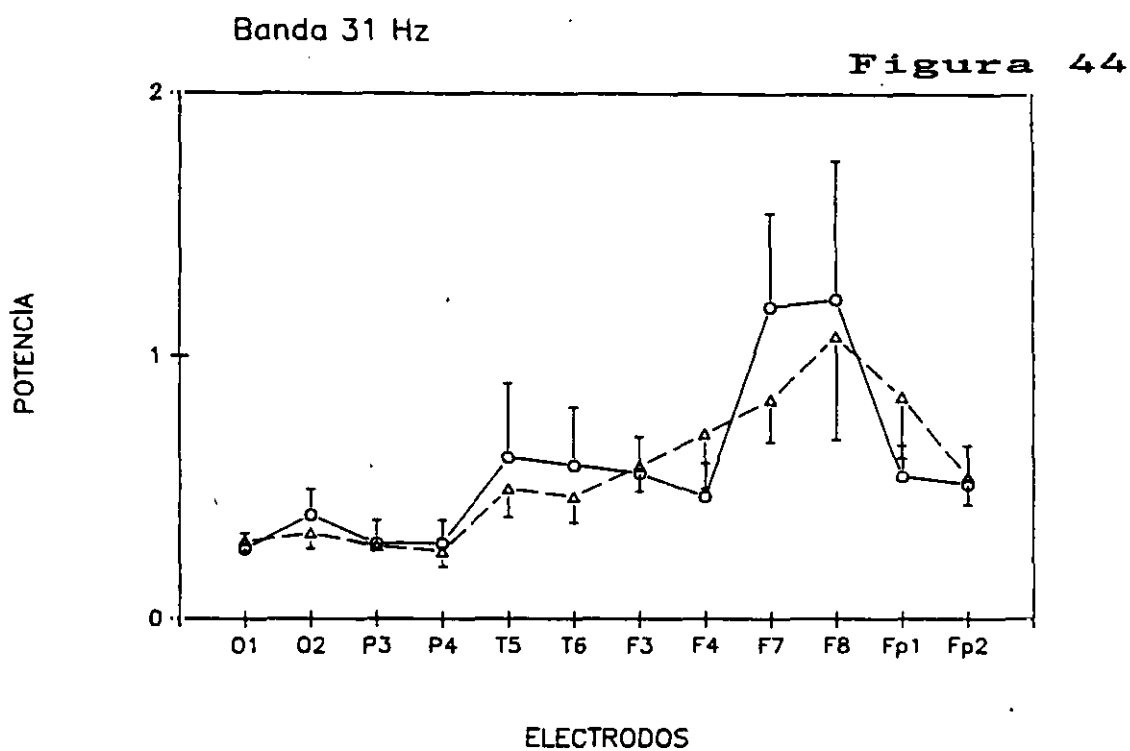


Figura 44. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 31 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

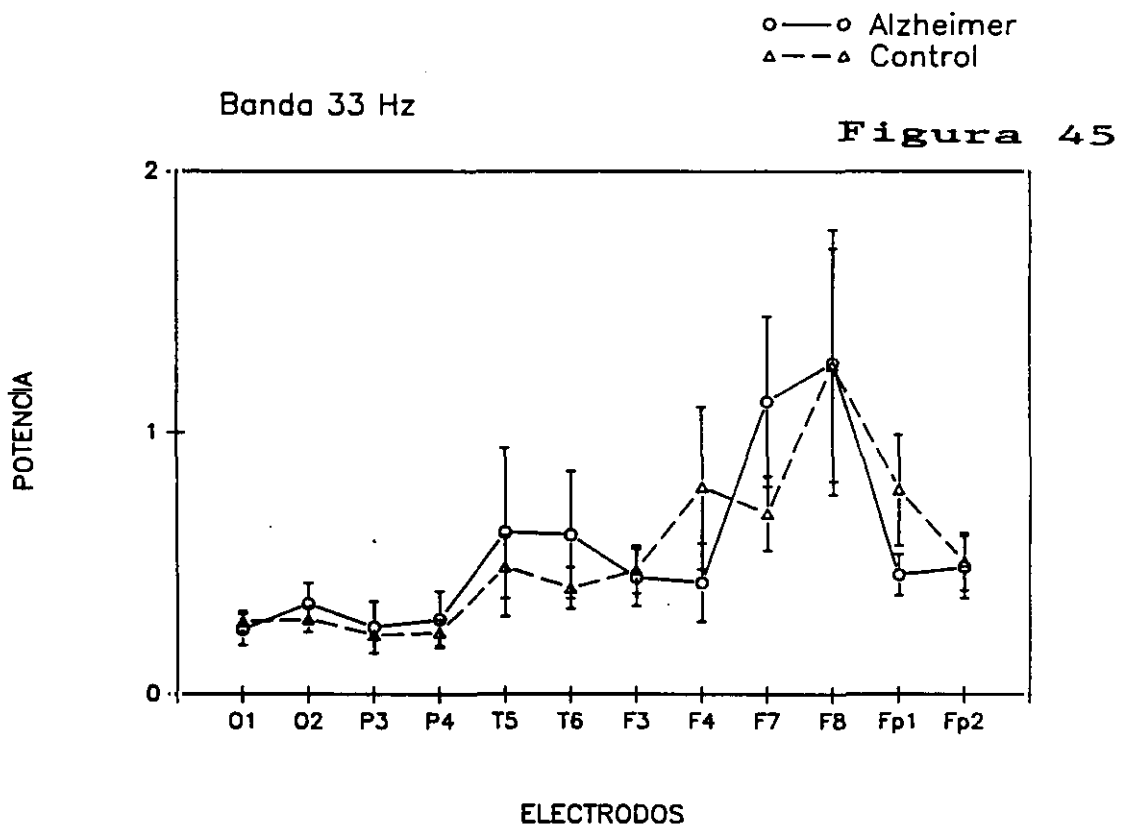


Figura 45. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda 33 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



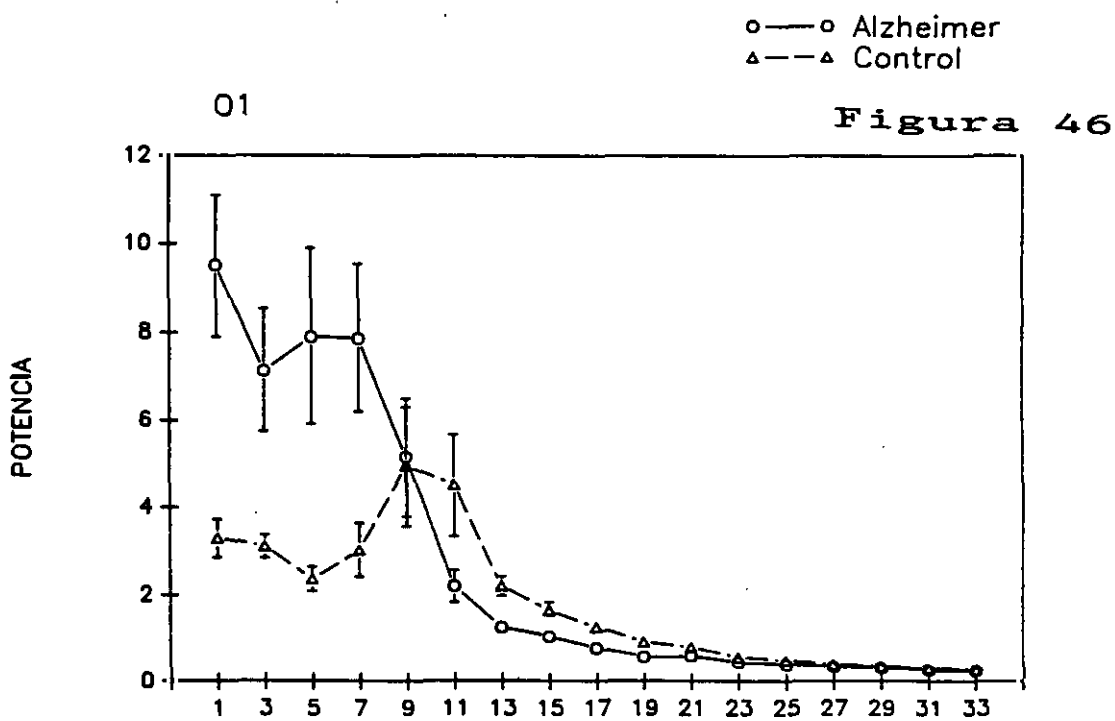


Figura 46. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo O1. Segunda fase.

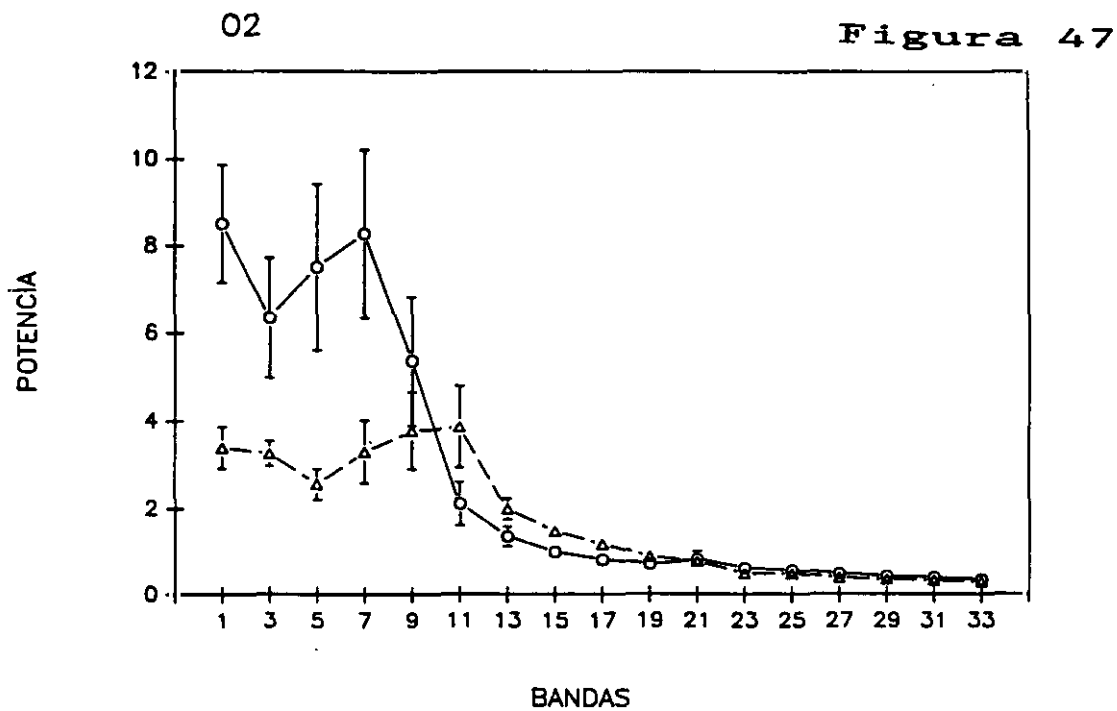


Figura 47. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo O2. Segunda fase.

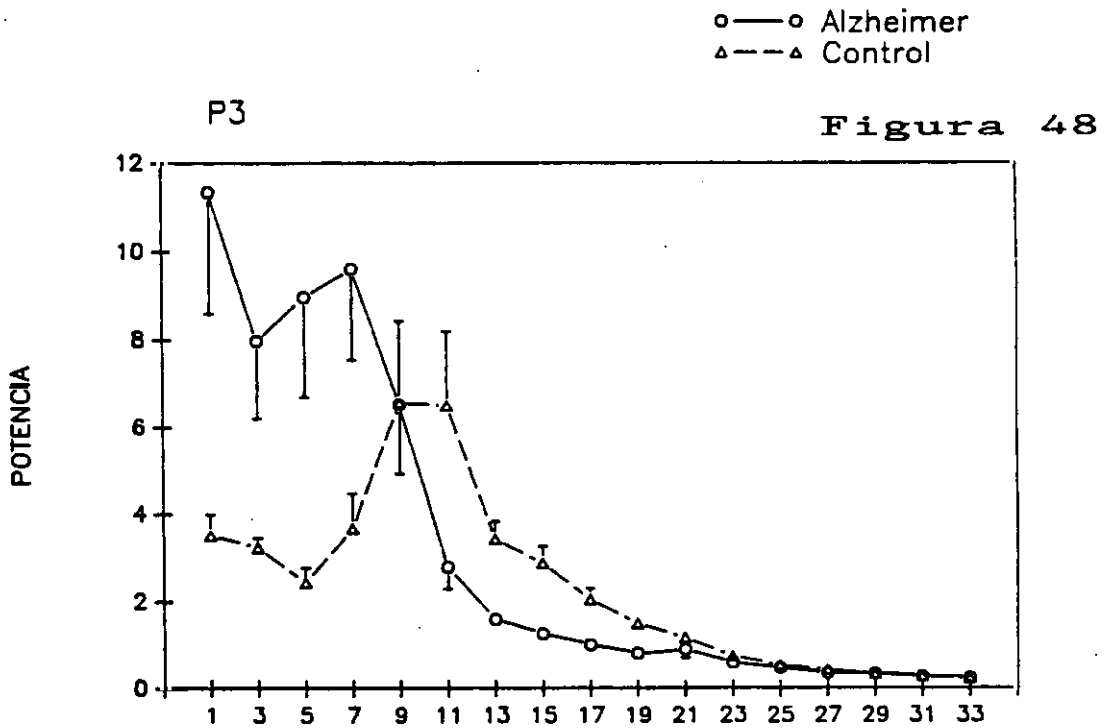


Figura 48. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo P3. Segunda fase.

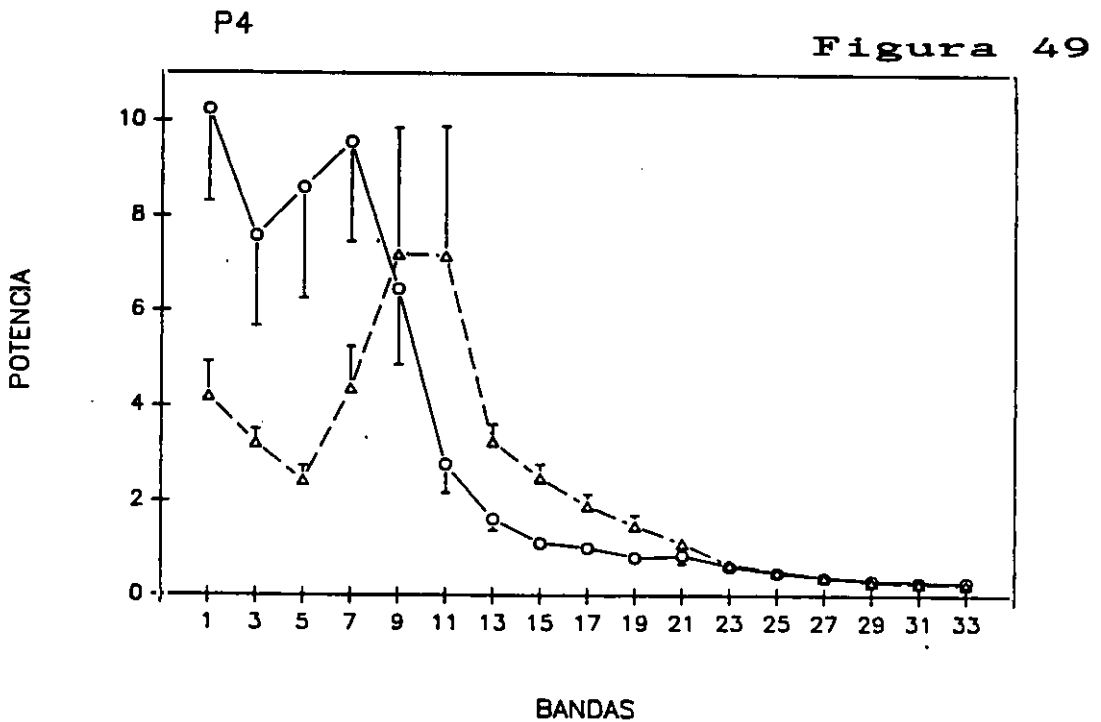


Figura 49. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo P4. Segunda fase.

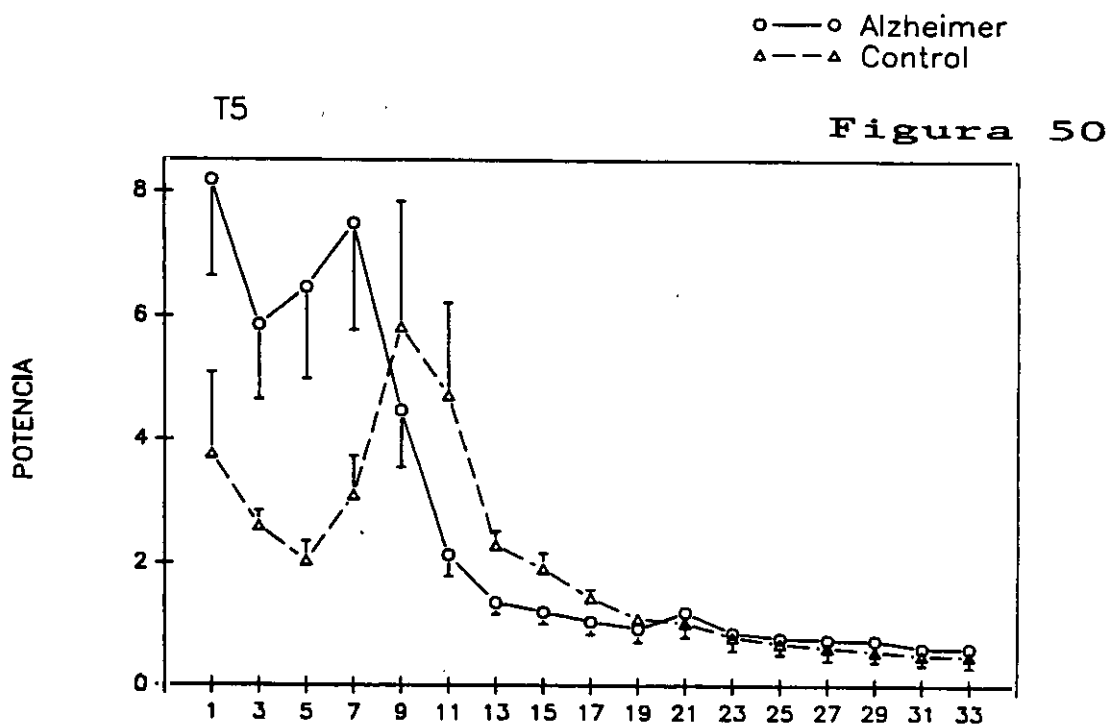


Figura 50. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo T5. Segunda fase.

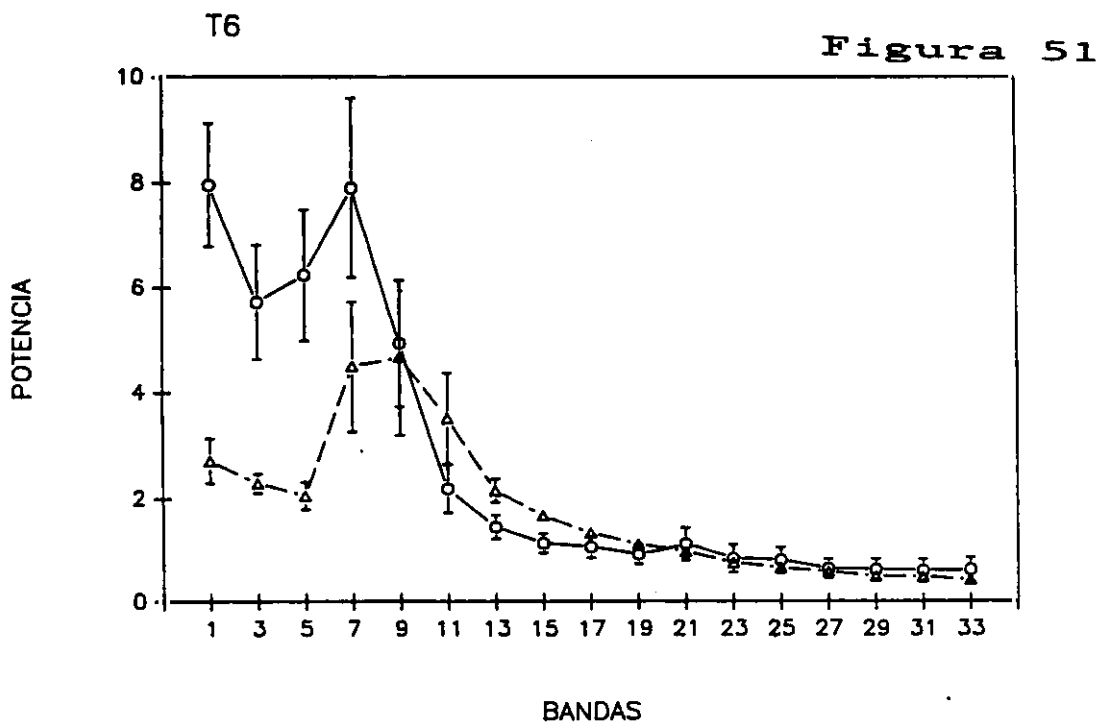


Figura 51. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo T6. Segunda fase.

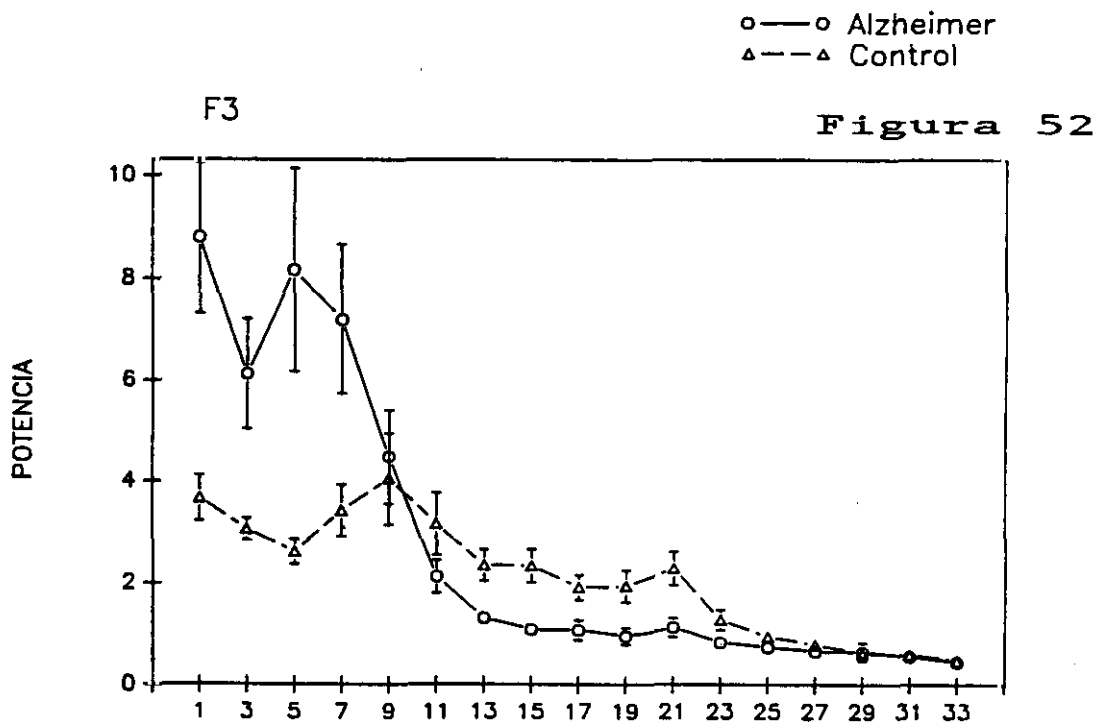


Figura 52. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F3. Segunda fase.

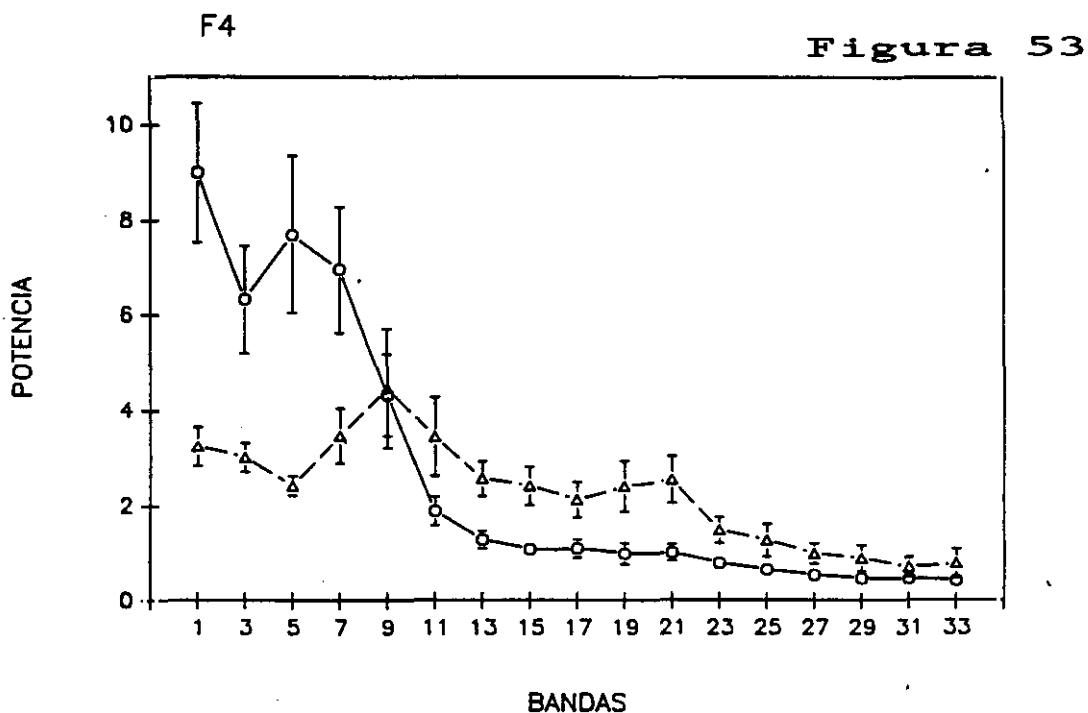


Figura 53. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F4. Segunda fase.

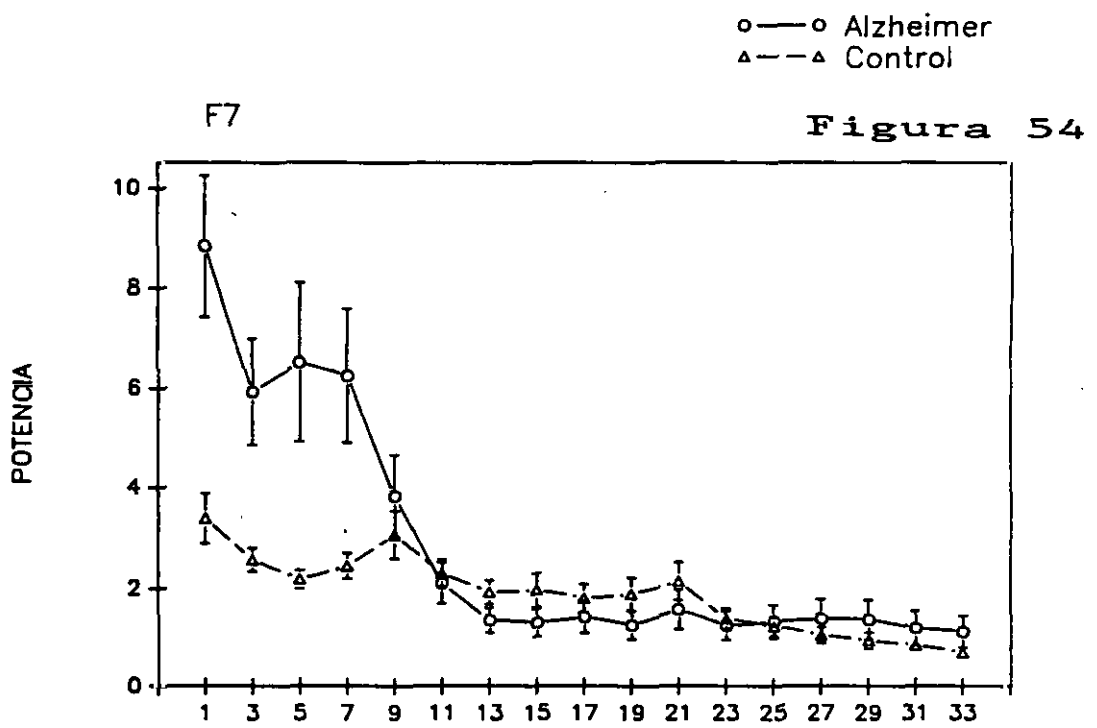


Figura 54. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F7. Segunda fase.

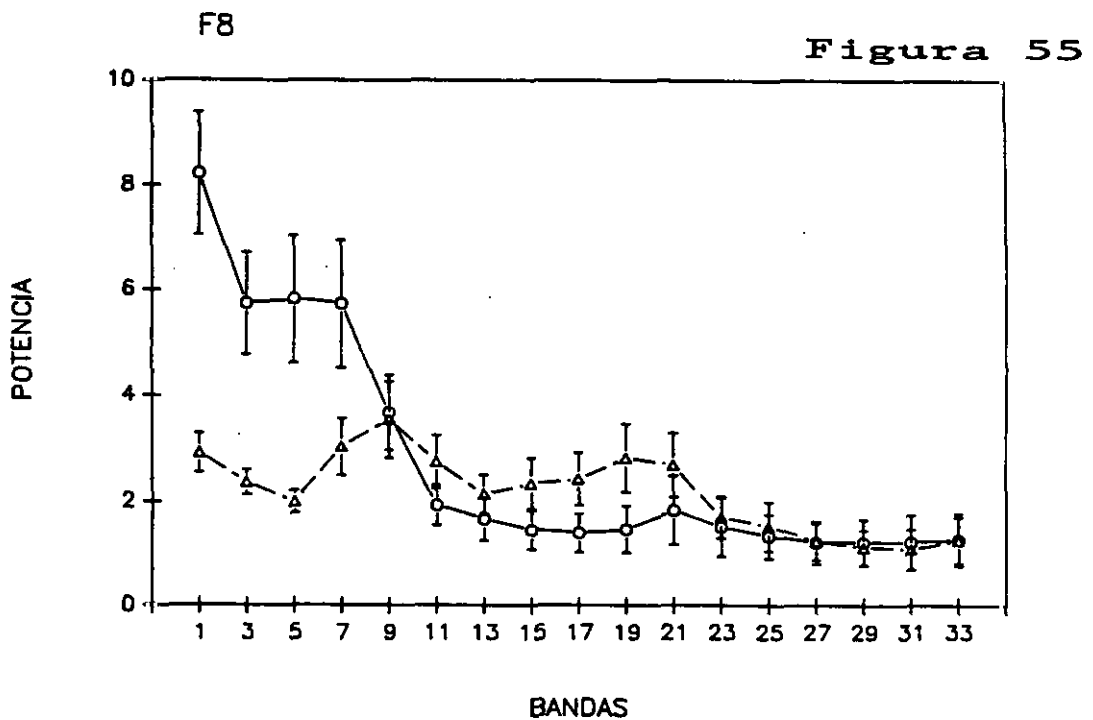
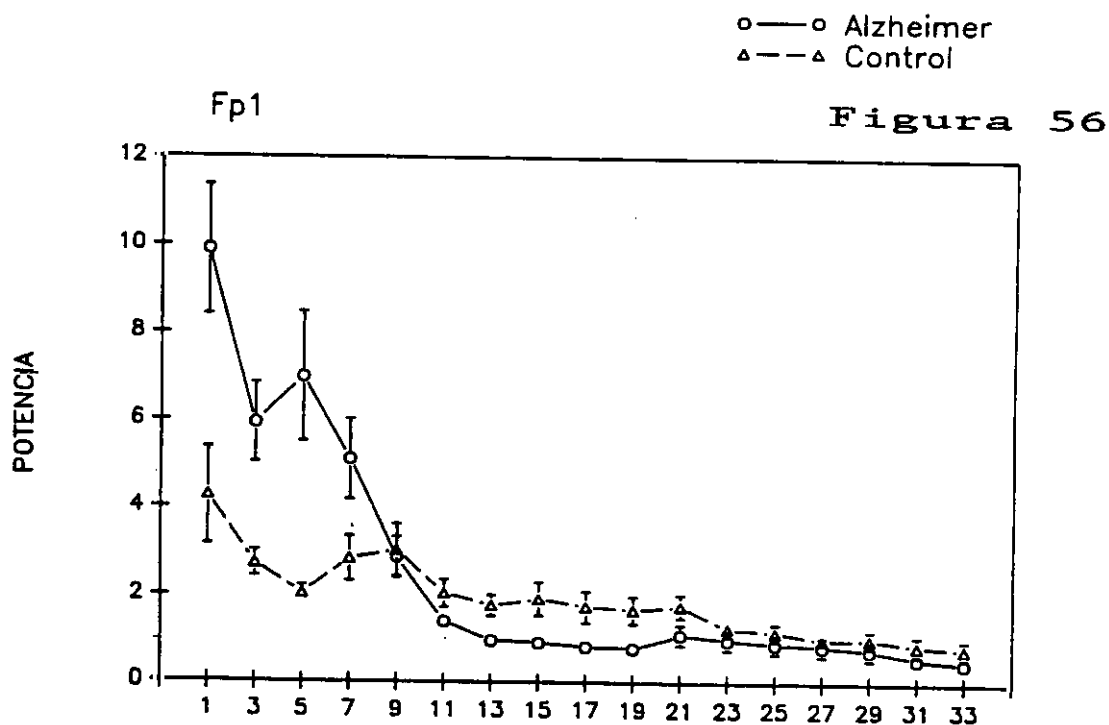
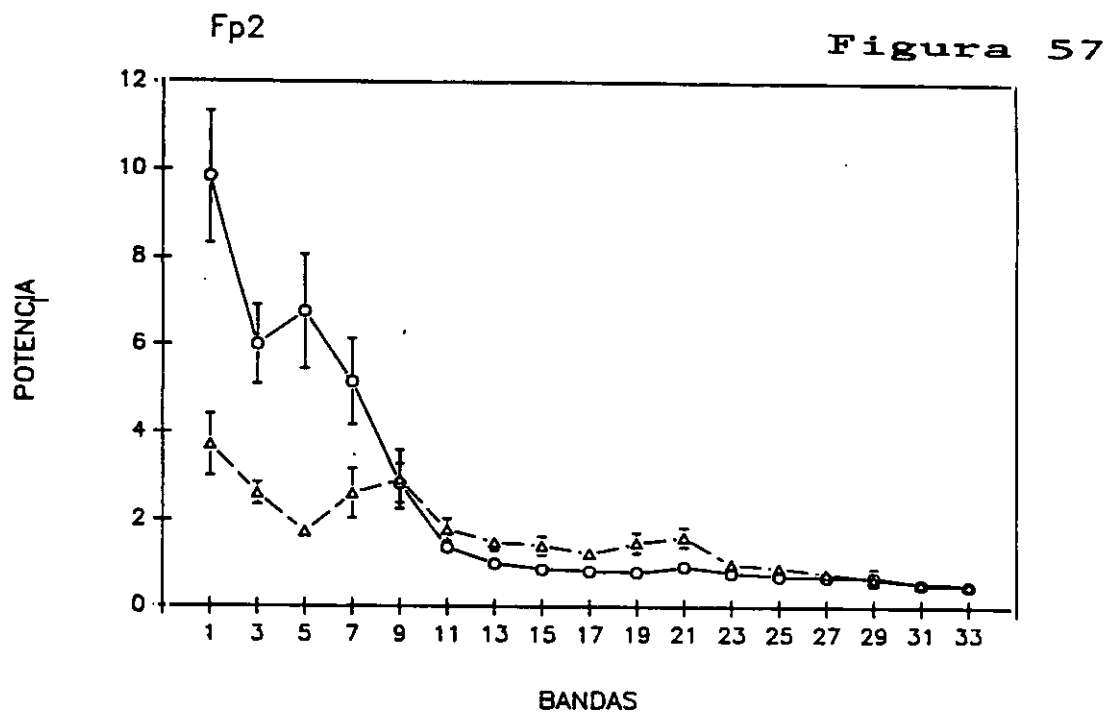


Figura 55. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F8. Segunda fase.



**Figura 56.** Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo Fp1. Segunda fase.



**Figura 57.** Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo Fp2. Segunda fase.

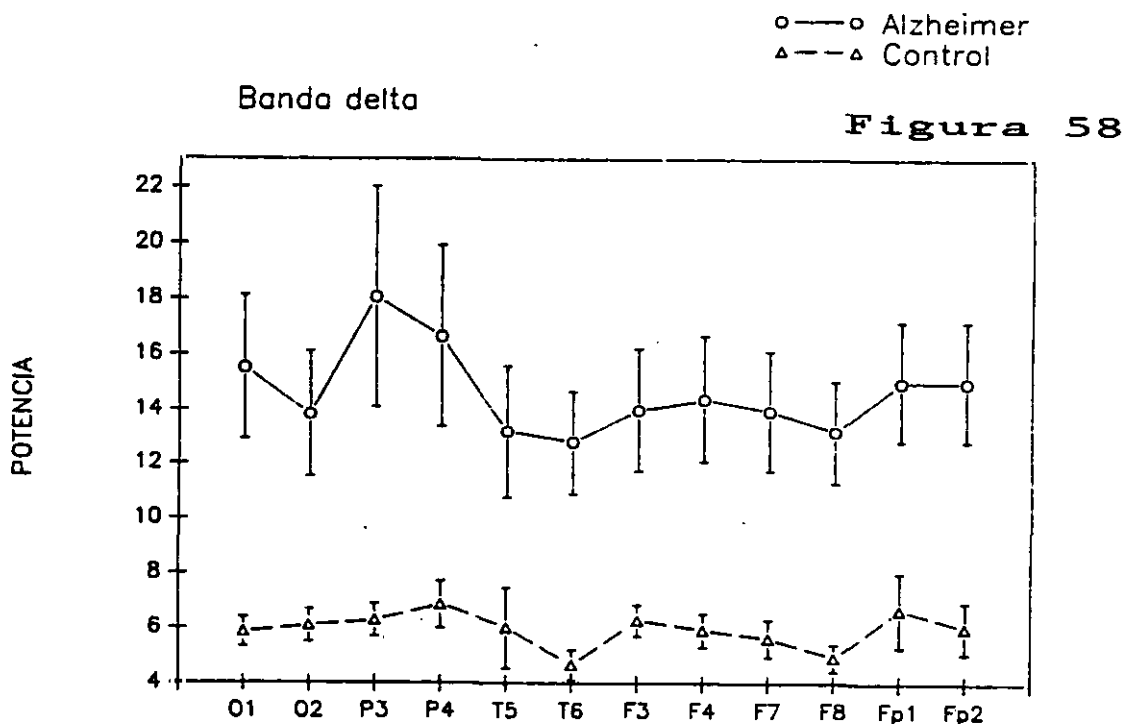


Figura 58. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda delta en los 12 electrodos. Segunda fase.

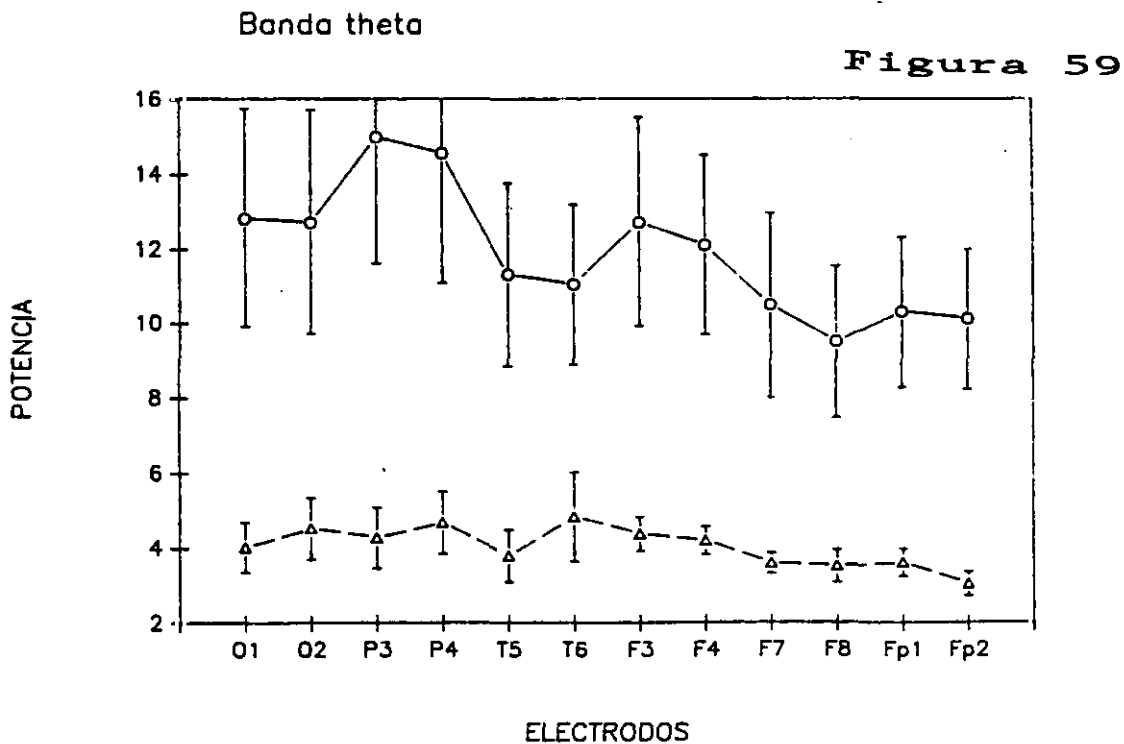


Figura 59. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda theta en los 12 electrodos. Segunda fase.

La banda  $\alpha$  (Figura 60) no parece ser diferente entre ambos grupos). En las bandas  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (Figuras 61 y 62) el grupo control se muestra superior en casi todos los electrodos, si bien P3, P4, F3 y F4 parecen diferir más que los demás y F7 y F8 menos que los demás. En los electrodos O2, T5 y T6 no parecen diferir ambos grupos en  $\beta_2$ .

En la banda total (Figura 63) el grupo de sujetos con EA aparece ligeramente superior en casi todos los electrodos al grupo control. En cuanto a la relación  $\alpha/\theta$  (Figura 64), éste es notablemente superior en el grupo control de forma similar en todos los electrodos.

#### Frecuencias medias, movilidad y complejidad:

Las dos frecuencias medias y la movilidad (Figuras 65 a 67) son claramente superiores en el grupo control de forma similar para todos los electrodos. La complejidad (Figura 68) es ligeramente superior en el grupo de sujetos con EA, también de forma muy similar para todos los electrodos.

#### Banda de 40 Hz:

A la vista de la figura 69 podemos decir que ambos grupos no difieren en dicha banda.

### IIIb-COMPARACIONES ENTRE EL GRUPO DE SUJETOS CON EA LEVE, EL GRUPO DE SUJETOS CON EA MODERADA Y EL GRUPO CONTROL.

#### Bandas de dos hercios de ancho:

En la banda de 1 Hz (Figura 70) ambos grupo de sujetos con EA no parecen diferir entre sí, pero sí diferirían ambos de la misma manera y de forma similar para todos los electrodos con respecto al grupo control. En las bandas 3 a 7 Hz (Figuras 71 a 73) se muestran tendencias muy similares: el grupo control muestra los valores de potencia más bajos, seguido del grupo de sujetos con EA leve y, con



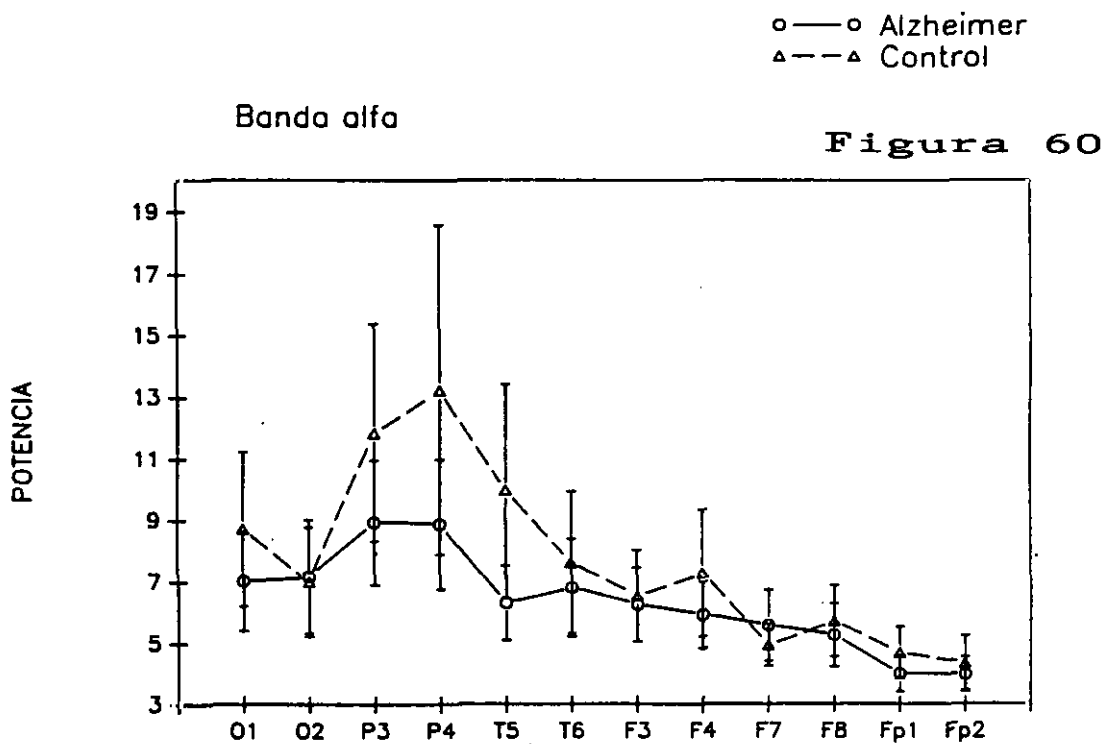


Figura 60. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda alfa en los 12 electrodos. Segunda fase.

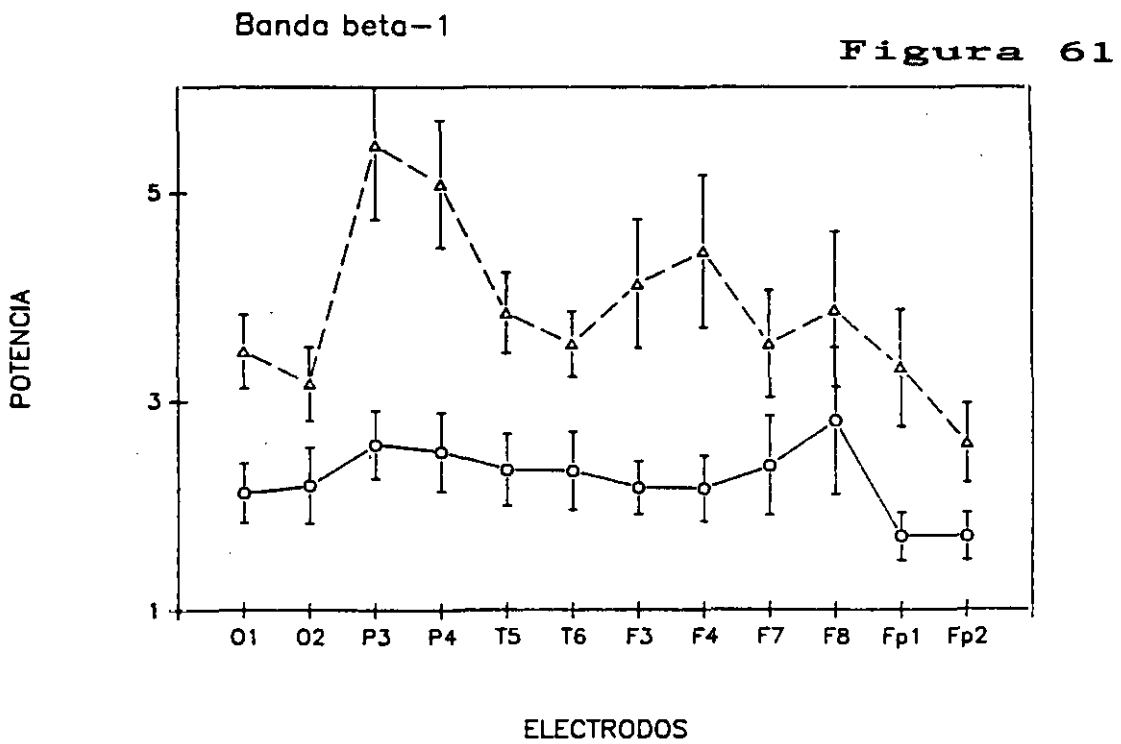


Figura 61. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda beta1 en los 12 electrodos. Segunda fase.

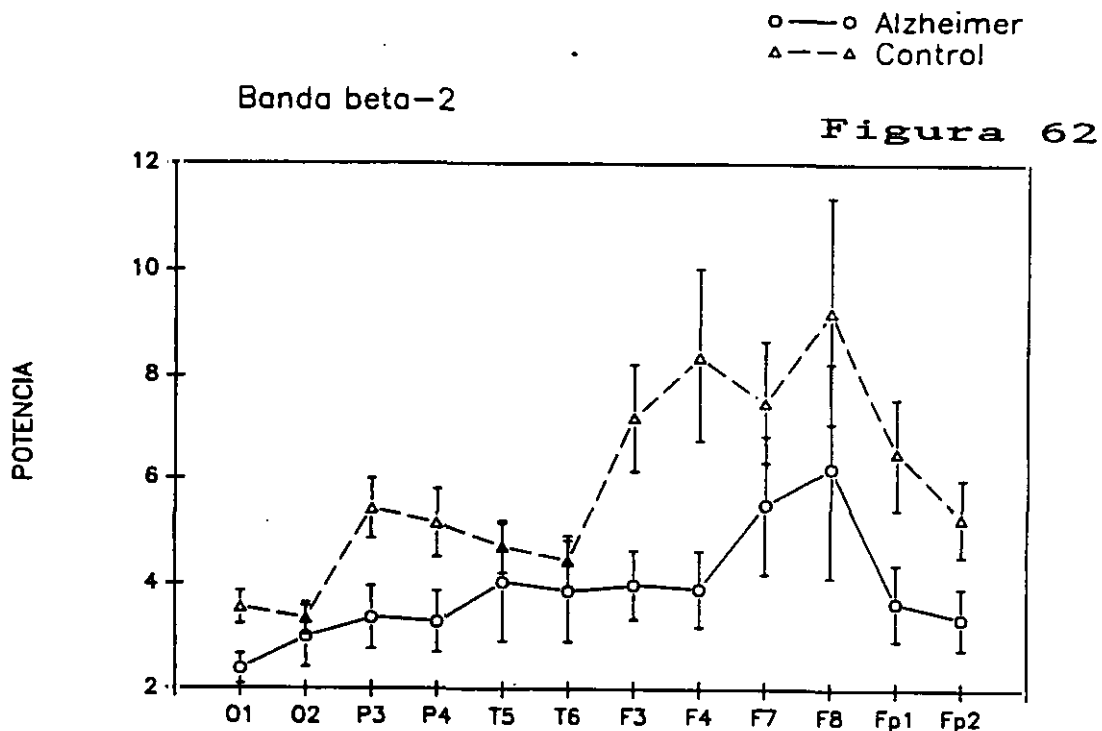


Figura 62. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda beta2 en los 12 electrodos. Segunda fase.

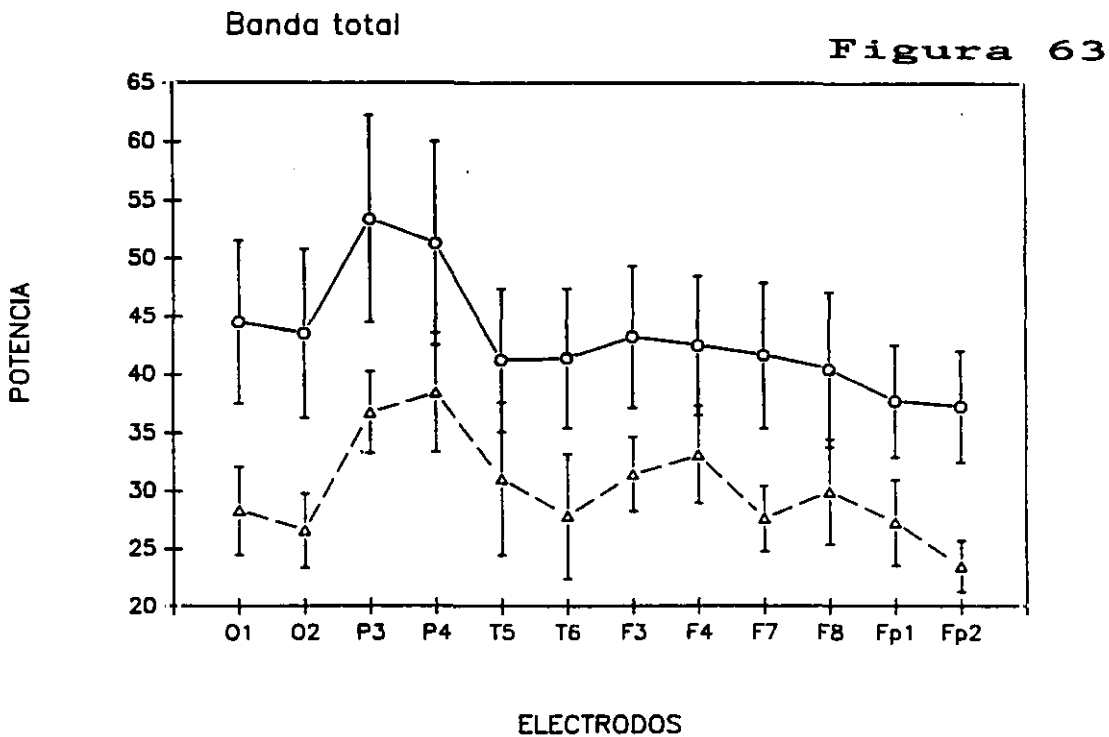


Figura 63. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda total en los 12 electrodos. Segunda fase.

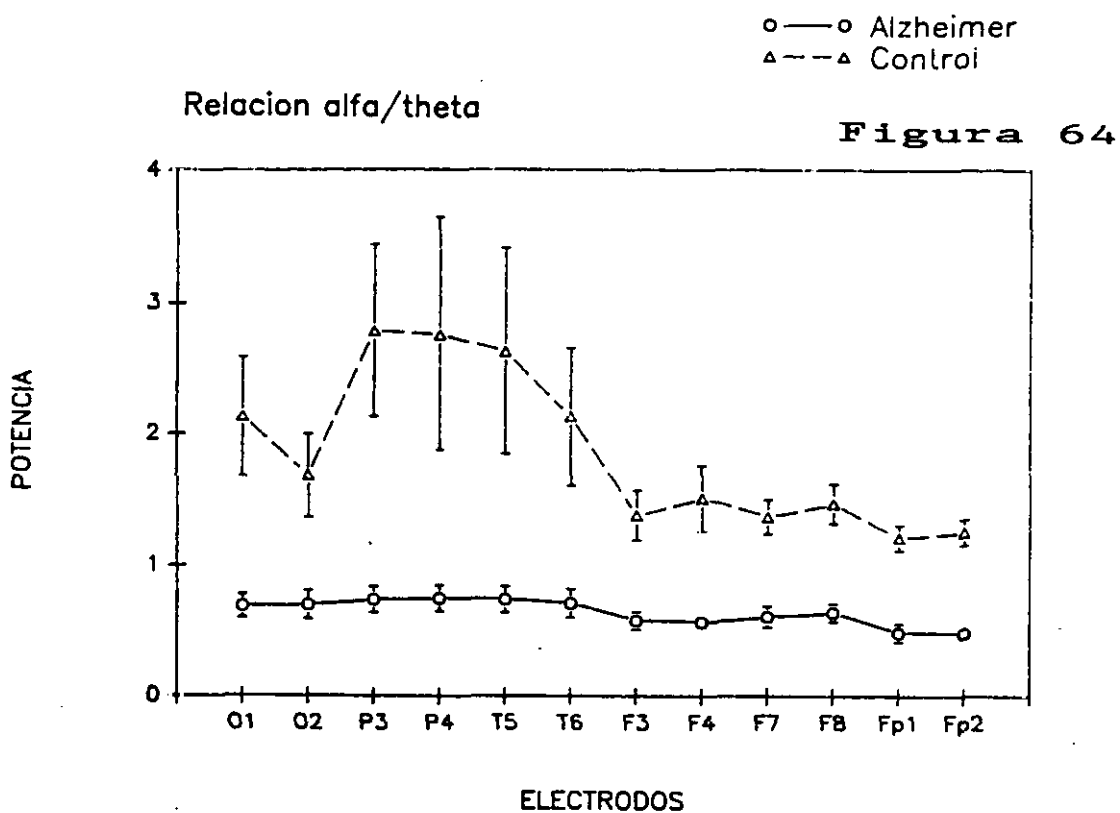


Figura 64. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la relación alfa/theta en los 12 electrodos. Segunda fase.

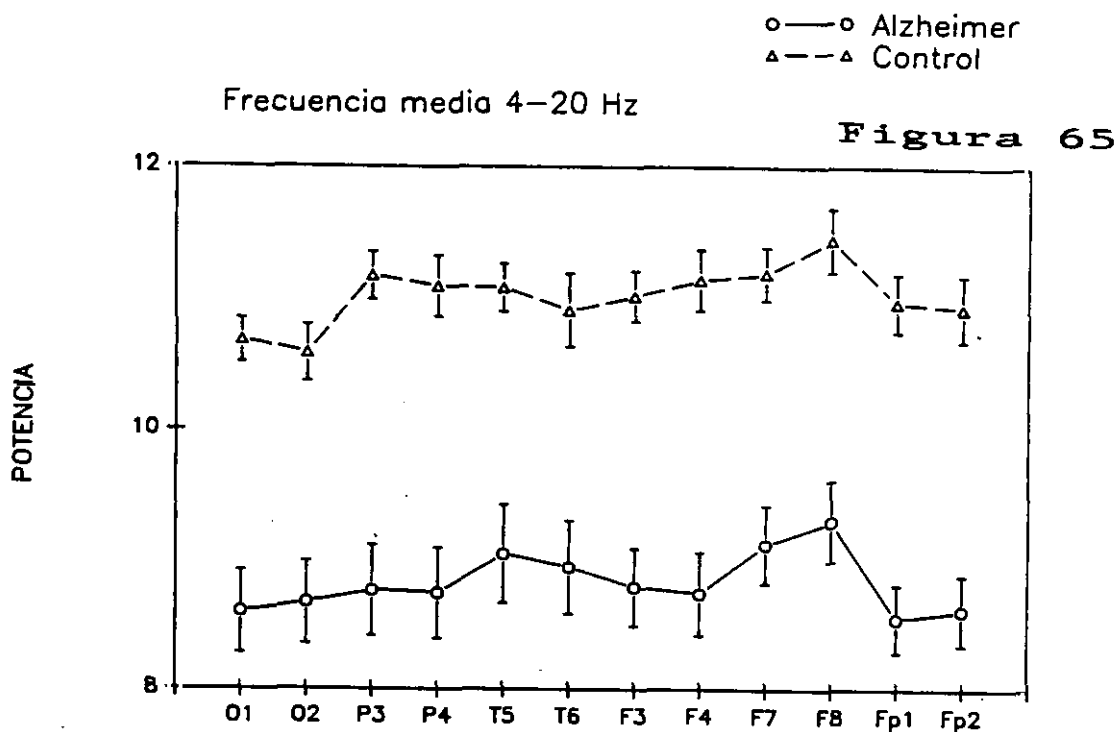


Figura 65. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Valores de la frecuencia media de la banda 4-20 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

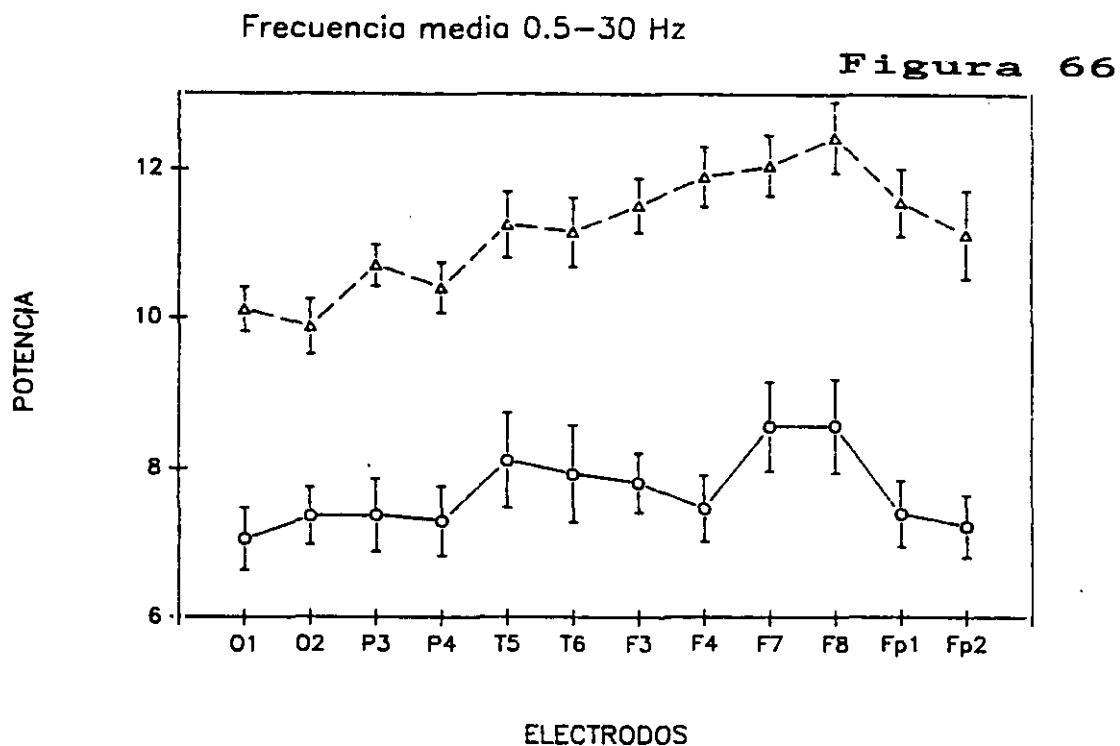


Figura 66. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Valores de la frecuencia media de la banda 0.5-30 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

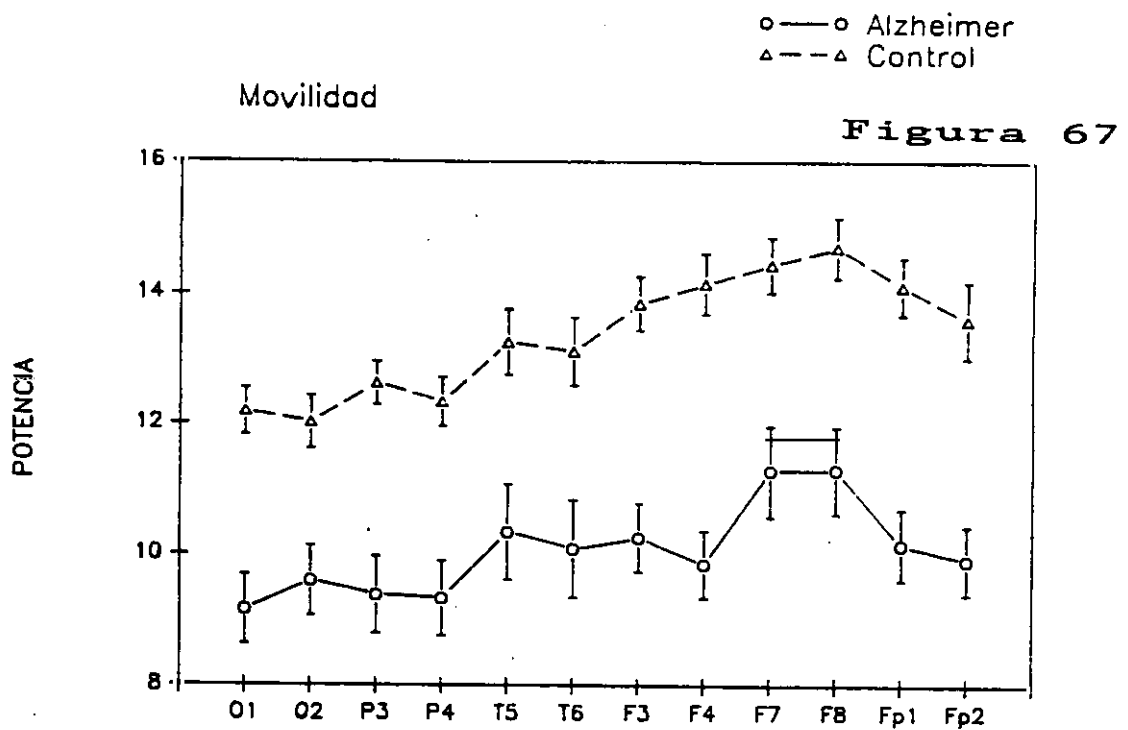


Figura 67. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Valores de la movilidad en los 12 electrodos. Segunda fase.

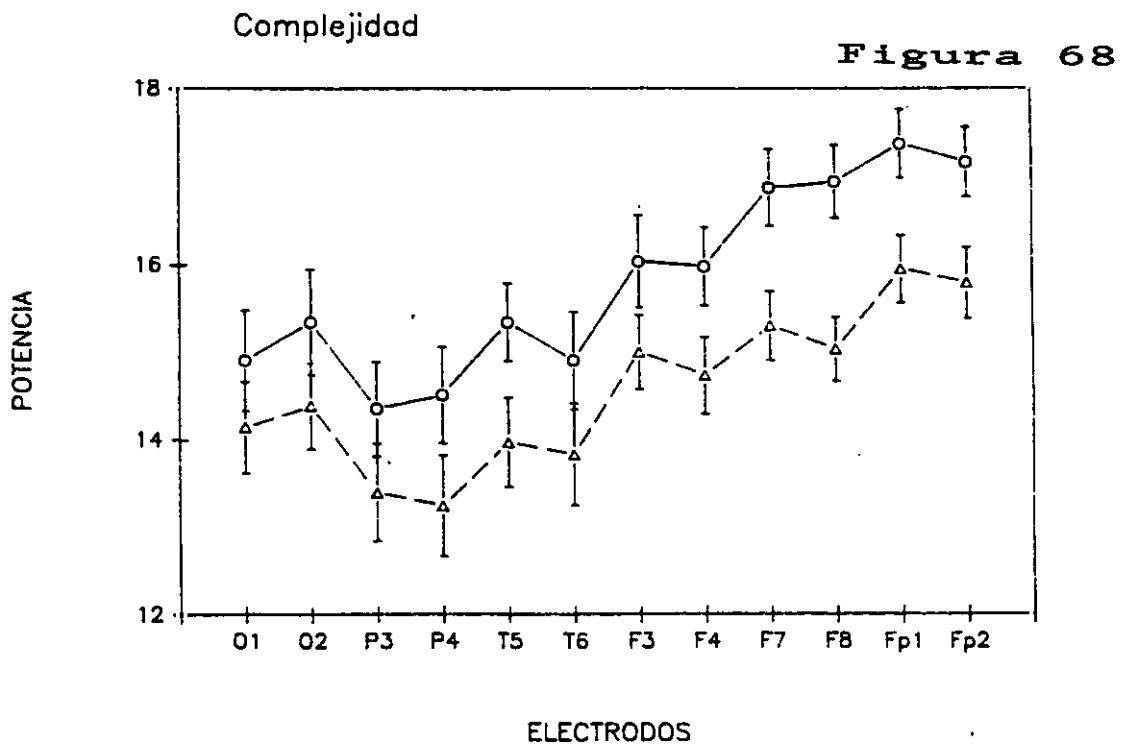
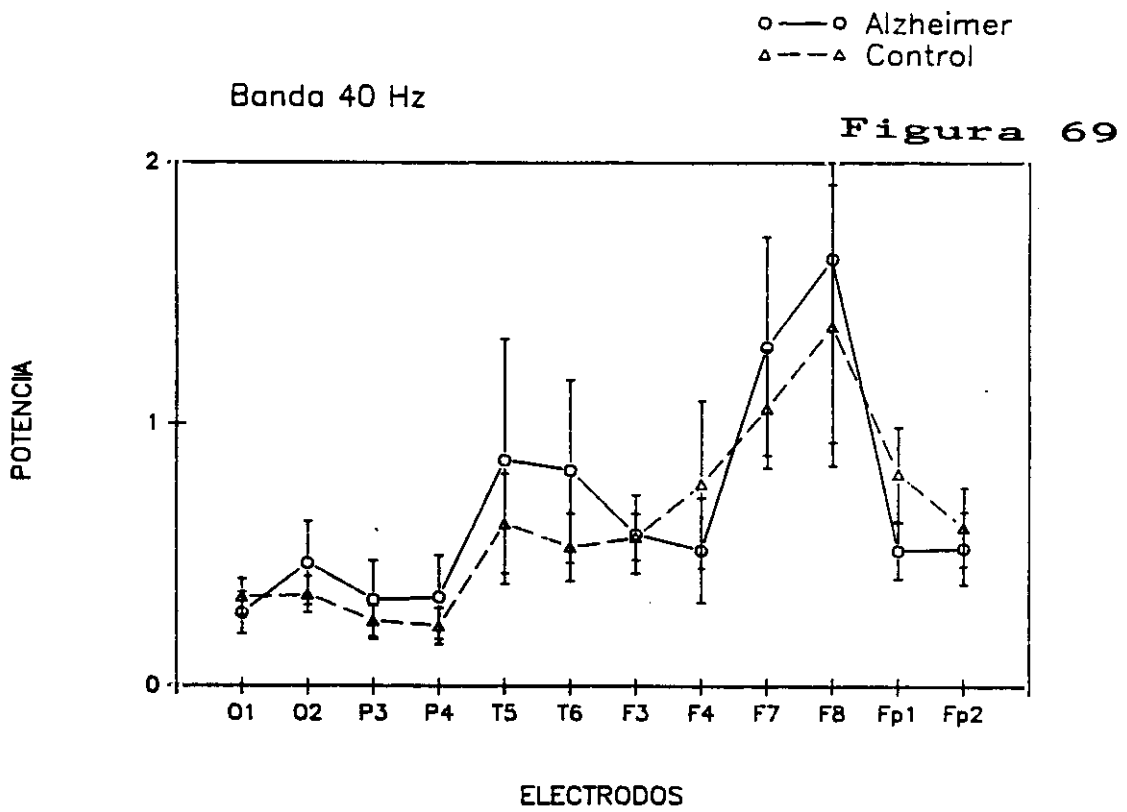


Figura 68. Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Valores de la complejidad en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 69.** Gráfica comparativa entre el total del grupo con EA y el grupo control. Potencia de la banda de 40 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

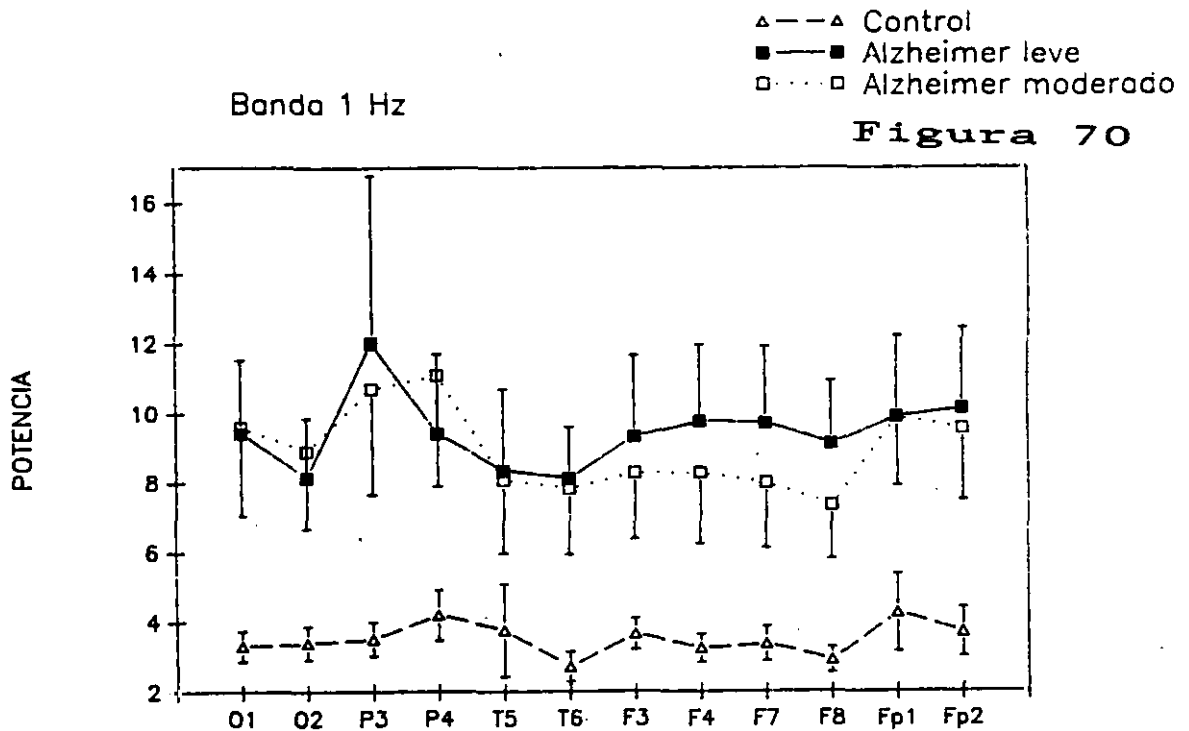


Figura 70. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 1 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

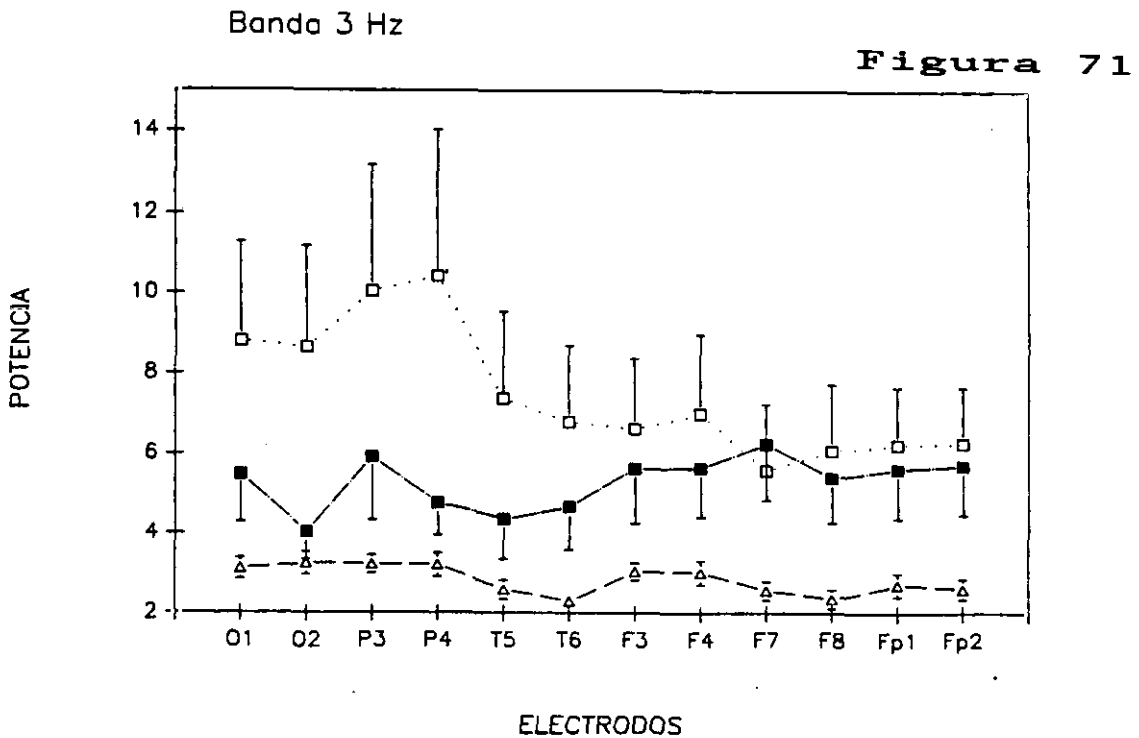
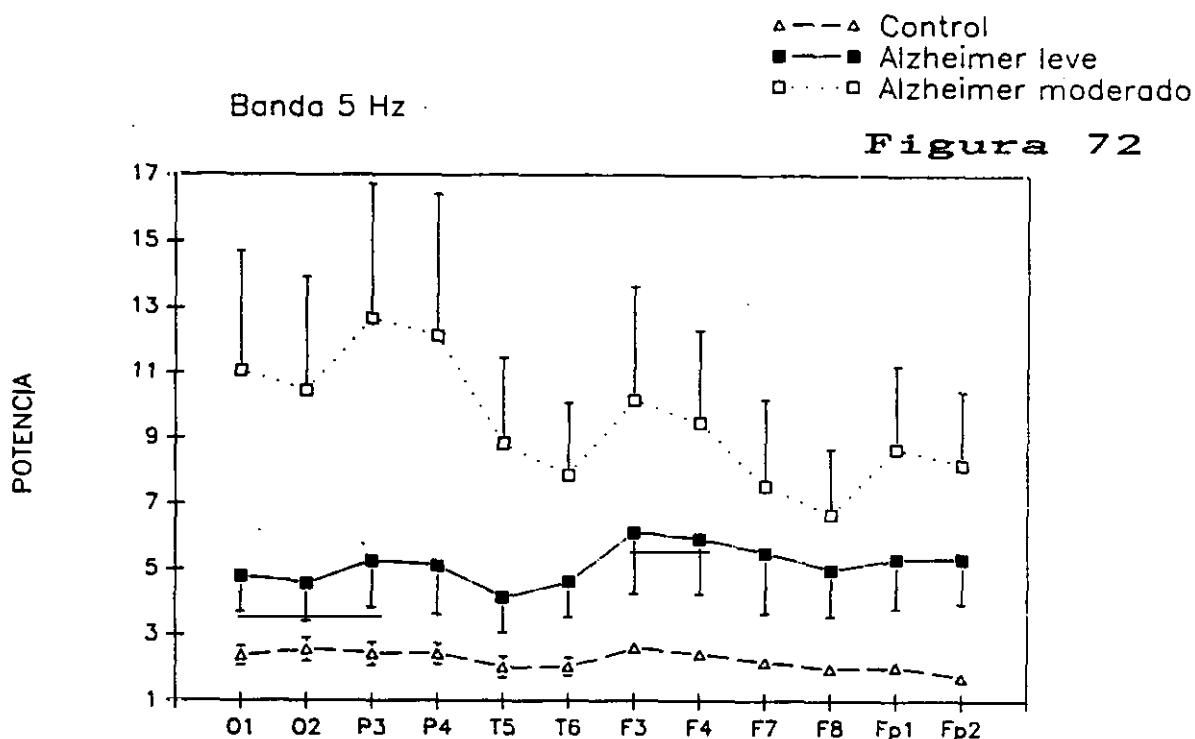
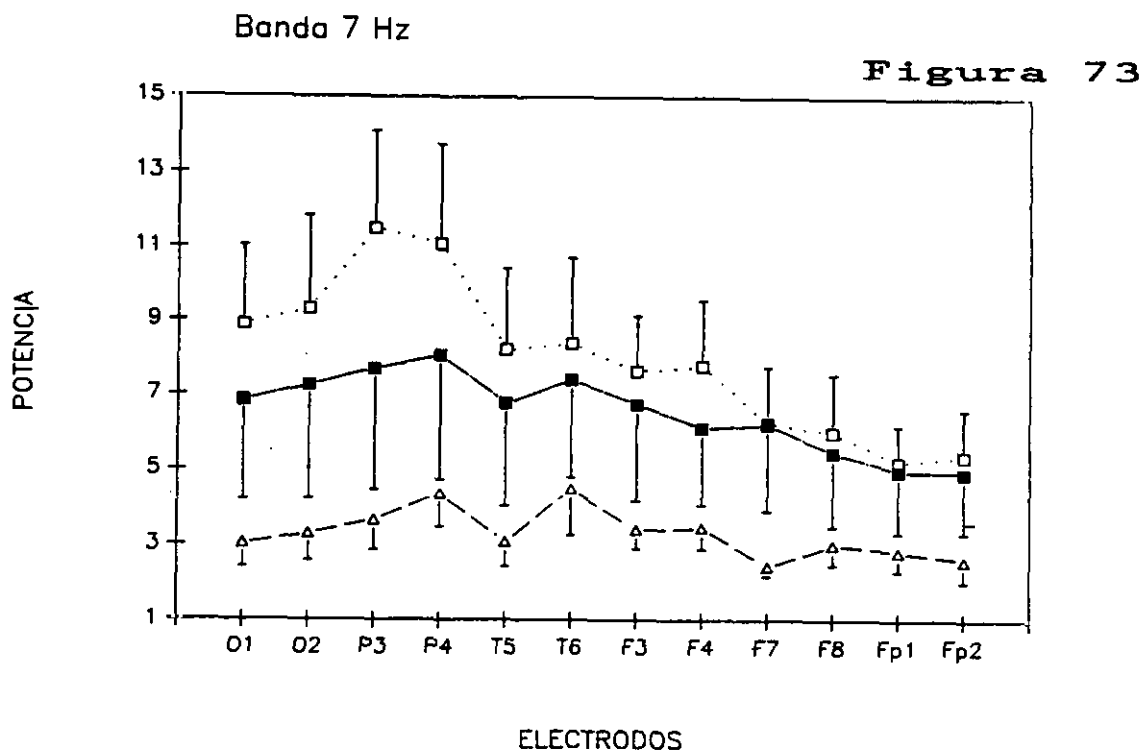


Figura 71. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 3 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 72.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 5 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 73.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 7 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



los valores más altos, el grupo de sujetos con EA moderado. Esto parece estar más claro para los electrodos parietales y occipitales de la banda de 5 Hz, mientras que en el resto es probable que no se alcancen resultados significativos.

En la banda de 9 Hz (Figura 74), y a la vista de los errores típicos, no puede hablarse de diferencias entre los grupos. En las bandas 11 a 15 Hz (Figuras 75 a 77) se observa la tendencia de que el grupo control ofrece mayor potencia en todos los electrodos que los otros dos grupos, que no diferirían entre sí. Probablemente se alcanzará la significación estadística en varios electrodos (P3, P4, F3 y F4) en las bandas 13 y 15 Hz.

El grupo control presenta una mayor potencia de las bandas 17 a 21 Hz (Figuras 78 a 80) con respecto a los otros dos grupos, que tampoco diferirían entre sí. Las diferencias podrían alcanzar la significación estadística en los electrodos P3, P4, F3 y F4 en las bandas 17 y 19 Hz, y sólo en F3 y F4 en la banda 21 Hz. En cuanto a las bandas de 23 a 33 Hz (Figuras 81 a 86) se puede decir que son similares en los tres grupos.

En las figuras 87 a 98 se vuelven a representar los mismos datos pero con las bandas en la abscisa, con el mismo objetivo que en el apartado IIa, si bien en el trabajo de Giannitrapani y cols. (1991) no se llegó a realizar este tipo de representación incluyendo a un tiempo dos subgrupos con EA con distinto grado de deterioro. En ellas se observa que el grupo de sujetos con EA moderado presenta una subida de la curva, una "frecuencia predominante", a los 5 Hz, y el grupo con EA leve a los 7 Hz. No se da en ningún grupo, pues, la caída exponencial descrita por Giannitrapani para sujetos con EA severa. También se puede observar que el punto de cruce entre el grupo de sujetos con EA leve y el grupo control se halla entre los 7 y 9 Hz, mientras que el punto de cruce entre los sujetos con EA moderado y el grupo control se halla entre los 9 y los 11 Hz.

#### Bandas convencionales y relación $\alpha/\theta$ :

En las bandas  $\delta$  y  $\theta$  (Figuras 99 y 100) ambos grupos de pacientes serían similares entre sí, especialmente en  $\delta$ , difiriendo ambos del grupo control, que presentaría menor potencia en todos los electrodos. En la banda  $\alpha$  (Figura 101) los tres grupos no diferirían entre sí. La potencia de la banda  $\beta_1$  (Figura 102) se mostraría claramente superior en el grupo control frente a los otros dos grupos,

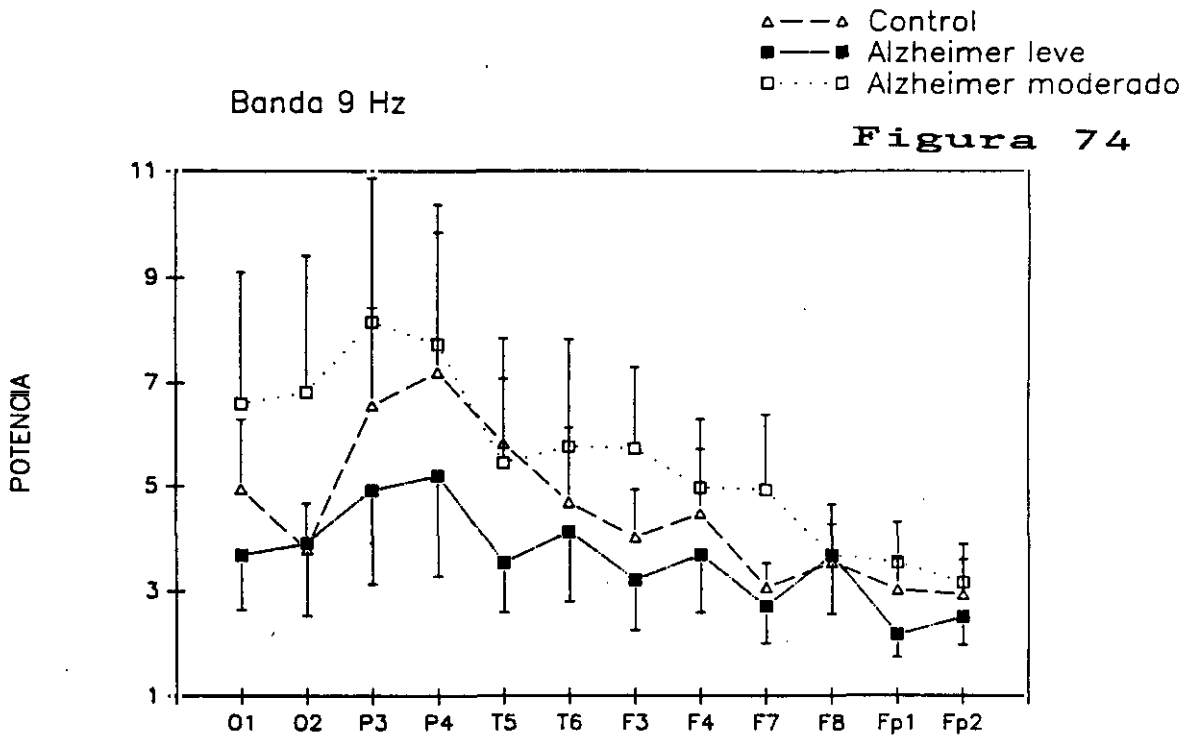


Figura 74. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 9 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

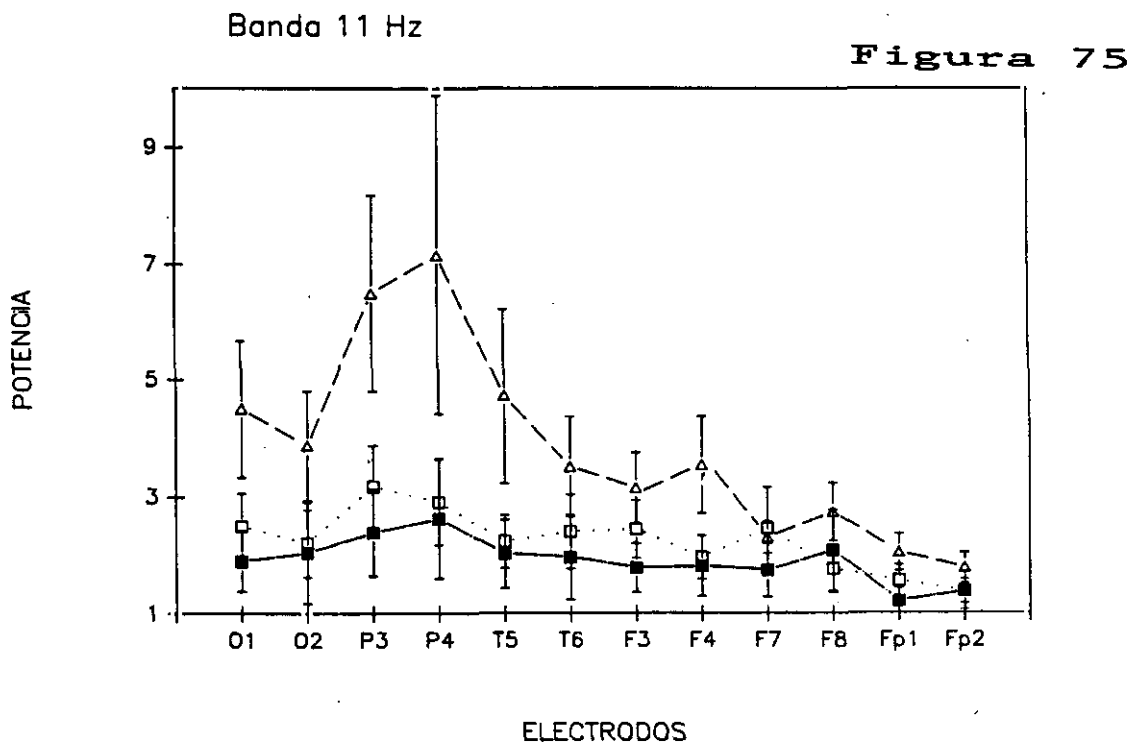
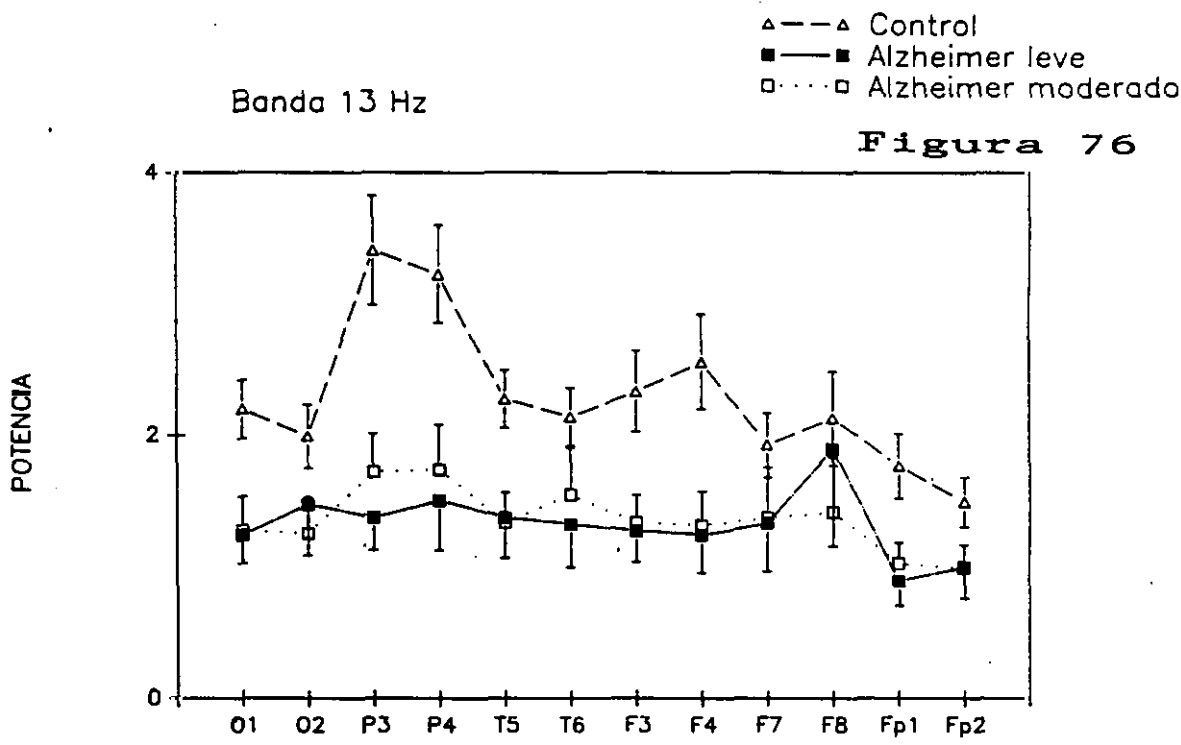
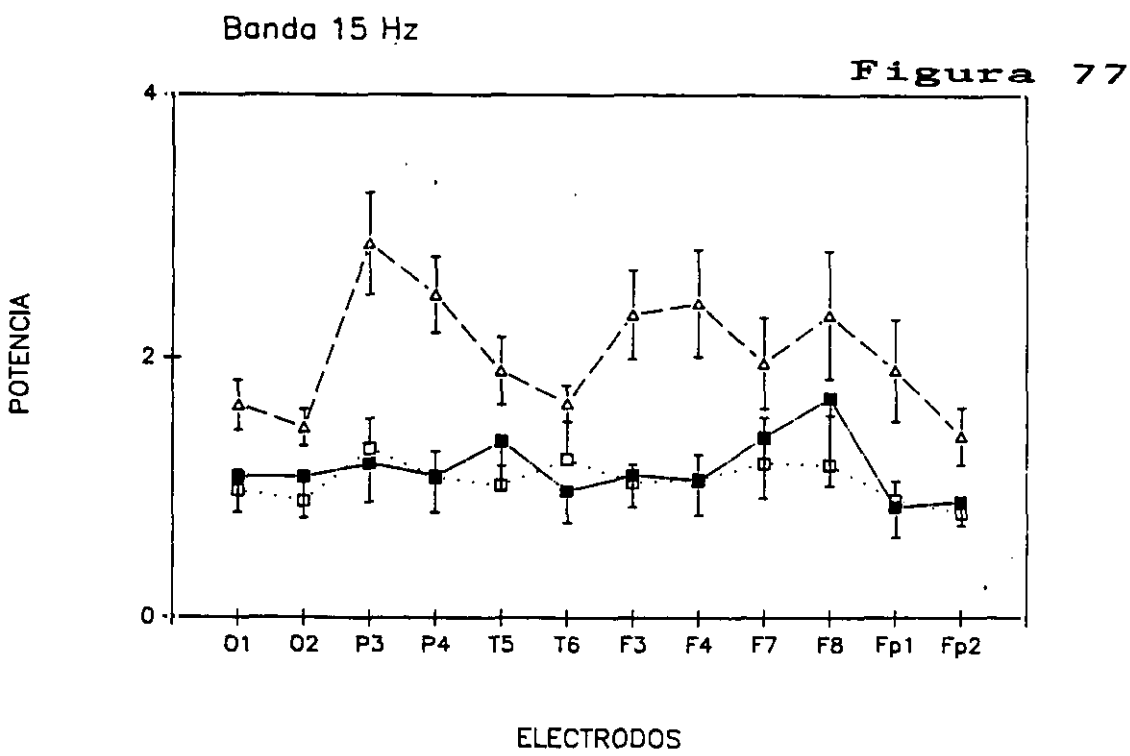


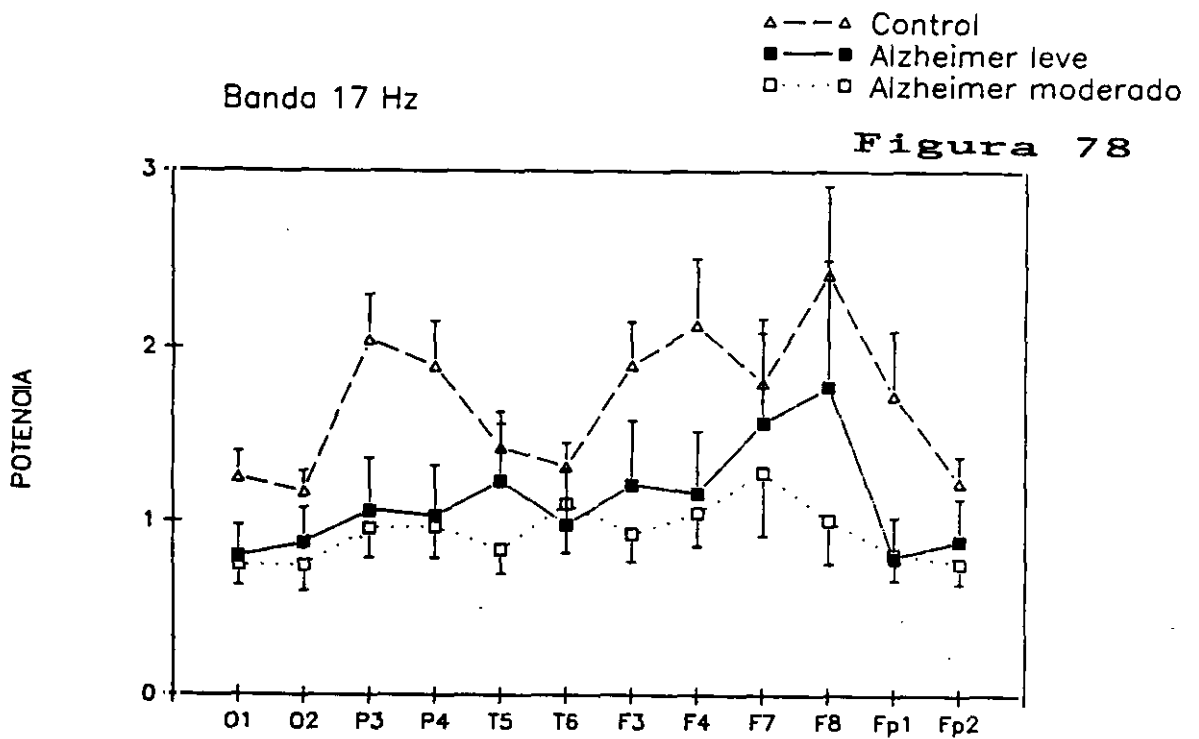
Figura 75. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 11 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



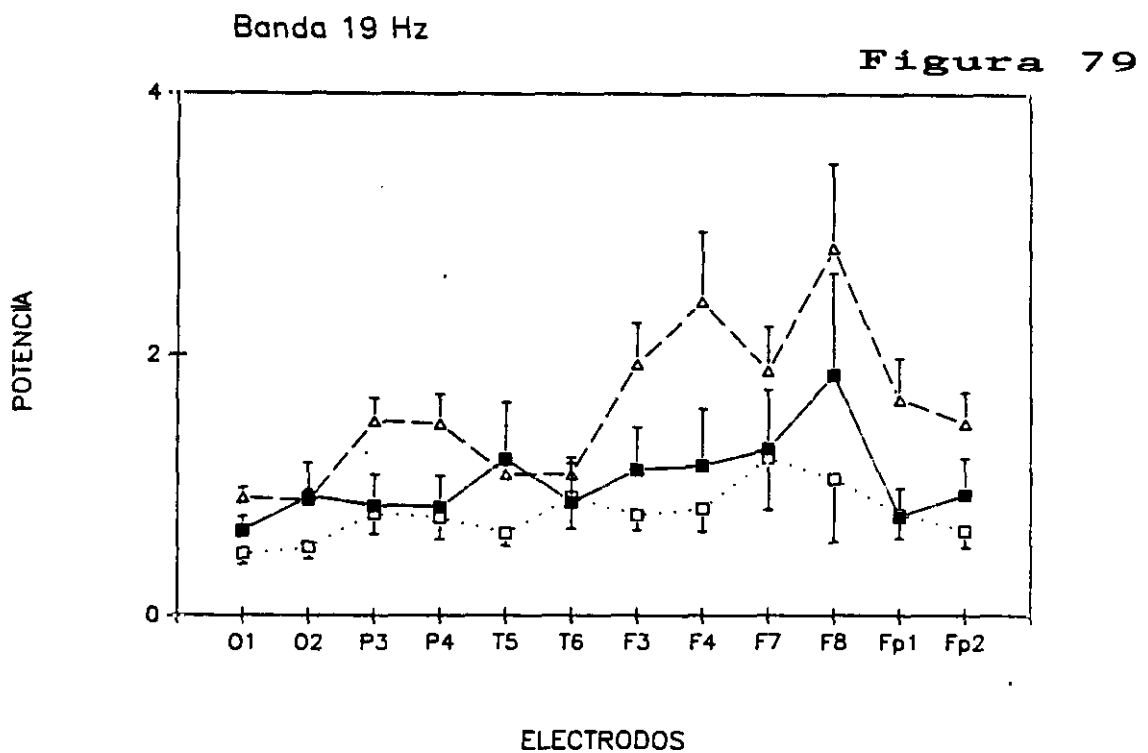
**Figura 76.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 13 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



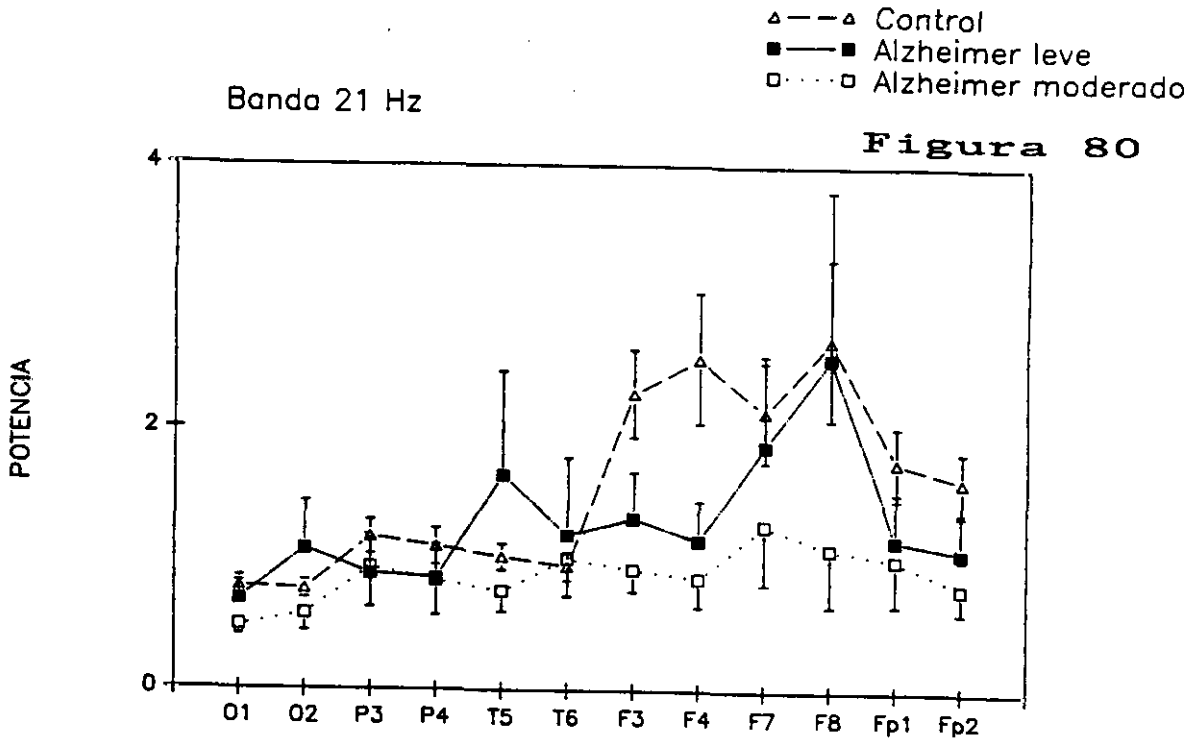
**Figura 77.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 15 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



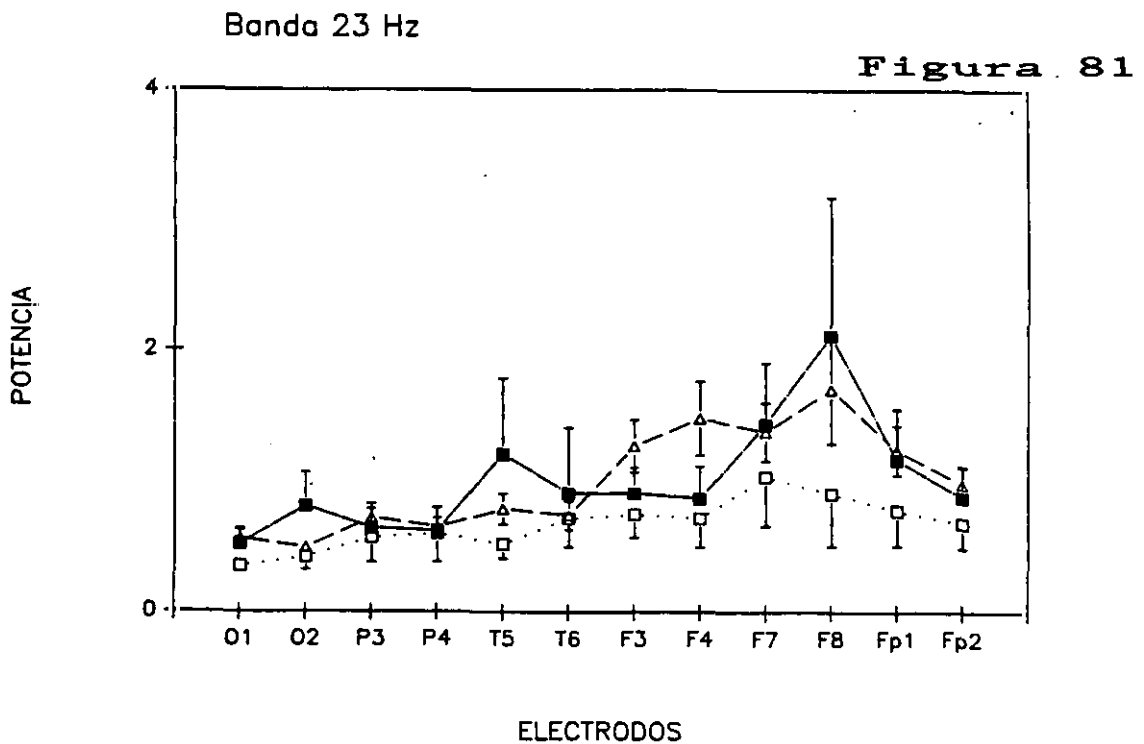
**Figura 78.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 17 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



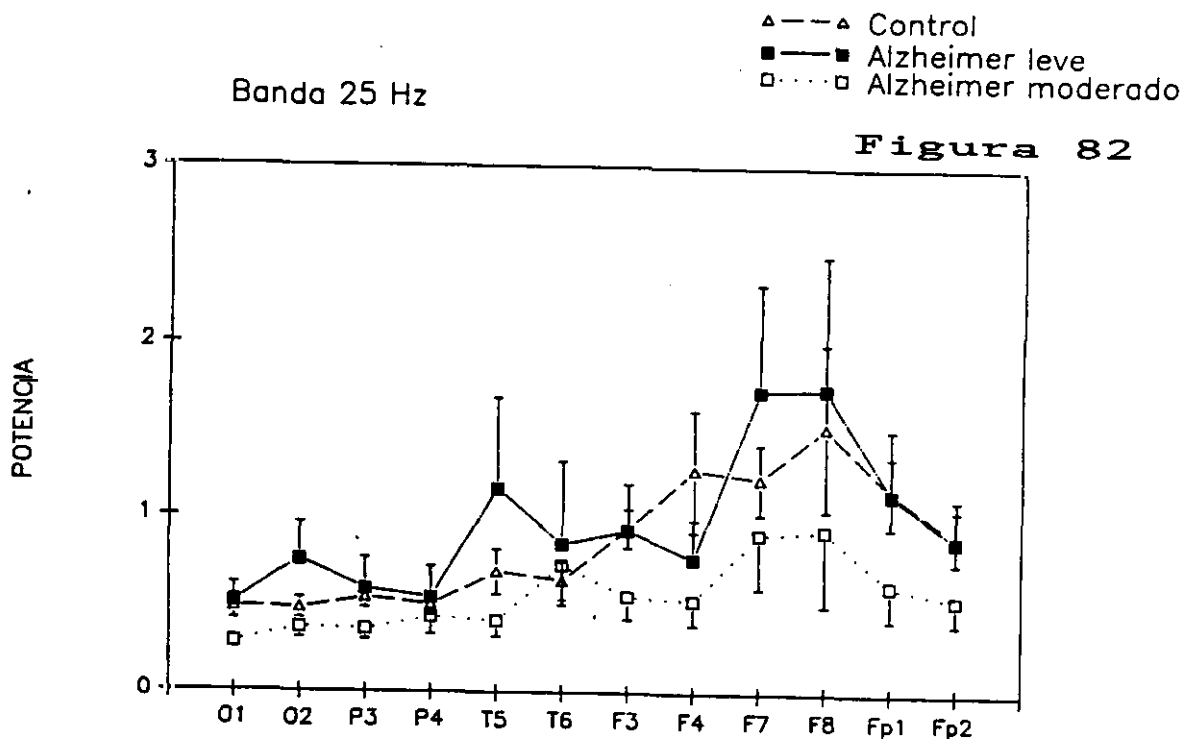
**Figura 79.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 19 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



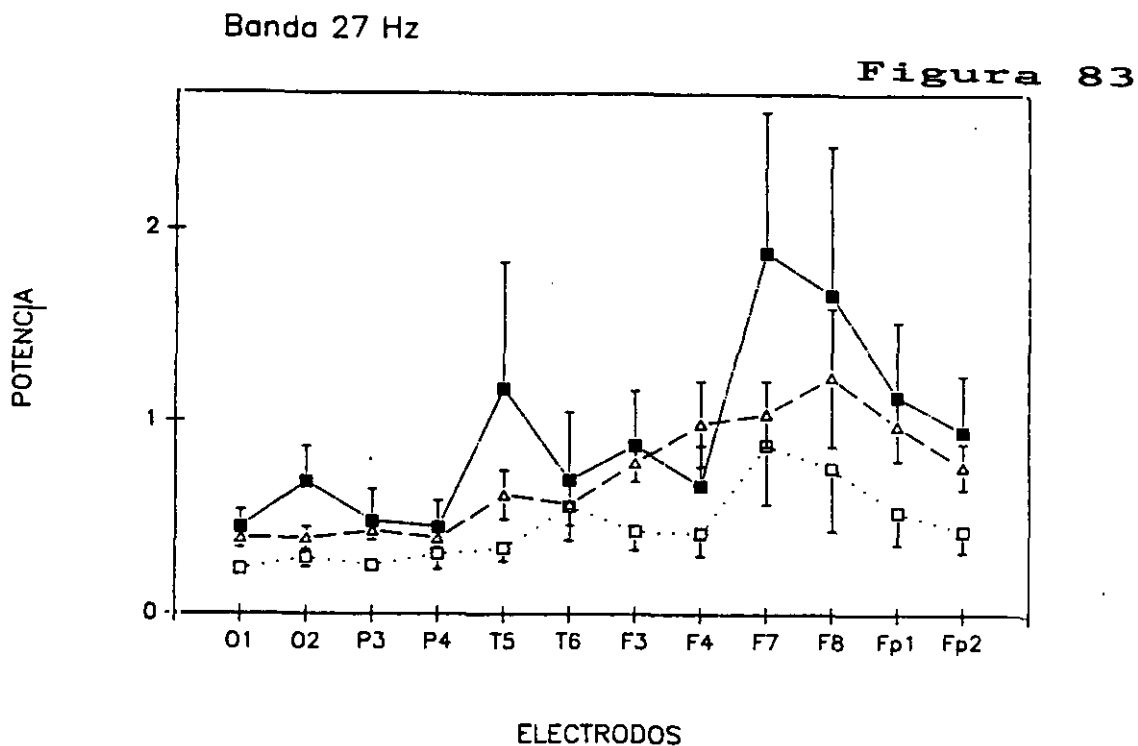
**Figura 80.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 21 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 81.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 23 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 82.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 25 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 83.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 27 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

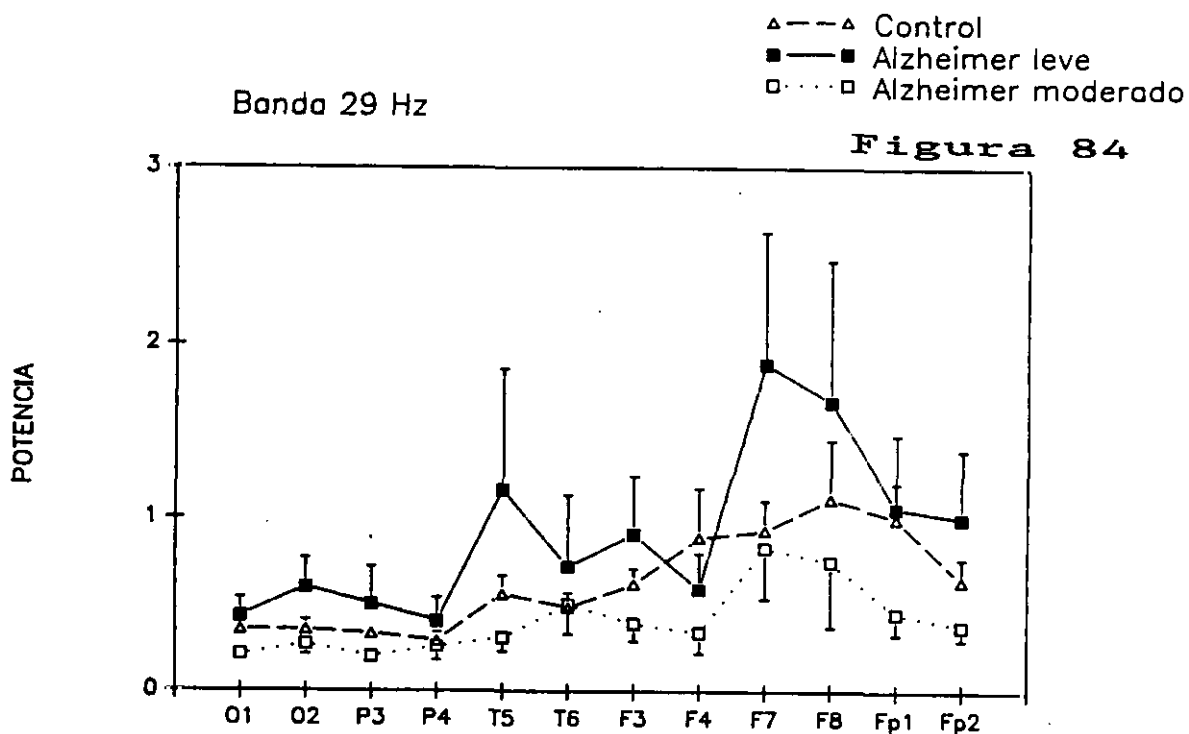


Figura 84. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 29 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

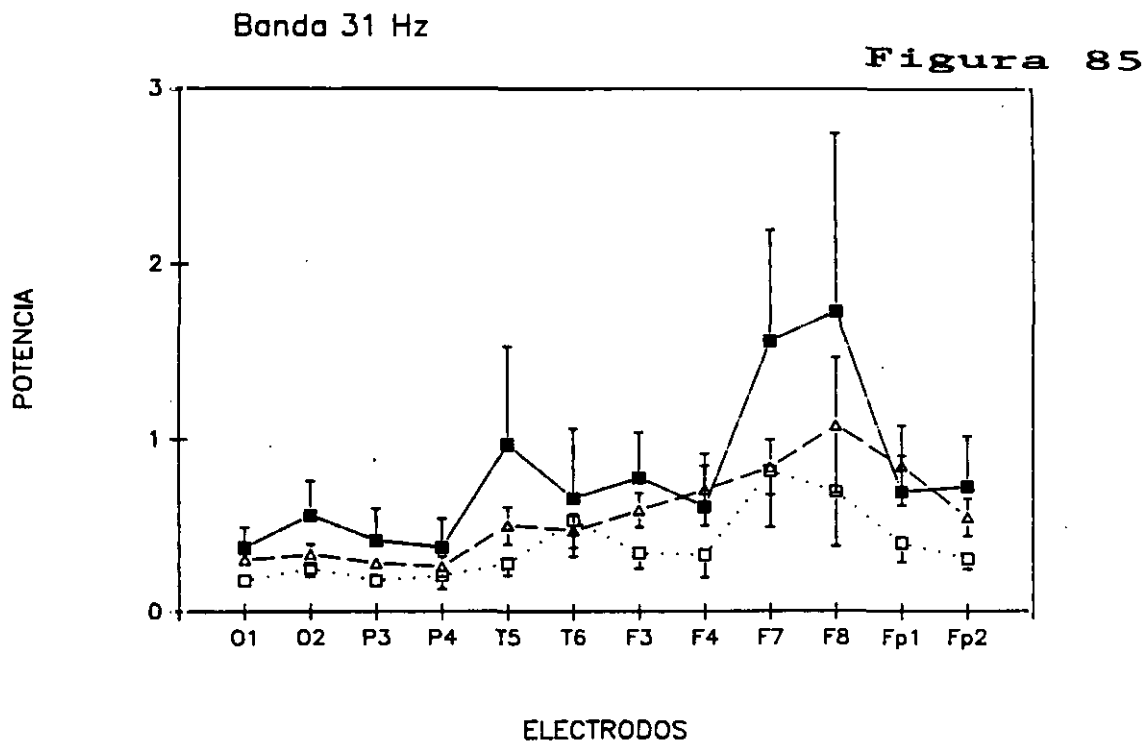


Figura 85. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 31 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

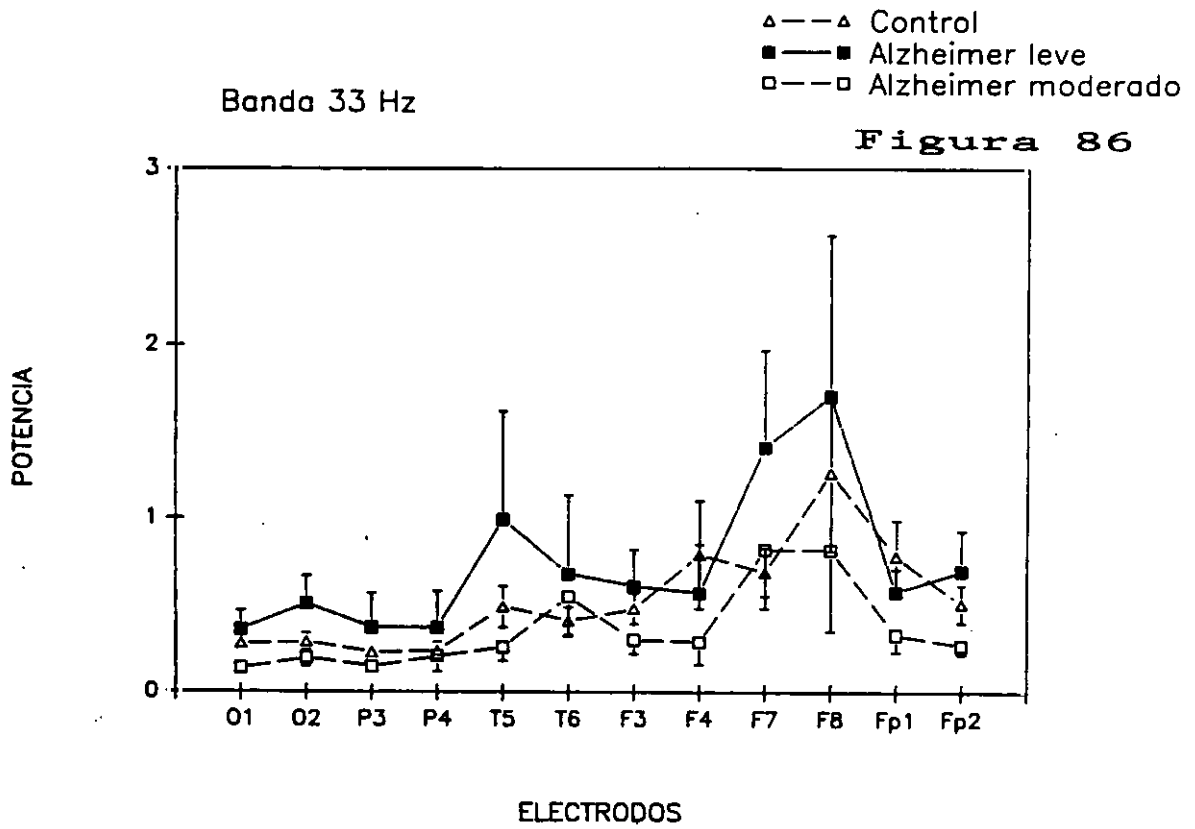


Figura 86. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda 33 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



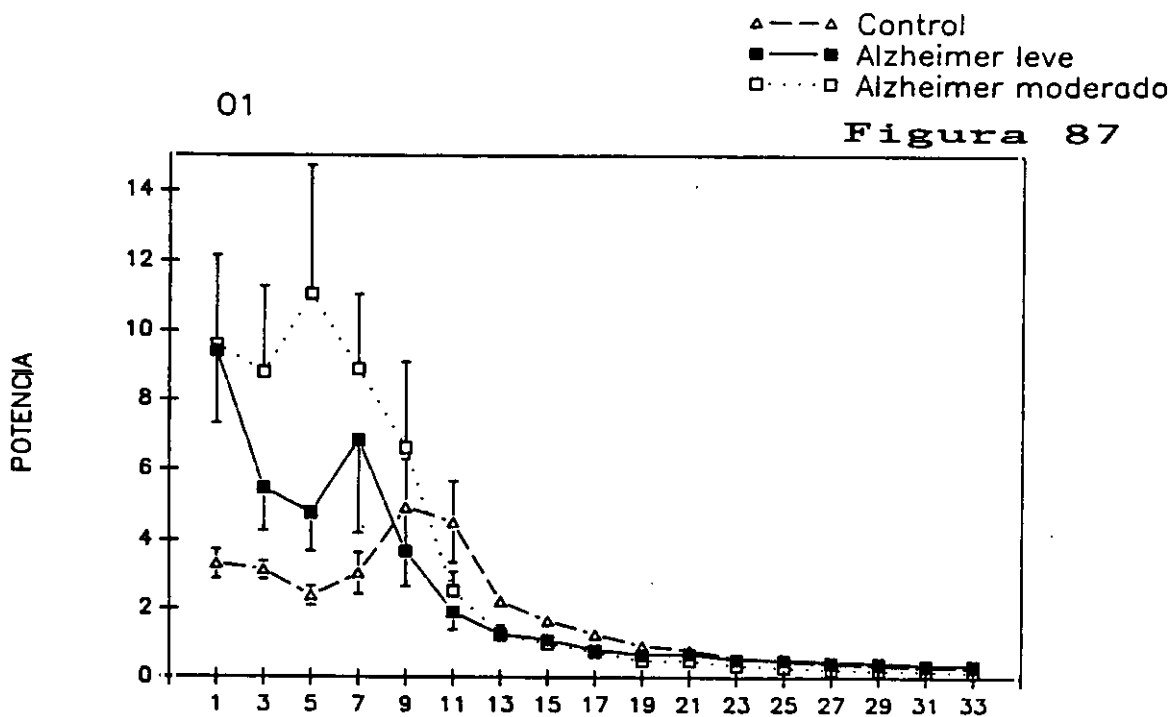


Figura 87. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo O1. Segunda fase.

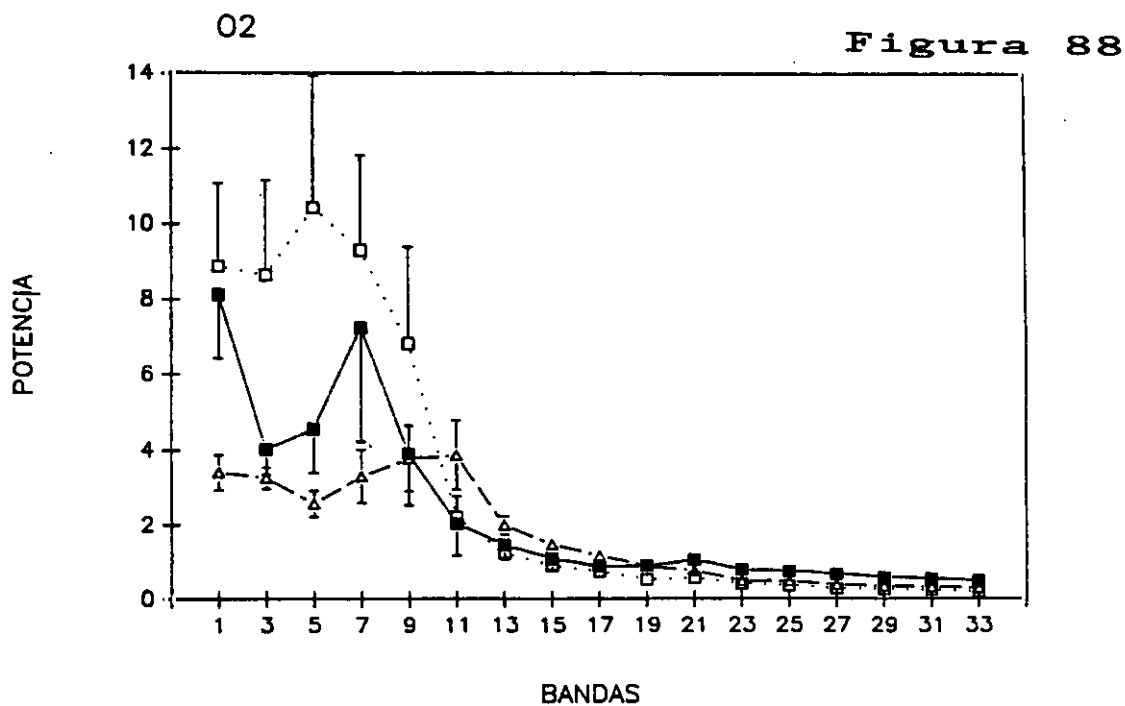


Figura 88. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo O2. Segunda fase.

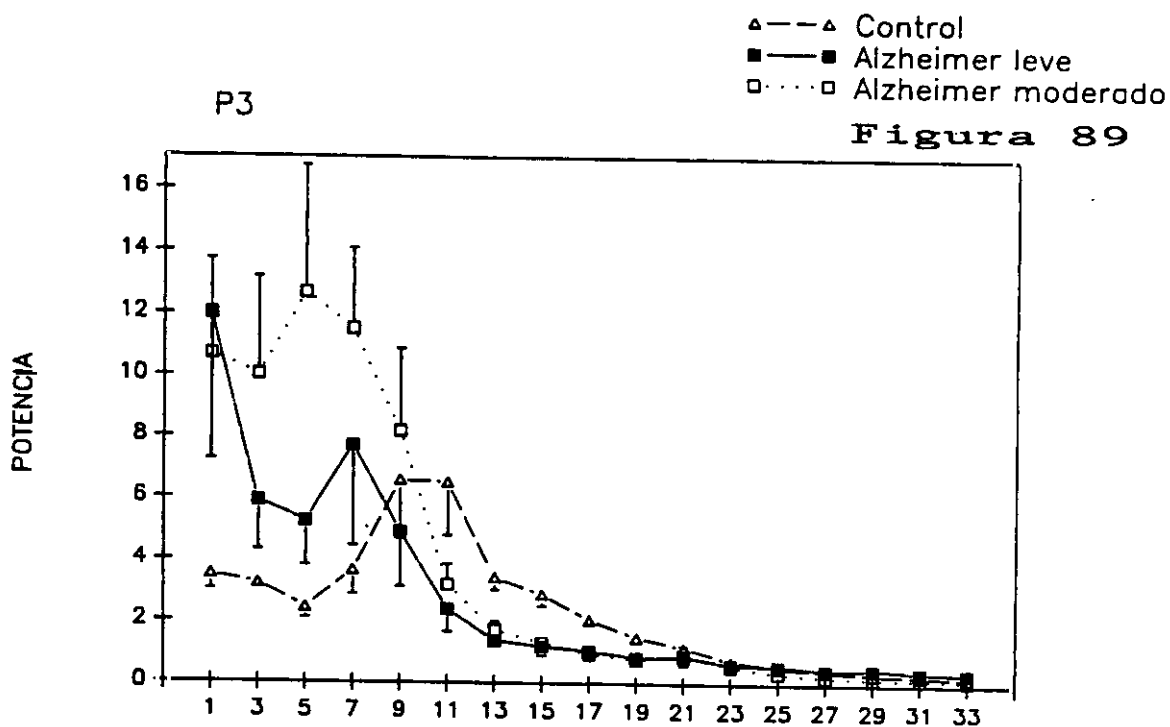


Figura 89. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo P3. Segunda fase.

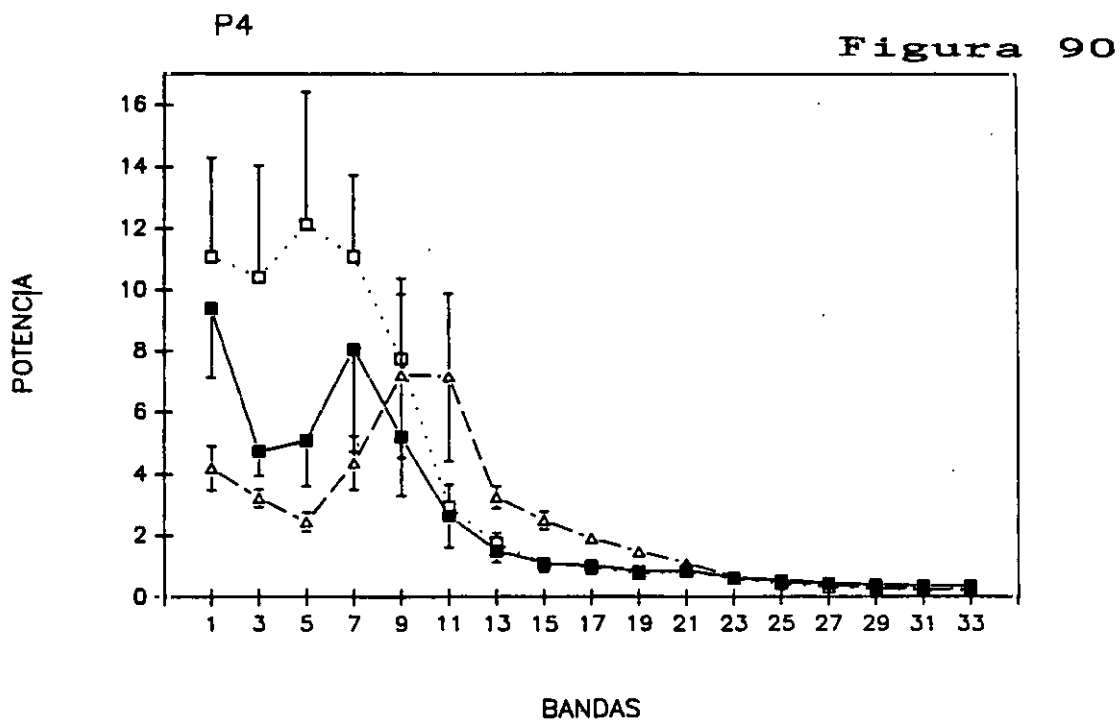


Figura 90. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo P4. Segunda fase.

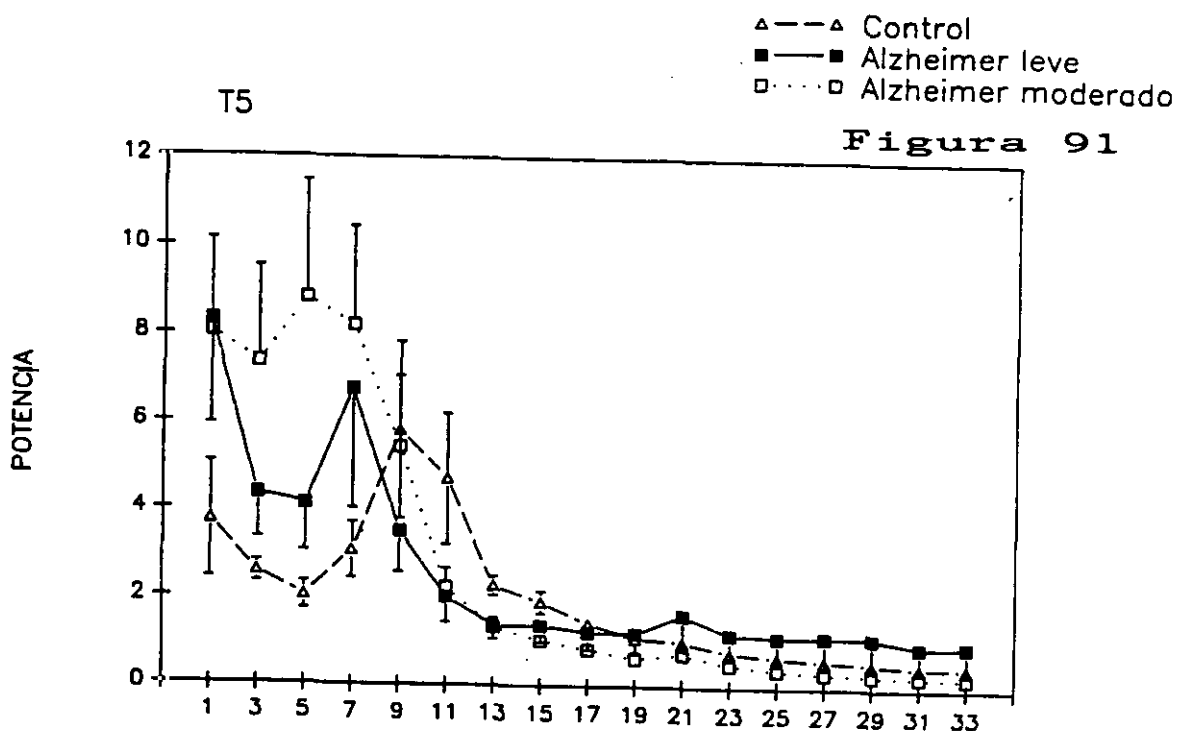


Figura 91. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo T5. Segunda fase.

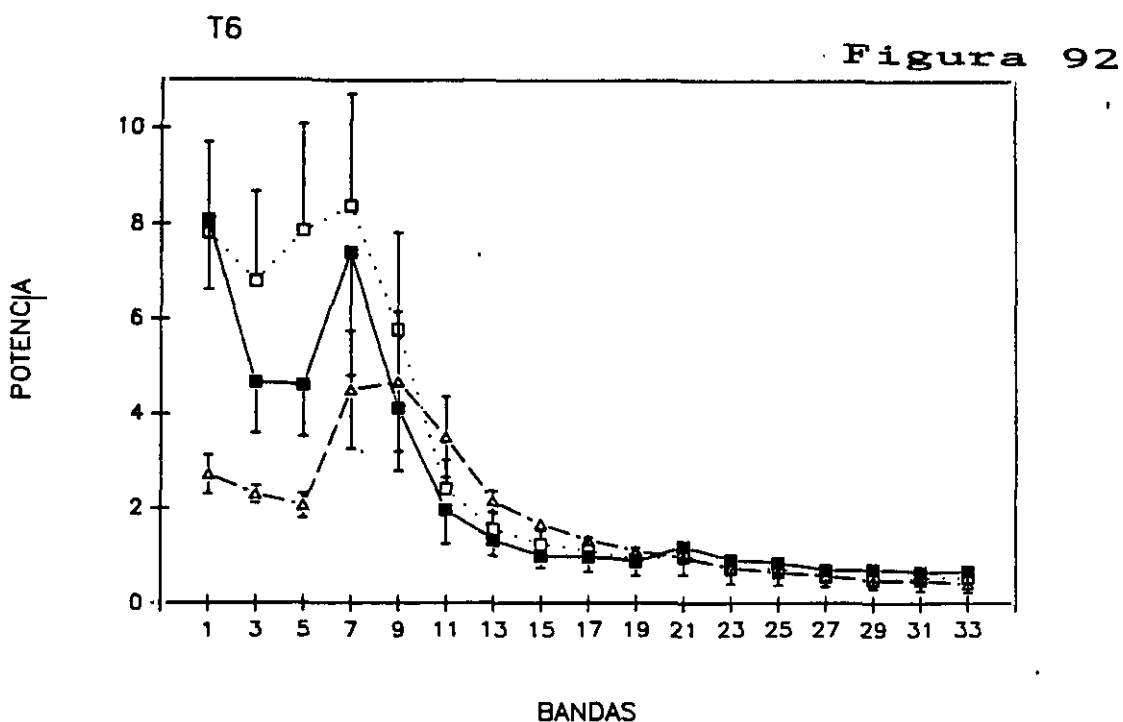


Figura 92. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo T6. Segunda fase.

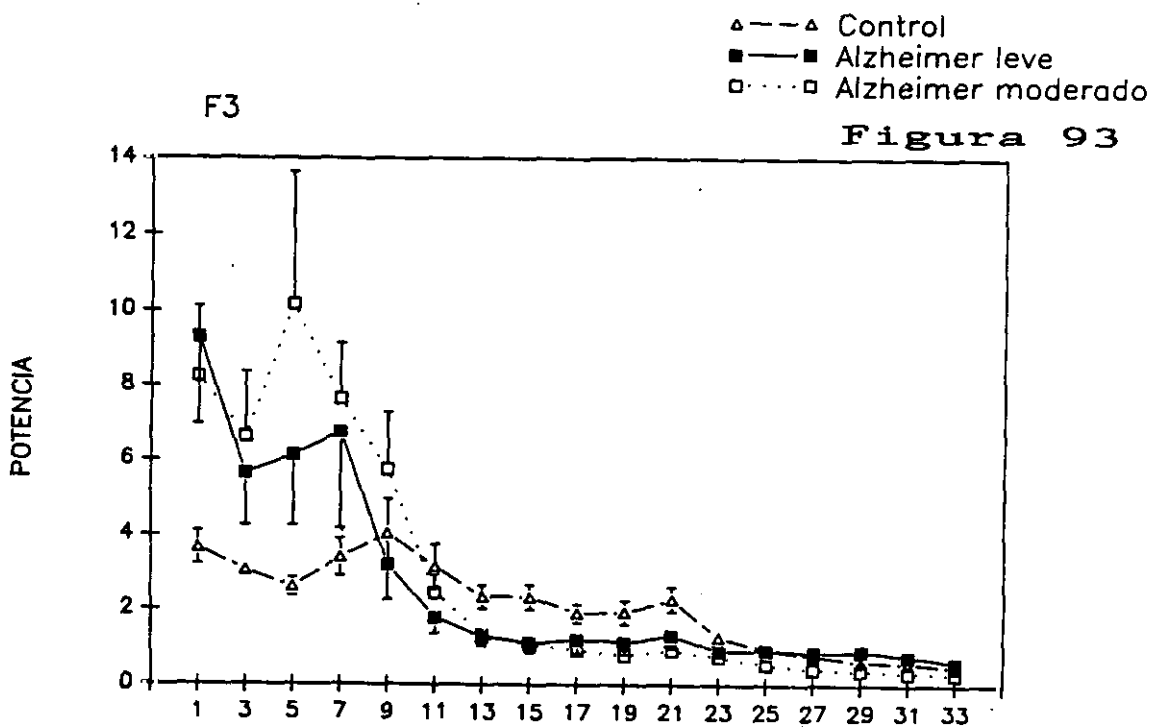


Figura 93. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F3. Segunda fase.

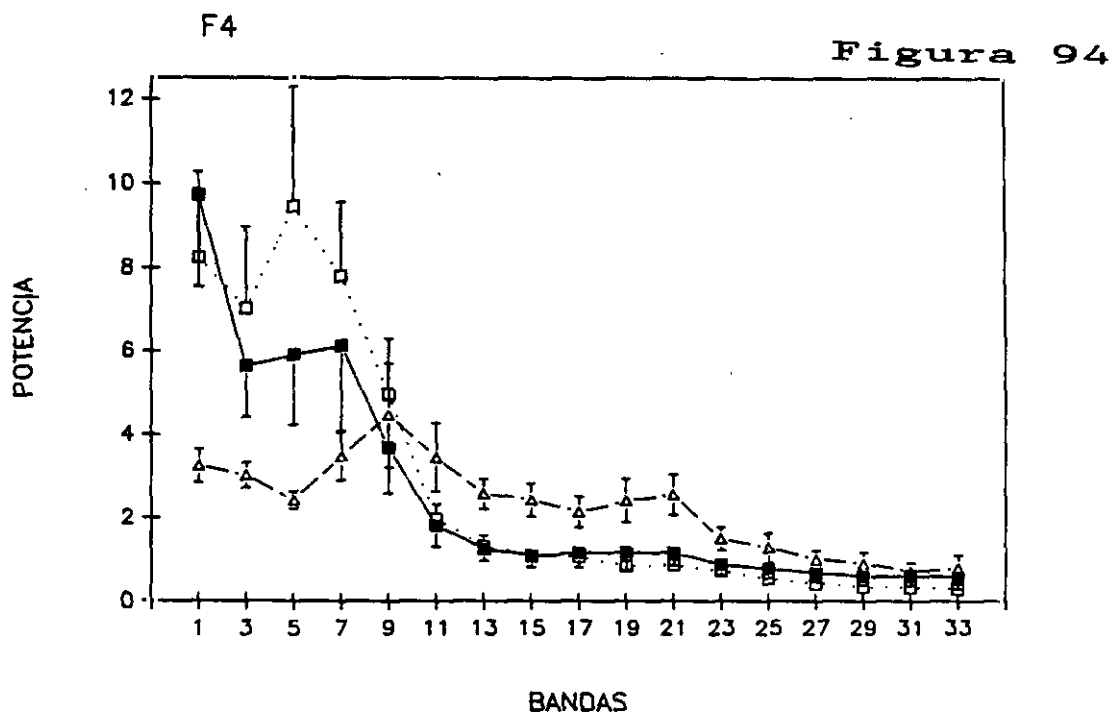


Figura 94. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F4. Segunda fase.

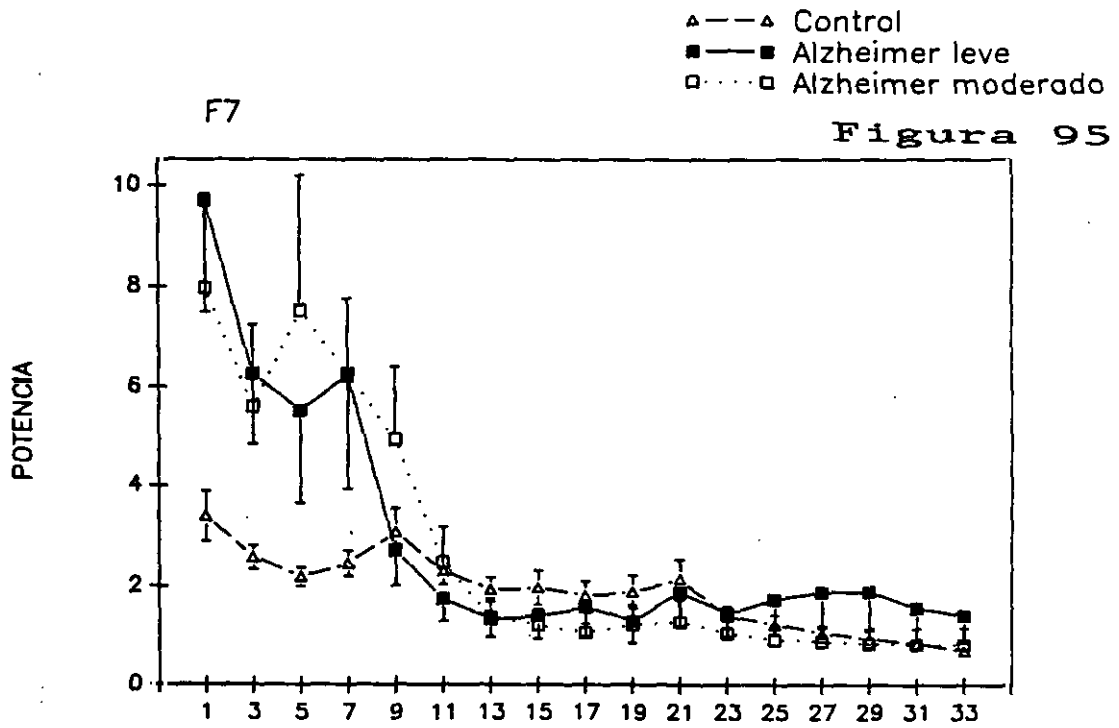


Figura 95. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F7. Segunda fase.

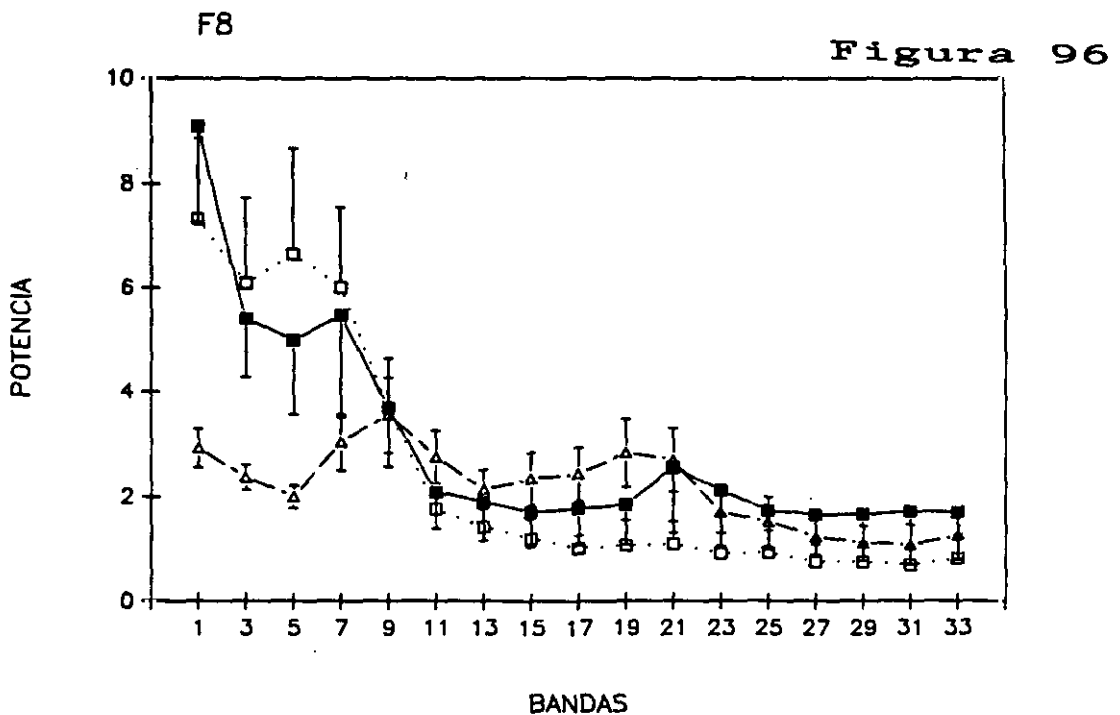


Figura 96. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo F8. Segunda fase.

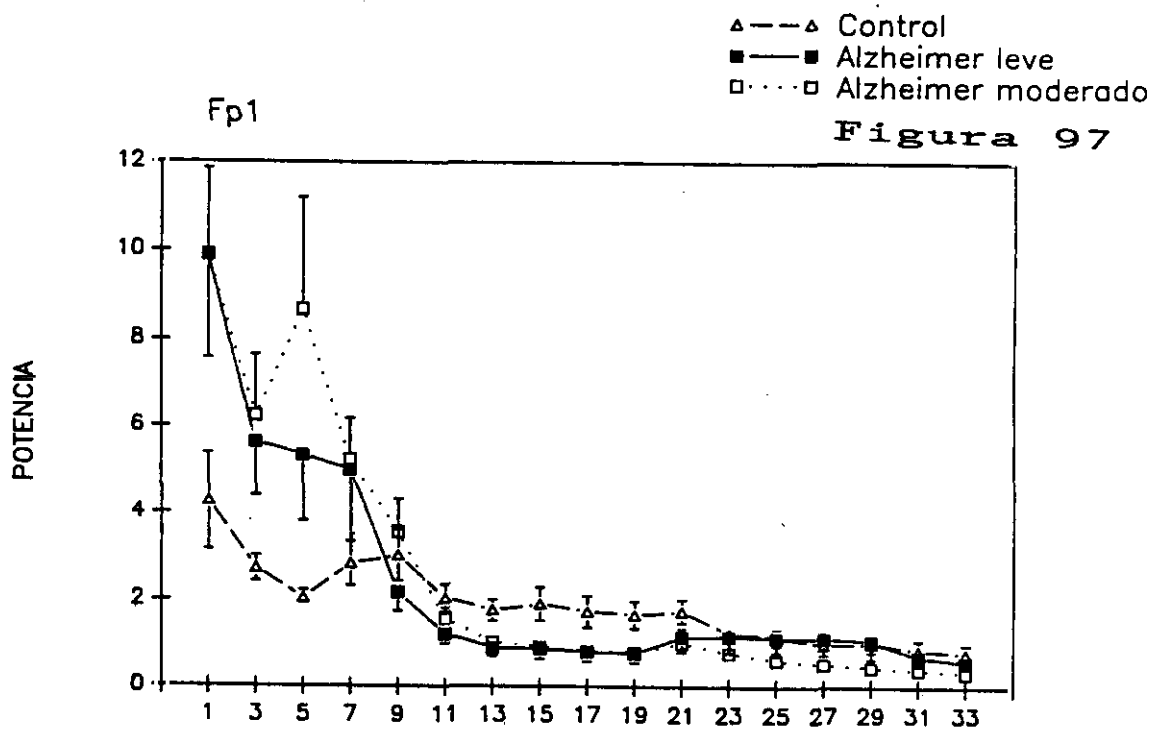


Figura 97. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo Fp1. Segunda fase.

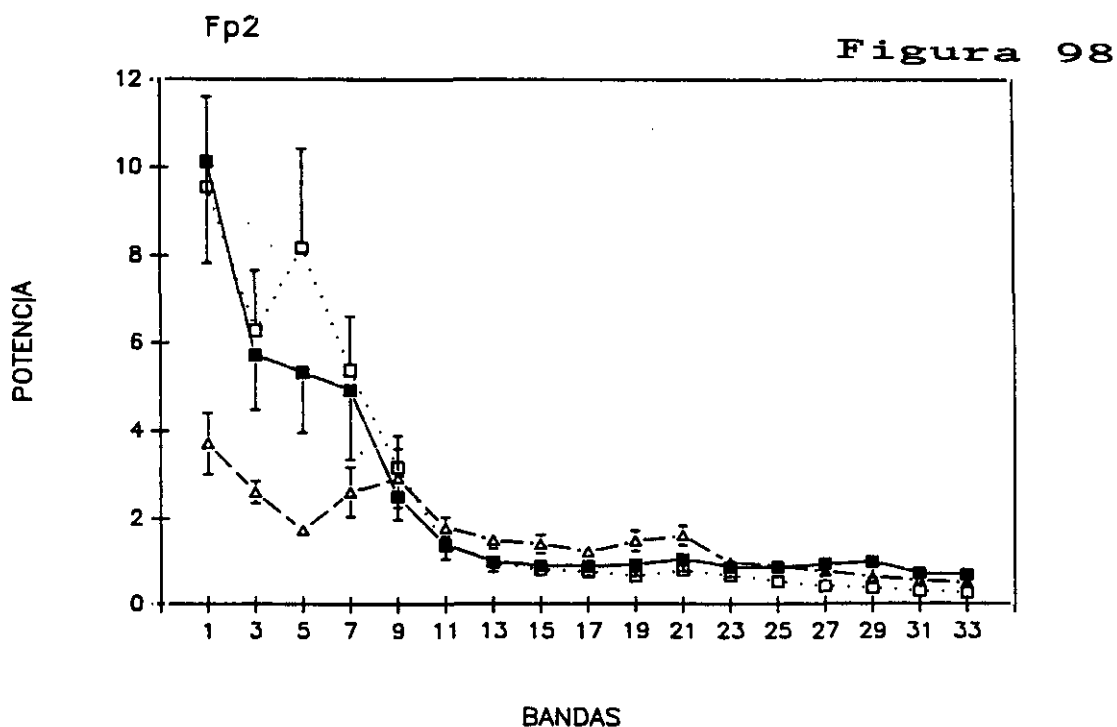


Figura 98. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de las bandas 1 a 33 Hz en el electrodo Fp2. Segunda fase.

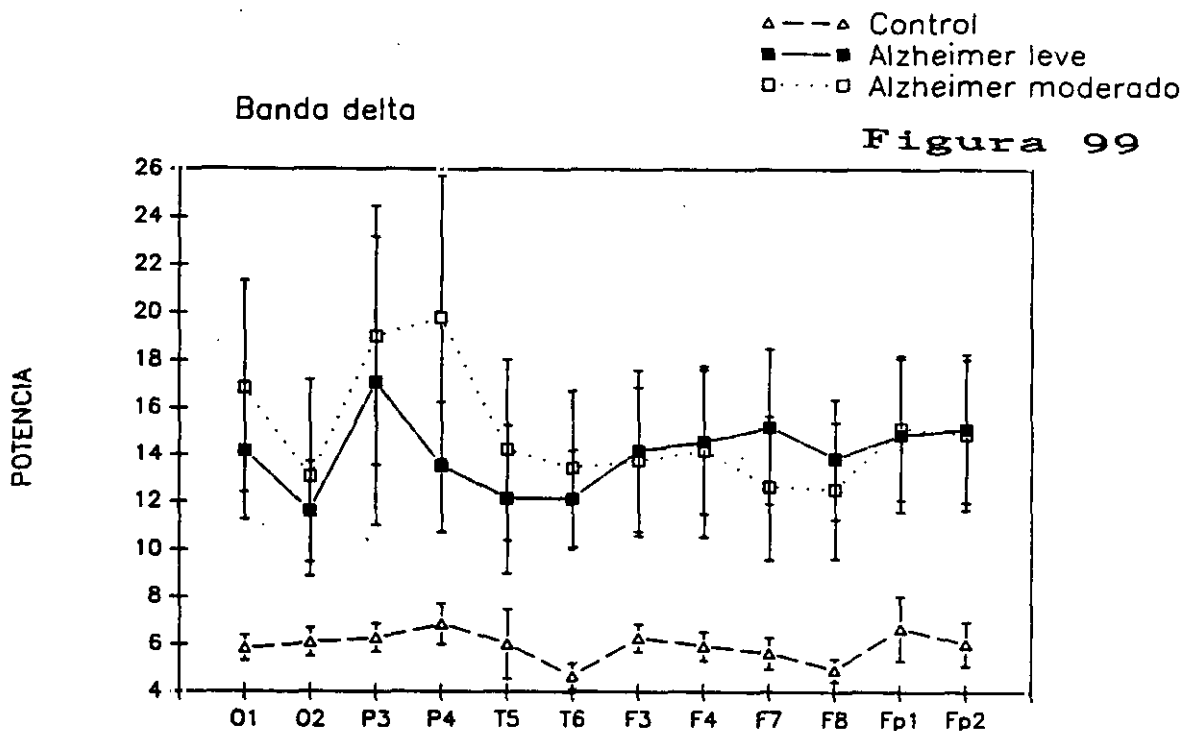


Figura 99. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda delta en los 12 electrodos. Segunda fase.

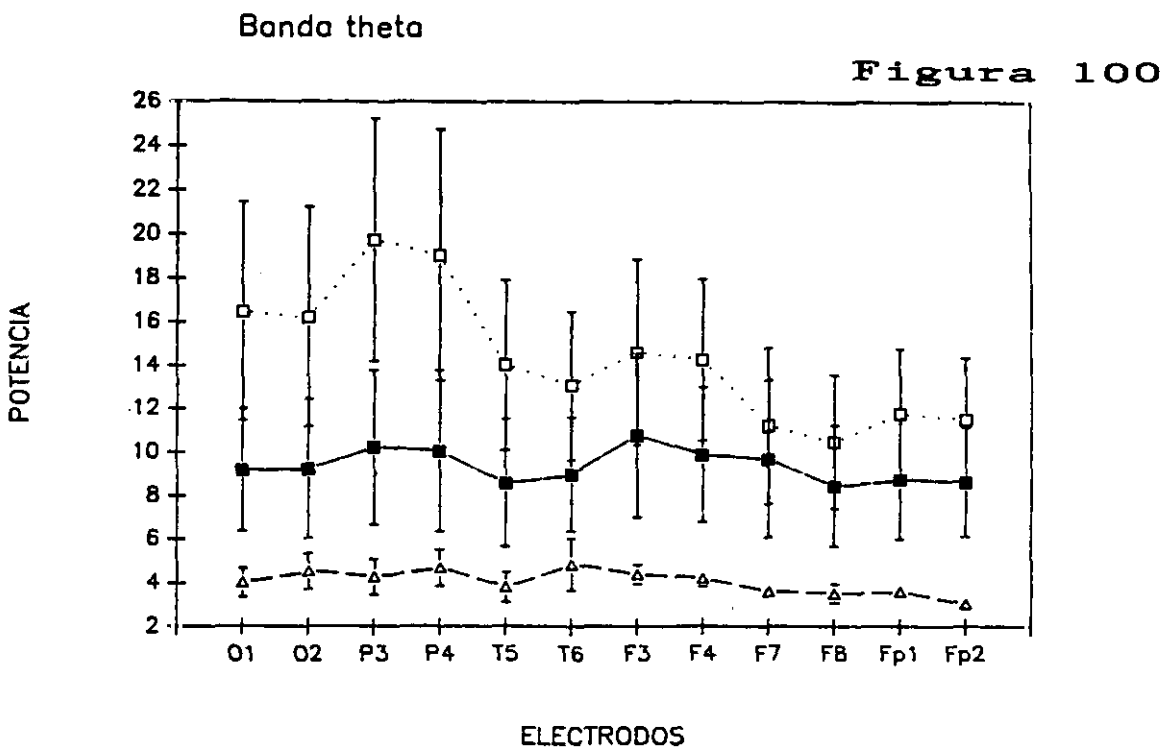


Figura 100. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda theta en los 12 electrodos. Segunda fase.

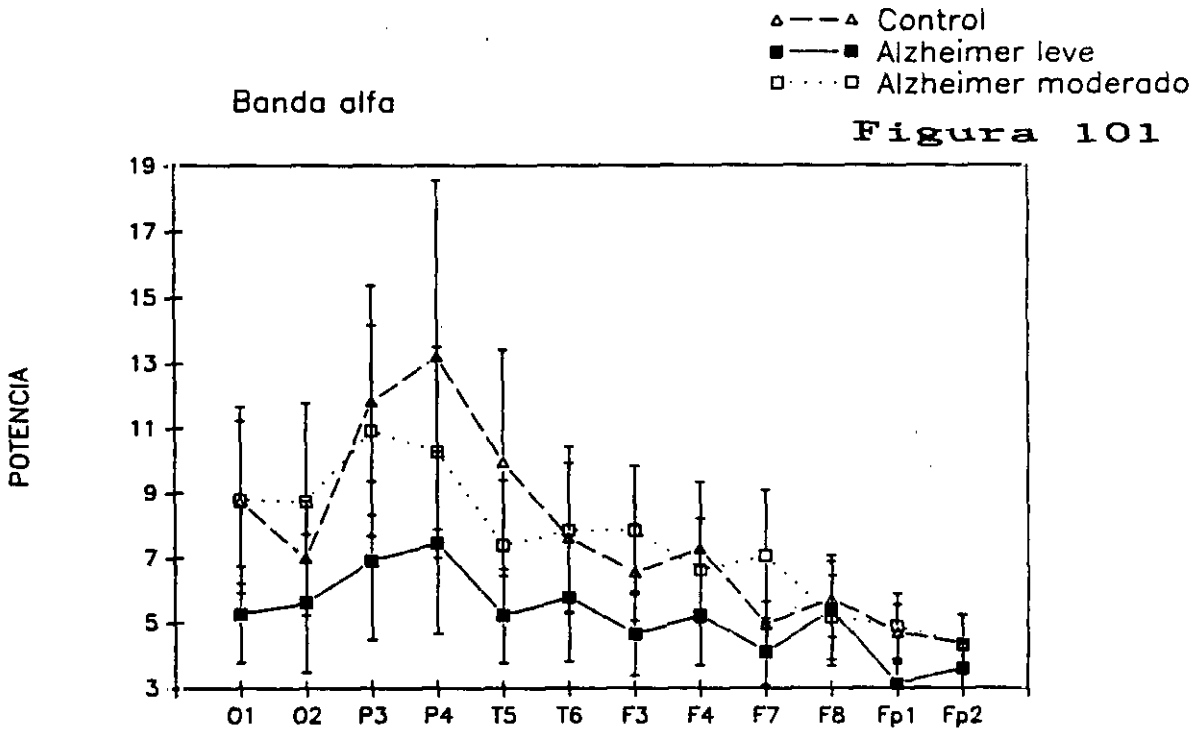


Figura 101. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda alfa en los 12 electrodos. Segunda fase.

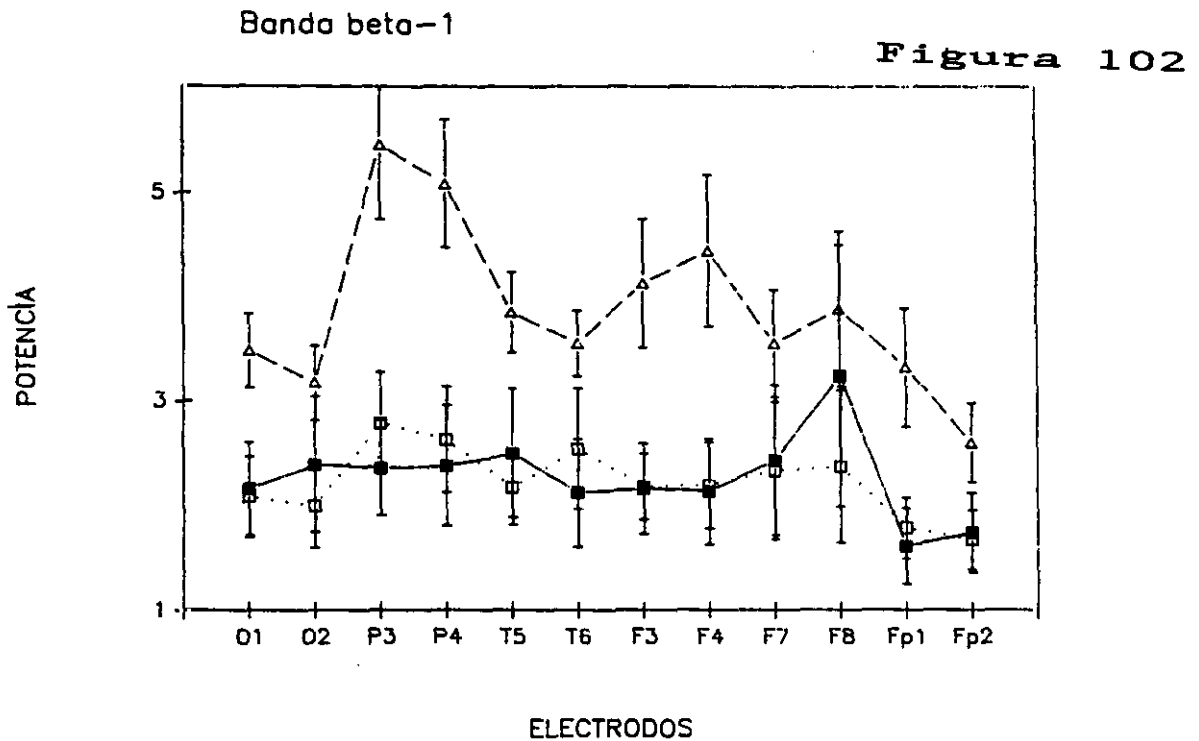


Figura 102. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda beta1 en los 12 electrodos. Segunda fase.



que no diferirían entre sí. Las diferencias serían más acusadas, alcanzando probablemente la significación estadística, en los electrodos parietales.

En la banda  $\beta 2$  (Figura 103) sólo se podría hablar de diferencias en el electródo F4, que presentaría mayor potencia en el grupo control frente a ambos grupos de sujetos. La banda total (Figura 104) muestra una tendencia a ser mayor en el grupo con EA moderado frente a los otros dos grupos, si bien es probable que no alcance la significación en ningún electrodo.

La relación  $\alpha/\theta$  (Figura 105) es marcadamente superior en el grupo control, de manera similar para todos los electrodos, frente a los otros dos grupos, que no difieren entre sí.

#### Frecuencias medias, movilidad y complejidad:

Las dos frecuencias medias y la movilidad (Figuras 106 a 108) presentan un patrón muy similar, esto es, el grupo control se muestra muy superior a los otros dos grupos, que no diferirían entre sí, y esto para todos los electrodos de forma muy similar. La complejidad (Figura 109) sería realmente similar en los tres grupos, si bien hay una tendencia a que los sujetos con EA leve presenten mayores valores que los sujetos con EA moderado, y que éstos a su vez presenten mayores valores que el grupo control.

#### Banda de 40 Hz:

En la banda de 40 Hz (Figura 110) no se puede hablar de diferencias entre los grupos.

### III- ANALISIS DE VARIANZA (Tabla 4)

Se observa que las diferencias entre el grupo de sujetos con EA y el grupo control son significativas para la potencia de las bandas 1-7 Hz,  $\delta$ ,  $\theta$  (en las que el grupo de sujetos con EA obtuvo mayores valores; véanse las gráficas del apartado II), 11-23 Hz,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ , la relación  $\alpha/\theta$ , las frecuencias medias y la movilidad (en las que el grupo control obtuvo mayores valores). Al no existir influencia

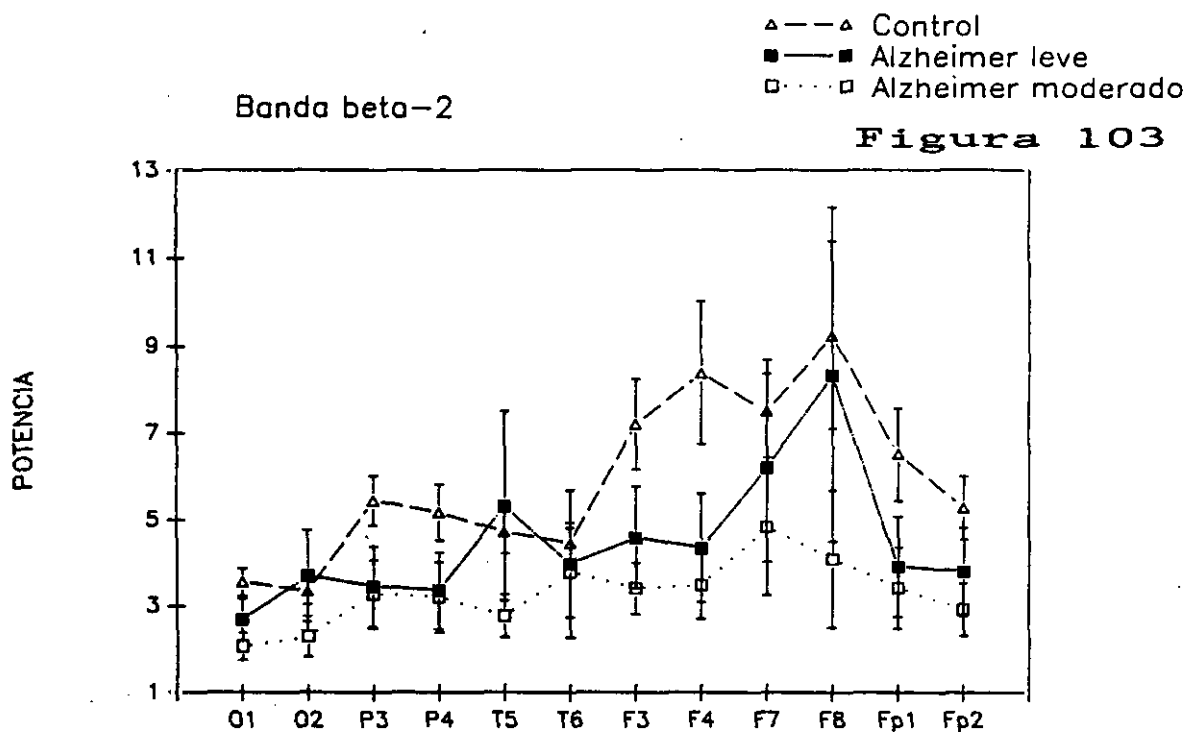


Figura 103. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda beta2 en los 12 electrodos. Segunda fase.

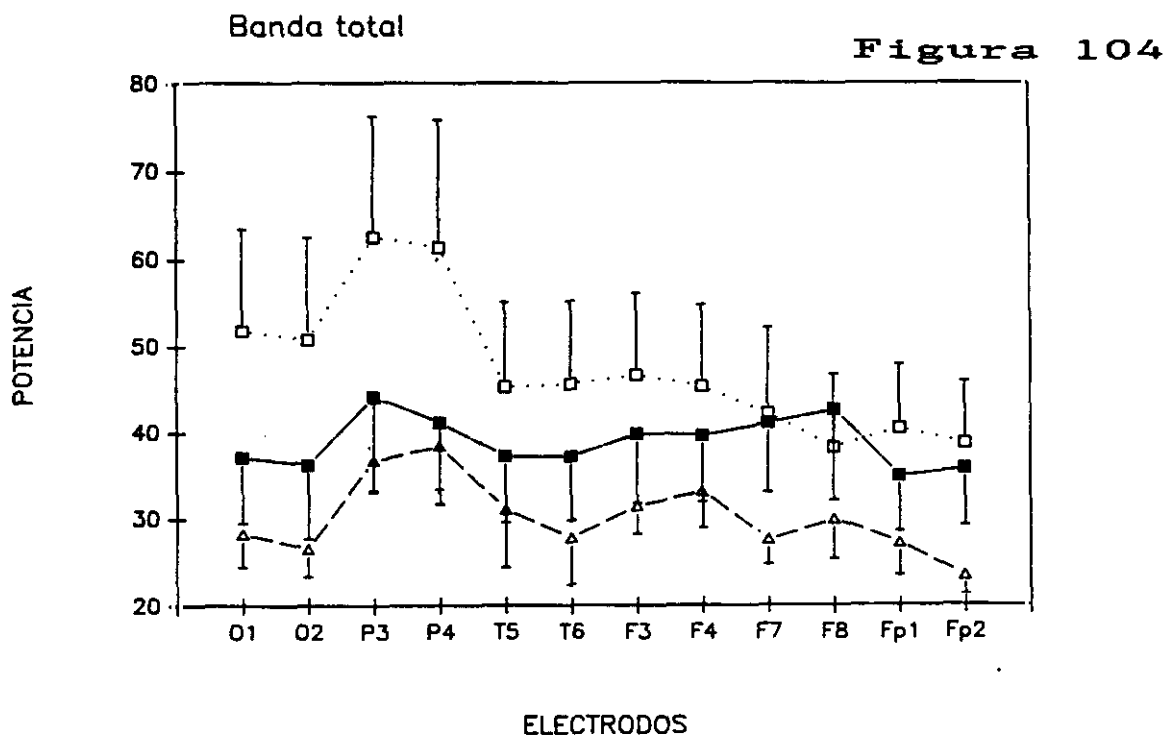


Figura 104. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda total en los 12 electrodos. Segunda fase.

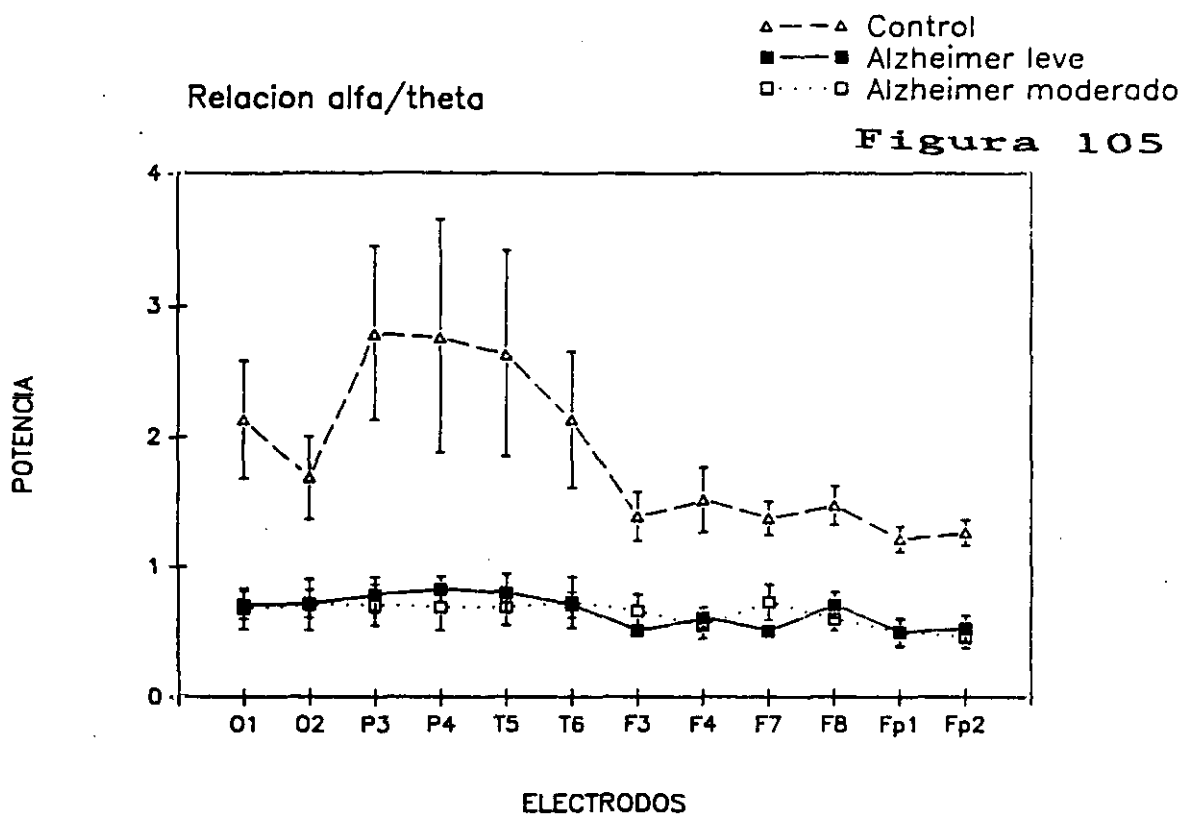


Figura 105. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la relación alfa/theta en los 12 electrodos. Segunda fase.

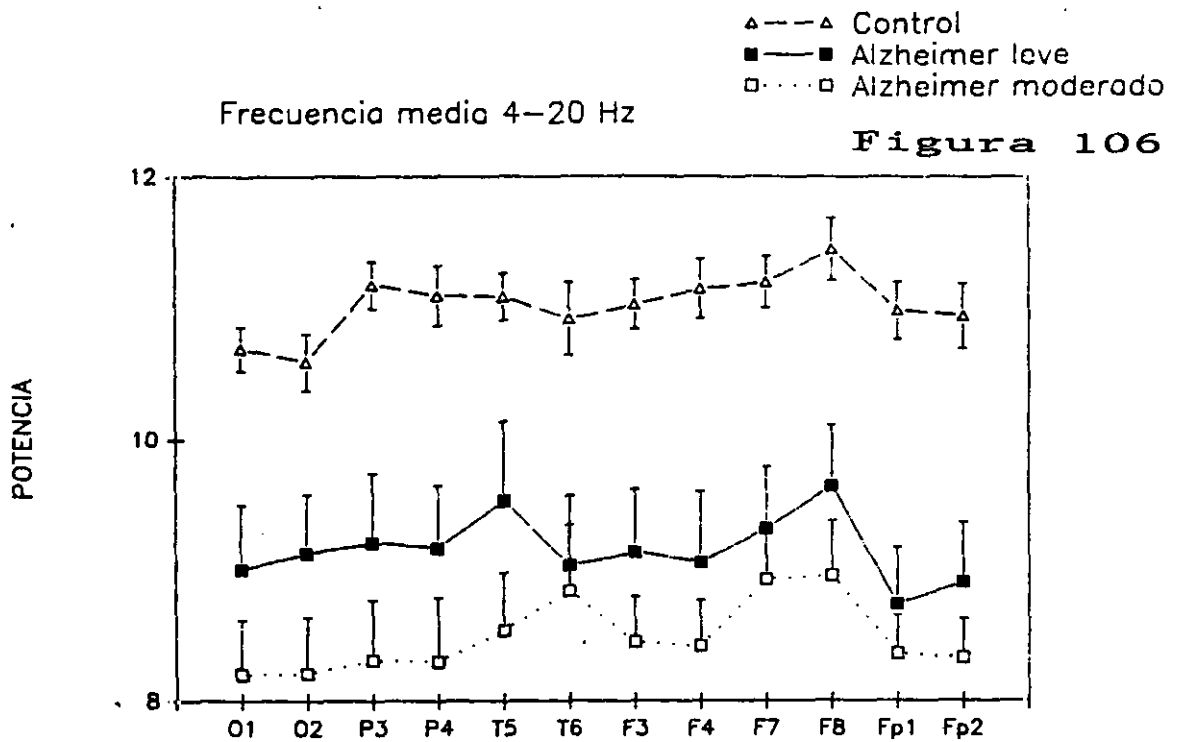


Figura 106. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Valores de la frecuencia media de la banda 4-20 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

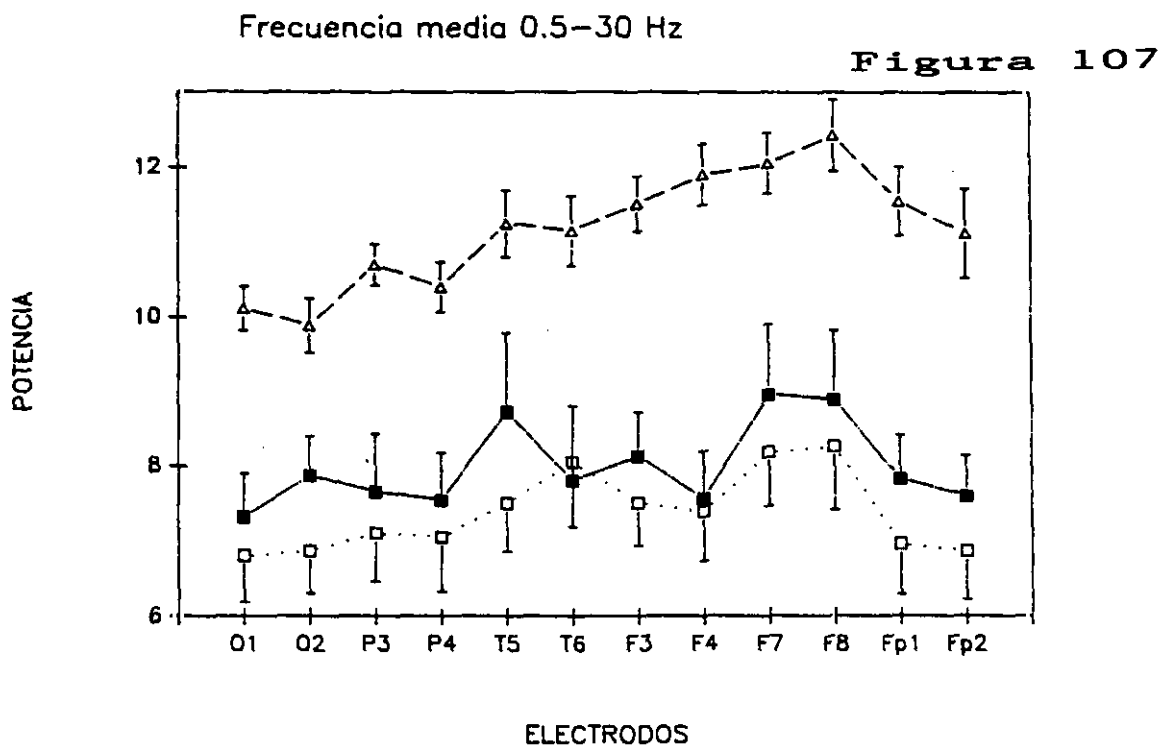
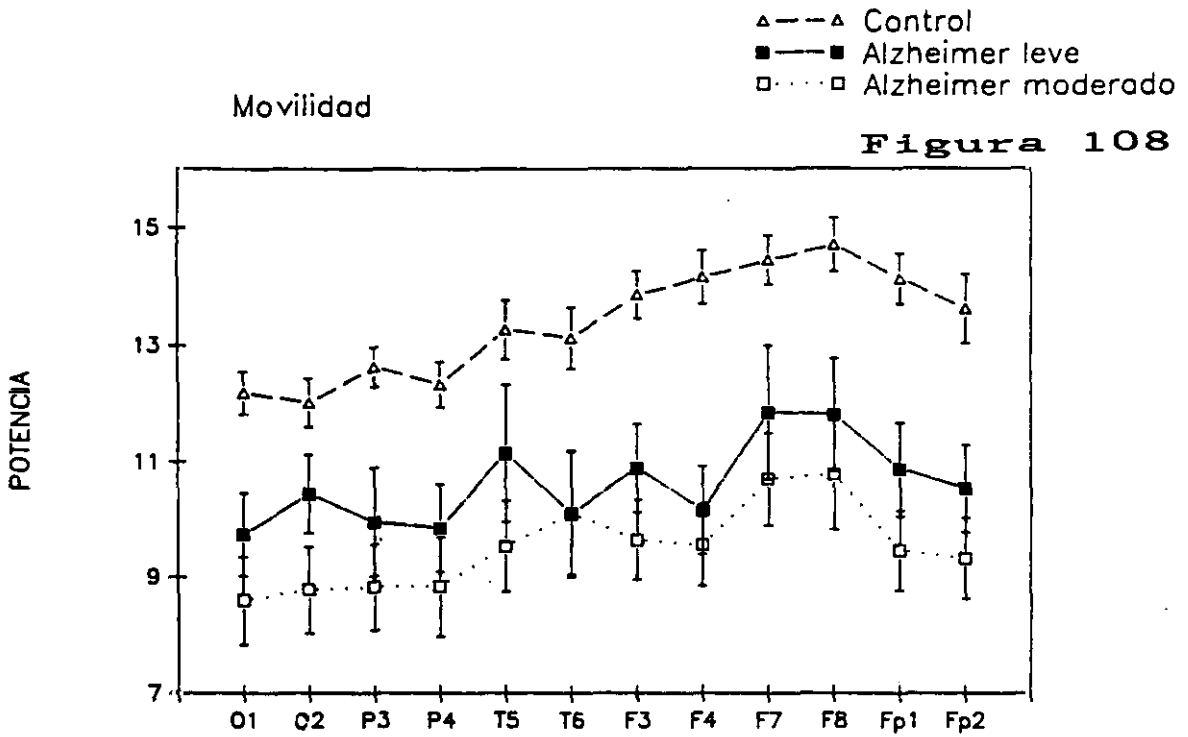
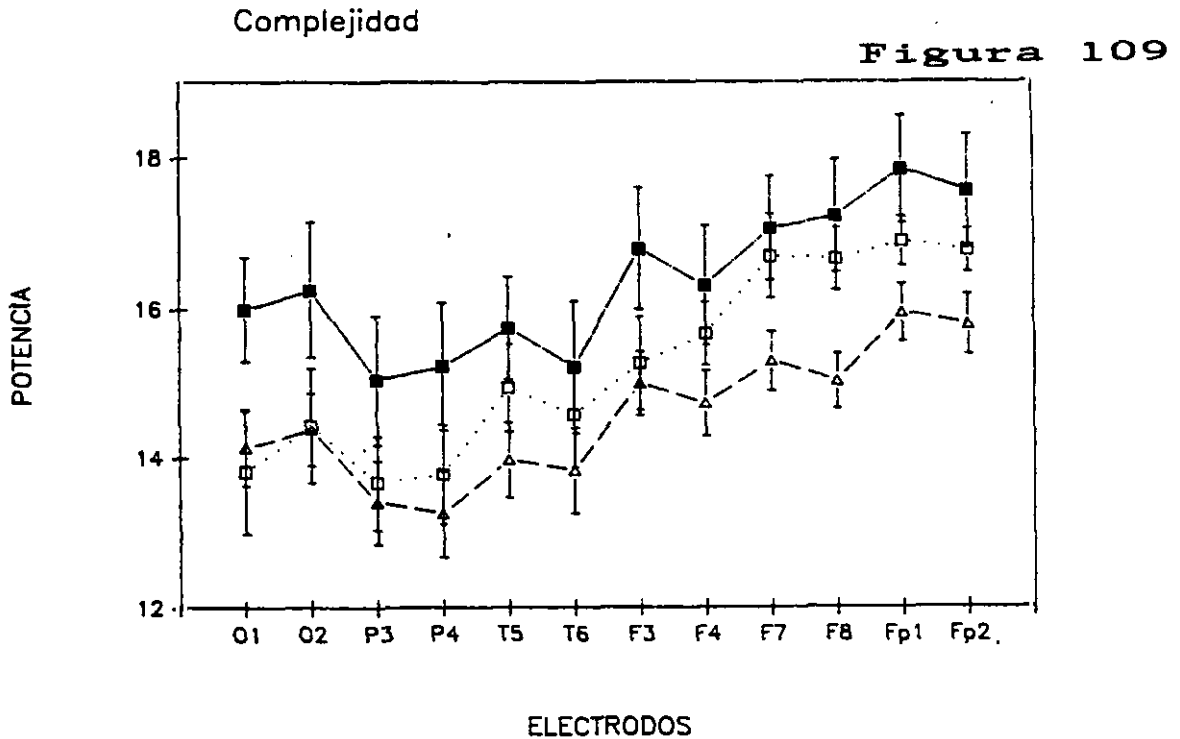


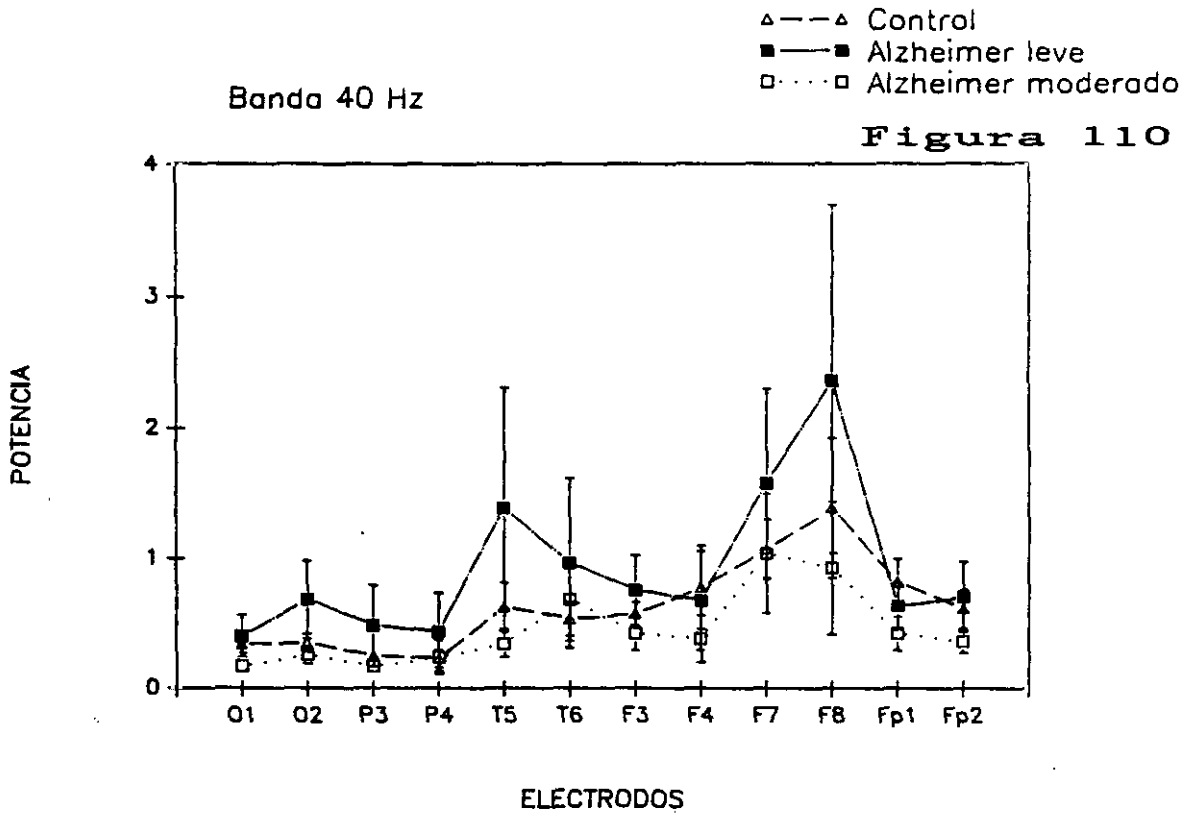
Figura 107. Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Valores de la frecuencia media de la banda 0.5-30 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 108.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Valores de la movilidad en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 109.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Valores de la complejidad en los 12 electrodos. Segunda fase.



**Figura 110.** Gráfica comparativa entre el grupo con EA leve, el grupo con EA moderada y el grupo control. Potencia de la banda de 40 Hz en los 12 electrodos. Segunda fase.

Tabla 4

ANOVA 2 FACTORES (GRUPO x ELECTRODO)

	FACTORES		
	Grupo	Electrodo	Interacción
1 Hz	p<0.0001	p<0.05	n.s.
3 Hz	p<0.005	p<0.01	n.s.
5 Hz	p<0.0005	p<0.05	n.s.
7 Hz	p<0.05	p<0.05	n.s.
9 Hz	n.s.	p<0.001	n.s.
11 Hz	p<0.05	p<0.0000	n.s.
13 Hz	p<0.005	p<0.005	n.s.
15 Hz	p<0.005	p<0.05	n.s.
17 Hz	p<0.005	p<0.05	n.s.
19 Hz	p<0.005	p<0.01	n.s.
21 Hz	p<0.01	p<0.005	n.s.
23 Hz	p<0.05	p<0.005	n.s.
25 Hz	n.s.	p<0.01	n.s.
27 Hz	n.s.	p<0.005	n.s.
29 Hz	n.s.	p<0.05	n.s.
31 Hz	n.s.	p<0.01	n.s.
33 Hz	n.s.	p<0.01	n.s.
DELTA	p<0.0005	p<0.01	n.s.
THETA	p<0.001	p<0.05	n.s.
ALFA	n.s.	p<0.0001	n.s.
BETA-1	p<0.005	p<0.005	n.s.
BETA-2	p<0.01	p<0.005	n.s.
TOTAL	n.s.	p<0.01	n.s.
AL/THE	p<0.0000	p<0.005	n.s.
FM 0.5-30	p<0.0000	p<0.001	n.s.
FM 4-20	p<0.0000	p<0.05	n.s.
MOVILIDAD	p<0.0000	p<0.0005	n.s.
COMPLEJ.	n.s.	p<0.0000	n.s.
40 Hz	n.s.	p<0.01	n.s.

significativa de la interacción, se puede deducir que las diferencias encontradas entre los grupos son similares para todos los electrodos. Esto puede resultar paradójico a la vista de los mapas de actividad eléctrica cerebral (apartado I) y de las gráficas comparativas (apartado II), ya que en algunos casos parece darse una interacción. La explicación estaría en que ahora se está trabajando con datos normalizados mediante el logaritmo de las puntuaciones.

El factor electrodo arrojó resultados significativos en todos los cálculos.

#### IV- CORRELACIONES ENTRE VARIABLES COGNITIVO-CONDUCTUALES Y VARIABLES ELECTROENCEFALOGRAFICAS (Tablas 5 a 31)

En las tablas 5 a 31 se exponen únicamente las correlaciones estadísticamente significativas en tablas independientes para cada variable cognitivo-conductual. Se sigue, además, una secuencia lógica consistente en presentar primero las correlaciones relativas a la potencia de las bandas 1-33 Hz (Tablas 5 a 15), seguidas de las relativas a la potencia de las bandas convencionales junto con la relación  $\alpha/\theta$  (Tablas 16 a 24) y, por último, las relativas a las frecuencias medias, la movilidad y la complejidad, junto con la potencia de la banda de 40 Hz (Tablas 25 a 31). En algunos casos no se alcanzó ninguna correlación estadísticamente significativa, razón por la cual algunas tablas no aparecen.

#### V- PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS (Tablas 32 a 34)

No se ha observado ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes, pero sí entre los dos grupos y el grupo control o entre uno de los grupos de pacientes y el grupo control. Por lo tanto, siendo rigurosos, no se ha encontrado una alteración electroencefalográfica gradual en función de la severidad de la demencia con esta prueba, por lo que las conclusiones de este tipo habrán de efectuarse en base a las correlaciones expuestas en el apartado anterior.

No obstante, los resultados aquí expuestos pueden ser reinterpretados a la vista de las gráficas comparativas entre los tres grupos del subapartado IIb. Básicamente, los resultados se asemejan enormemente a los ya expuestos en dicho subapartado, pero ahora se pueden matizar algunos puntos de interés.



Tabla 5

MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (TOTAL)

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2																	
	F7																	
	F8																	
	F3																	
	F4																	
	T5																	
	T6																	
	P3																	
	P4																	
	O1															*		*
	O2																	

Tabla 5. Correlaciones entre las puntuaciones en el test "Mini-Examen Cognoscitivo" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

Tabla 6

ORIENTACION ESPACIAL

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2																	
	F7																	
	F8																	
	F3																	
	F4																	
	T5																	
	T6																	
	P3																*	
	P4																	
	O1															*		
	O2																	

Tabla 6. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Orientación Espacial" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

- \* = p<0.05
- \*\* = p<0.01
- \*\*\* = p<0.005
- \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 7

CONCENTRACION Y CALCULO

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1								**	**				*	*			
	Fp2																	
	F7	-.*																
	F8																	
	F3								*		*			*				
	F4																	
	T5																	
	T6									*								
	P3																	
	P4																	
	O1																	
	O2																	

Tabla 7. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Concentración y Cálculo" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

Tabla 8

LENGUAJE Y CONSTRUCCION

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2																	
	F7																	
	F8										*							
	F3																	
	F4																	
	T5																	
	T6																	
	P3																	
	P4																	
	O1																	
	O2														*			

Tabla 8. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Lenguaje y Construcción" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 9

ESCALA DE BLESSED Y COLS. (TOTAL)

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2											-*			-*			
	F7																	
	F8																	
	F3																	
	F4																	
	T5											-*	-*	-*	-*	-*	-*	
	T6																	
	P3																	
	P4											-*	-*		-*			-*
	O1									-*	-*	-*						
	O2									-*	-**	-*						

Tabla 9. Correlaciones entre las puntuaciones en la escala de Demencia de Blessed y cols. y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

Tabla 10

CAMBIOS EN LA EJECUCION DE ACTIVIDADES COTIDIANAS

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1											-*	-**	-*	-*	-*	-**	-*
	Fp2					-*						-*						
	F7																	
	F8										-*	-*						
	F3																	
	F4																	
	T5											-*	-*			-*		-*
	T6	-*				-*												
	P3																	
	P4					-*												
	O1								-*		-*							
	O2					-*		-*	-*	-*	-*	-*						

Tabla 10. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Cambios en la Ejecución de Actividades Cotidianas" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 11

CAMBIOS DE HABITOS: COMER

		Bandas de frecuencia																	
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	
Electrodos	Fp1					*					*	***	***	**	*	*	*	*	
	Fp2					*				**	*	*	*	**	***	*	*	*	
	F7					*	*	**	*	**	*	***	***	***	***	***	***	*	
	F8					*		*	*		**	*	*	*	*				
	F3					*		*	**	***	***		***	***	***	***	***	*	
	F4					*		**			*	***	*	*	*	*	*	*	
	T5					*		*	*	*	*		*	***	***	***	***	*	
	T6							*				*	*	**	*	*	*	*	
	P3								*						*	*	*	*	
	P4													*				*	
	O1					*		**	*		***	*	*	*	*	*	*	*	*
	O2							**	*	*	**	*	*	*	*	*	*	*	*

Tabla 11. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Comer" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

Tabla 12

CAMBIOS DE HABITOS: VESTIR

		Bandas de frecuencia																	
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	
Electrodos	Fp1																		
	Fp2																		
	F7																		
	F8											*	*	*	*				
	F3																		
	F4																		
	T5												*	*	*	*			
	T6										*	*		*	*		*	*	
	P3																		
	P4																	*	
	O1								*		*	**	*	*	*	*	*	*	*
	O2								*	**								*	*

Tabla 12. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Vestir" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 13

CAMBIOS DE HABITOS: ESFINTERES

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2	*																
	F7	*																
	F8	*																
	F3																	
	F4																	
	T5	*											-.*			-.*		
	T6																	
	P3																	
	P4	*																
	O1	*	*															
	O2	*																

Tabla 13. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Esffnteres" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

Tabla 14

CAMBIOS DE PERSONALIDAD, INTERESES Y CONDUCTA

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2											-.*	-.*					
	F7																	
	F8																	
	F3																	
	F4																	
	T5												-.*		-.*		-.*	
	T6								-.*			-.*						
	P3																	
	P4											-.*	-.*					-.*
	O1								-.*									
	O2								-.*									

Tabla 14. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Cambios de Personalidad, Intereses y Conducta" y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 15

LISTA DE PALABRAS

		Bandas de frecuencia																
		1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33
Electrodos	Fp1																	
	Fp2																	
	F7																	
	F8																	
	F3																	
	F4																	
	T5																	
	T6																	
	P3			*														
	P4																	
	O1																	
	O2																	

Tabla 15. Correlaciones entre las puntuaciones en la prueba de memoria y la potencia obtenida en las bandas 1 a 33 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 16

ORIENTACION ESPACIAL

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							
T5							
T6							
P3							
P4							-.*
O1							
O2							

Tabla 16. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Orientación Espacial" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

Tabla 17

CONCENTRACION Y CALCULO

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1				*	*		
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							
T5							
T6							
P3							
P4							
O1							
O2							

Tabla 17. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Concentración y Cálculo" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 18

ESCALA DE BLESSED Y COLS. (TOTAL)

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							-.4
T5							
T6							-.22
P3							-.2
P4							-.22
O1							-.222
O2							-.222

Tabla 18. Correlaciones entre las puntuaciones en la escala de Blessed y cols. y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

Tabla 19

CAMBIOS EN LA EJECUCION DE ACTIVIDADES COTIDIANAS

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							
T5							
T6			-.*			-.*	-.*
P3							-.*
P4							-.222
O1							-.*
O2				-.*	-.*		-.22

Tabla 19. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Cambios en la Ejecución de Actividades Cotidianas" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)



Tabla 20

CAMBIOS DE HABITOS: COMER

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2					-.*		
F7				-.**	-.***	-.*	
F8			-.*	-.*	-.*		
F3				-.*	-.**		
F4							
T5			-.*		-.*		
T6						-.*	
P3							
P4							
O1				-.*	-.**		
O2					-.**		

Tabla 20. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Comer" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

Tabla 21

CAMBIOS DE HABITOS: VESTIR

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							
T5							
T6							
P3							
P4							
O1					-.**		-.*
O2							-.*

Tabla 21. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Vestir" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 22 .

CAMBIOS DE HABITOS: ESFINTERES

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2	*						
F7	*						
F8							
F3	*						
F4							
T5	*						
T6							
P3							
P4	*						
O1	*						
O2	*						

Tabla 22. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Esfínteres" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

Tabla 23

CAMBIOS DE PERSONALIDAD, INTERESES Y CONDUCTA

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							
T5					.*		
T6							-.*
P3							
P4							
O1							
O2							-.*

Tabla 23. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Cambios de Personalidad, Intereses y Conducta" y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 24

LISTA DE PALABRAS

	DELTA	THETA	ALFA	BETA-1	BETA-2	TOTAL	AL/THE
Fp1							
Fp2							
F7							
F8							
F3							
F4							*
T5							
T6							
P3		-.*					
P4							
O1							
O2							

Tabla 24. Correlaciones entre las puntuaciones en la prueba de memoria y la potencia obtenida en las bandas convencionales, la total y la relación alfa/theta.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 25

ORIENTACION ESPACIAL

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2					
F7					
F8					
F3					
F4					
T5					
T6					
P3					
P4		*			
O1					
O2					

Tabla 25. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Orientación Espacial" y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

Tabla 26

ESCALA DE BLESSED Y COLS. (TOTAL)

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2					
F7					
F8			-*		
F3					
F4					
T5		-*	-*	-*	-*
T6		-*			
P3					-*
P4	-*	-*	-*	-*	
O1		-*			
O2	-*	-**	-*		

Tabla 26. Correlaciones entre las puntuaciones en la escala de Blessed y cols. y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 27

CAMBIOS DE HABITOS: COMER

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2				.*	.*
F7				.*	.*
F8					
F3				.*	**
F4					
T5					**
T6					
P3					.*
P4				.*	
O1				.*	
O2				.*	.*

Tabla 27. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Comer" y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

Tabla 28

CAMBIOS DE HABITOS: VESTIR

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2					
F7					
F8	.*		.*		.*
F3					
F4					
T5			.*		
T6		.*			
P3					
P4					
O1	.*	.*	.*	.*	.*
O2	.*	.*	**		

Tabla 28. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Vestir" y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 29

CAMBIOS DE HABITOS: ESFINTERES

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2					
F7					
F8					
F3					
F4					
T5	.*		.*		
T6					
P3					.**
P4					
O1					
O2					

Tabla 29. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Esffinteres" y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

Tabla 30

CAMBIOS DE PERSONALIDAD, INTERESES Y CONDUCTA

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2				.*	
F7				.*	
F8	.*	.*	.*		
F3					
F4					
T5	.*	.*	.**	.*	.**
T6		.*			
P3			.*		
P4	.*	.*	.*		
O1					
O2	.*	.*	.*		

Tabla 30. Correlaciones entre las puntuaciones en el subtest "Cambios de Personalidad, Intereses y Conducta" y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 31

LISTA DE PALABRAS

	Fr. Med. 0.5-30	Fr. Med. 4-20	Movilidad	Complejid.	40 Hz
Fp1					
Fp2					
F7		*			
F8					
F3					
F4					
T5					
T6					
P3					
P4					
O1					
O2					

Tabla 31. Correlaciones entre las puntuaciones en la prueba de memoria y los valores obtenidos en las frecuencias medias, la movilidad, la complejidad y la banda de 40 Hz.

\* = p<0.05  
 \*\* = p<0.01  
 \*\*\* = p<0.005  
 \*\*\*\* = p<0.001

(Un signo - precediendo los asteriscos indica que la correlación es negativa)

Tabla 32

1 = ALZHEIMER MODERADO  
 2 = ALZHEIMER LEVE  
 3 = CONTROL

PRUEBA DE KRUSKAL — WALLIS

<u>ELECTRODO</u>	<u>BANDA (Hz)</u>	<u>P&lt;</u>	<u>DIFERENCIAS</u>
O1	1	0.001	1>3, 2>3
O1	5	0.005	1>3
O1	13	0.01	2<3
O2	1	0.001	1>3, 2>3
O2	5	0.01	1>3
P3	1	0.005	1>3, 2>3
P3	5	0.001	1>3
P3	13	0.005	1<3, 2<3
P3	15	0.005	2<3
P3	17	0.01	1<3, 2<3
P4	1	0.01	1>3
P4	5	0.005	1>3
P4	13	0.005	1<3, 2<3
P4	15	0.005	1<3, 2<3
T5	1	0.005	1>3, 2>3
T5	5	0.01	1>3
T6	1	0.0005	1>3, 2>3
T6	3	0.01	1>3
T6	5	0.005	1>3, 2>3
F3	1	0.005	1>3, 2>3
F3	5	0.005	1>3
F3	15	0.01	1<3, 2<3
F3	17	0.01	1<3, 2<3
F4	1	0.005	1>3, 2>3
F4	5	0.005	1>3
F4	13	0.01	2<3
F4	15	0.01	1<3, 2<3
F4	19	0.01	1<3, 2<3
F4	21	0.01	1<3
F7	1	0.005	1>3, 2>3
F7	5	0.01	1>3, 2>3
F8	1	0.005	1>3, 2>3
F8	3	0.01	2>3
F8	5	0.01	1>3
F8	19	0.01	1<3
Fp1	1	0.001	1>3, 2>3
Fp1	3	0.01	1>3, 2>3
Fp1	5	0.001	1>3, 2>3
Fp1	15	0.01	2<3
Fp1	21	0.01	1<3
Fp2	1	0.001	1>3, 2>3
Fp2	3	0.01	1>3, 2>3
Fp2	5	0.0001	1>3, 2>3



Tabla 33

1 = ALZHEIMER MODERADO  
 2 = ALZHEIMER LEVE  
 3 = CONTROL

PRUEBA DE KRUSKAL—WALLIS

<u>ELECTRODO</u>	<u>PARAMETRO</u>	<u>P&lt;</u>	<u>DIFERENCIAS</u>
O1	DELTA	0.005	1>3, 2>3
O1	THETA	0.005	1>3
O2	DELTA	0.01	1>3, 2>3
O2	THETA	0.01	1>3
P3	DELTA	0.01	1>3, 2>3
P3	THETA	0.001	1>3
P3	BETA-1	0.01	2<3
P4	DELTA	0.01	1>3
P4	THETA	0.01	1>3
P4	BETA-1	0.005	2<3
T5	DELTA	0.01	1>3, 2>3
T5	THETA	0.01	1>3
T6	DELTA	0.001	1>3, 2>3
F3	DELTA	0.01	1>3, 2>3
F3	THETA	0.01	1>3
F4	DELTA	0.005	1>3, 2>3
F4	THETA	0.01	1>3
F4	BETA-2	0.01	1<3
F7	DELTA	0.01	2>3
F7	THETA	0.01	1>3, 2>3
F8	DELTA	0.005	1>3, 2>3
Fp1	DELTA	0.005	1>3, 2>3
Fp1	THETA	0.005	1>3, 2>3
Fp2	DELTA	0.005	1>3, 2>3
Fp2	THETA	0.001	1>3, 2>3
O1	AL/THE	0.0001	1<3, 2<3
O2	AL/THE	0.005	1<3, 2<3
P3	AL/THE	0.0001	1<3, 2<3
P4	AL/THE	0.0001	1<3, 2<3
T5	AL/THE	0.0000	1<3, 2<3
T6	AL/THE	0.001	1<3, 2<3
F3	AL/THE	0.0005	1<3, 2<3
F4	AL/THE	0.0001	1<3, 2<3
F7	AL/THE	0.0001	1<3, 2<3
F8	AL/THE	0.0000	1<3, 2<3
Fp1	AL/THE	0.0000	1<3, 2<3
Fp2	AL/THE	0.0000	1<3, 2<3

Tabla 34

1 = ALZHEIMER MODERADO  
 2 = ALZHEIMER LEVE  
 3 = CONTROL

PRUEBA DE KRUSKAL—WALLIS

ELECTRODO	PARAMETRO	P<	DIFERENCIAS
O1	FM 0.5-30	0.0000	1<3, 2<3
O1	FM 4-20	0.0001	1<3, 2<3
O1	MOVILIDAD	0.0005	1<3, 2<3
O2	FM 0.5-30	0.0005	1<3, 2<3
O2	FM 4-20	0.0001	1<3, 2<3
O2	MOVILIDAD	0.005	1<3
P3	FM 0.5-30	0.0001	1<3, 2<3
P3	FM 4-20	0.0000	1<3, 2<3
P3	MOVILIDAD	0.0005	1<3, 2<3
P4	FM 0.5-30	0.0002	1<3, 2<3
P4	FM 4-20	0.0001	1<3, 2<3
P4	MOVILIDAD	0.001	1<3, 2<3
T5	FM 0.5-30	0.0005	1<3, 2<3
T5	FM 4-20	0.0005	1<3
T5	MOVILIDAD	0.005	1<3
T6	FM 0.5-30	0.005	1<3, 2<3
T6	FM 4-20	0.005	1<3, 2<3
T6	MOVILIDAD	0.01	1<3, 2<3
F3	FM 0.5-30	0.0000	1<3, 2<3
F3	FM 4-20	0.0000	1<3, 2<3
F3	MOVILIDAD	0.0001	1<3, 2<3
F4	FM 0.5-30	0.0000	1<3, 2<3
F4	FM 4-20	0.0000	1<3, 2<3
F4	MOVILIDAD	0.0000	1<3, 2<3
F7	FM 0.5-30	0.0005	1<3, 2<3
F7	FM 4-20	0.0001	1<3, 2<3
F7	MOVILIDAD	0.005	1<3
F8	FM 0.5-30	0.0005	1<3, 2<3
F8	FM 4-20	0.0005	1<3, 2<3
F8	MOVILIDAD	0.005	1<3, 2<3
Fp1	FM 0.5-30	0.0001	1<3, 2<3
Fp1	FM 4-20	0.0000	1<3, 2<3
Fp1	MOVILIDAD	0.0005	1<3, 2<3
Fp2	FM 0.5-30	0.0001	1<3, 2<3
Fp2	FM 4-20	0.0000	1<3, 2<3
Fp2	MOVILIDAD	0.0005	1<3, 2<3

Así, en la banda 5 Hz, con la excepción de los electrodos F7, Fp1 y Fp2, las diferencias significativas sólo se dieron al comparar el grupo de sujetos con EA moderada con el grupo control, mientras que el grupo de sujetos con EA leve no difería significativamente de ninguno de los otros grupos, por lo que tampoco se puede decir que sea semejante estadísticamente a uno u otro grupo. Es decir, y a la vista de la gráfica de la figura 72, se podría inferir que existe un aumento de la potencia de esta banda en regiones post-centrales y parte de las frontales a medida que aumenta la severidad de la demencia.

Algo similar ocurre en la banda  $\theta$ . Aplicando el mismo razonamiento se puede hablar de que la potencia de esta banda aumenta en regiones parietales y occipitales bilaterales y temporales del lado izquierdo a medida que aumenta la severidad de la demencia (véase la figura 100). Muy probablemente aquí se esté midiendo el mismo fenómeno que para la banda 5 HZ, pues ésta se halla incluida en  $\theta$ . (Considérese también el hecho de que tanto  $\theta$  como 5 Hz correlacionan negativamente con la capacidad de memoria en zona parietal izquierda).

## VI- ANALISIS FACTORIAL (Figuras 111 a 116)

En los tres análisis factoriales se seleccionaron los 8 primeros factores de cada uno, ya que explicaban el 88.39 % en el análisis efectuado con todos los sujetos, el 95.33 % en el efectuado sólo con los sujetos con EA y el 91.23 % en el realizado con el grupo control.

La ordenación de los factores se ha hecho yendo del que más al que menos varianza explicaba.

### Via-FACTORES DEL GRUPO TOTAL DE SUJETOS

Habría un primer factor (mapa superior izquierdo de la figura 111) que podría denominarse "ondas lentas difusas", por comprender las bandas 1 a 7 Hz, es decir, lo que convencionalmente son las bandas  $\delta$  y  $\theta$ , y abarcar todos los electrodos.

El siguiente factor (mapa superior derecho de la figura 111), que podría denominarse "ondas intermedias semi-difusas", comprendería la actividad de las bandas 13 a 19 Hz, algunas veces 11 ó 21 Hz y, en un electrodo, 23 Hz. Estas frecuencias encuadran en las convencionalmente llamadas bandas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y parecen tener mayores pesos en el hemisferio izquierdo que en el derecho, y más en regiones frontopolares, fronto-centrales y parietales que en el resto.

Otro factor (mapa inferior izquierdo de la figura 111) incluye las bandas de frecuencias más rápidas, principalmente de 21 a 33 Hz, a veces incluyendo actividad menos rápida. Su localización es fundamentalmente parieto-temporal bilateral, secundariamente abarca las regiones occipitales y frontales laterales, especialmente la del lado derecho, que presenta gran cantidad de pesos en bandas más lentas (desde 13 Hz). Podría denominarse como "ondas rápidas parieto-temporales".

El cuarto factor (mapa inferior derecho de la figura 111) se podría denominar " $\alpha$  difusa", pues se da en todos los electrodos y comprende las frecuencias 9 y 11 Hz, y algunas veces 7 Hz.

En el siguiente factor (mapa superior izquierdo de la figura 112) se da la curiosa circunstancia de que aparece únicamente en los dos electrodos occipitales y en el frontopolar derecho. Abarcaría fundamentalmente las bandas 21 a 33 Hz y se podría describir como "ondas rápidas occipitales bilaterales y frontopolares derechas".

Otro factor (mapa superior derecho de la figura 112) sería el compuesto por "ondas rápidas frontales del lado izquierdo", que abarcaría las ondas 23 a 33 Hz en dichas zonas.

El siguiente factor (mapa inferior izquierdo de la figura 112) sería similar al anterior pero en el lado derecho, aunque no incluiría el electrodo frontopolar. Sería "ondas rápidas frontales del lado derecho".

El último factor (mapa inferior derecho de la figura 112) sería "banda de 7 Hz en regiones post-centrales", pues abarca actividad de esta banda en zonas parieto-temporales y occipitales.

#### VIIb-FACTORES DEL GRUPO DE SUJETOS CON EA

ANALISIS FACTORIAL. GRUPO TOTAL

Bandas

1	3	5	7	9
11	13	15	17	19
21	23	25	27	29
31	33	Hz		



Peso > 0.5 < 0.6



Peso > 0.6 < 0.7



Peso > 0.7 < 0.8



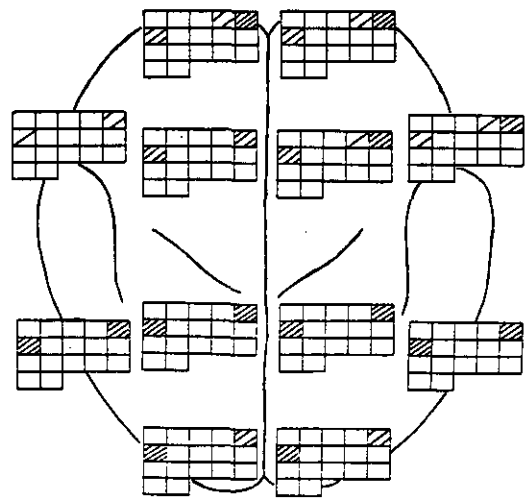
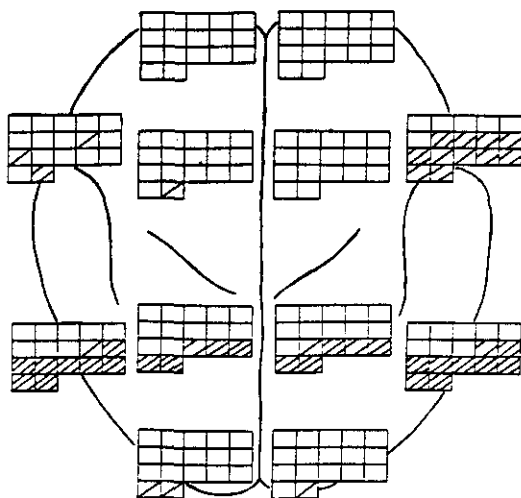
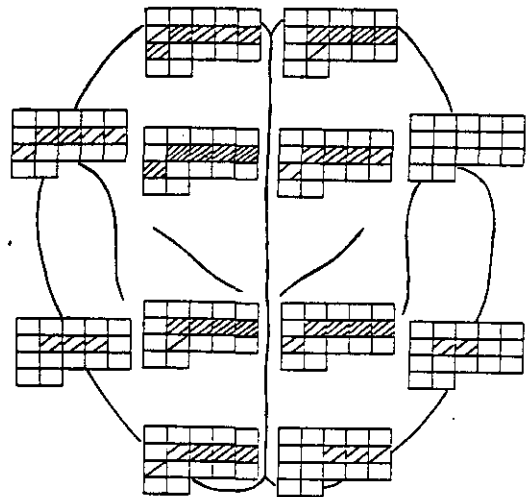
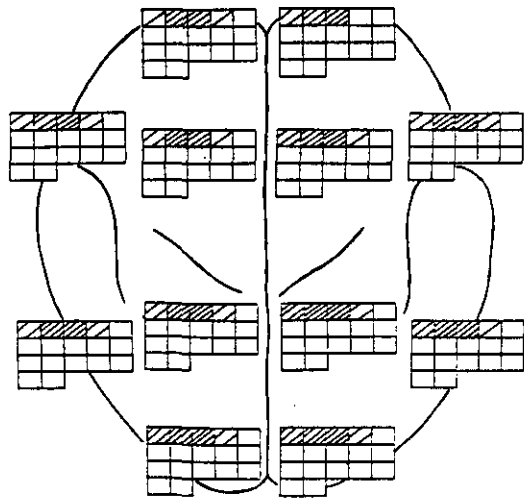
Peso > 0.8 < 0.9



Peso > 0.9

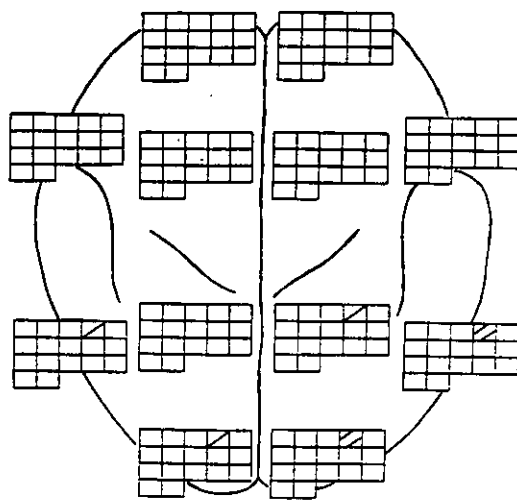
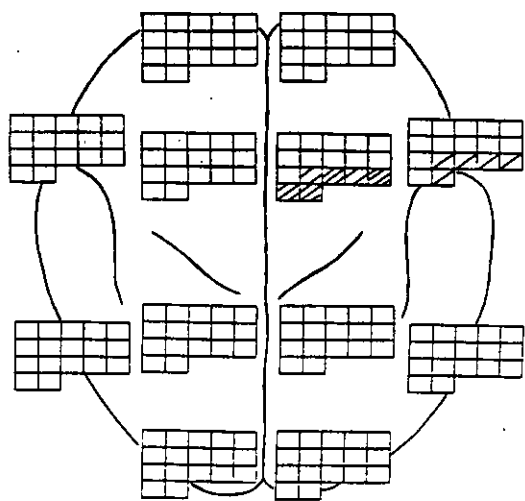
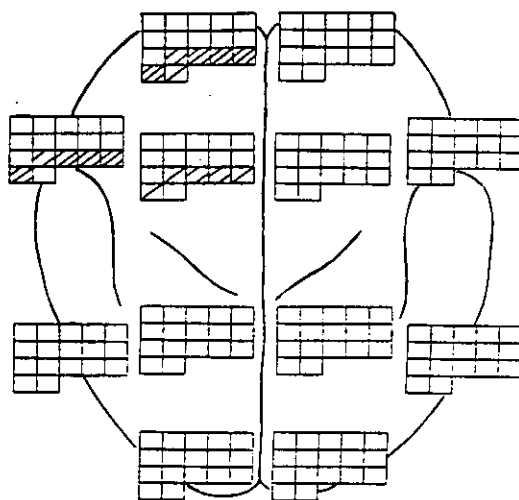
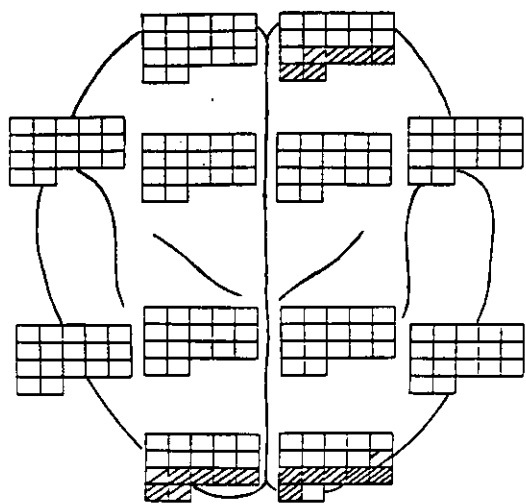


Peso > -0.5 < -0.6



Figuras 111 y 112. Factores resultantes del análisis factorial realizado en el estudio conjunto de ambos grupos de sujetos (EA y control). Están representados topográficamente los pesos obtenidos en cada banda.

ANALISIS FACTORIAL. GRUPO TOTAL (Cont.)



El primer factor (mapa superior izquierdo de la figura 113) estaría compuesto fundamentalmente por las bandas 7 a 11 Hz, a veces con la inclusión de las bandas 5 ó 13 Hz, y en el electrodo occipital derecho incluyendo actividad mucho más rápida. No obstante, dado lo característico de este factor, se podría denominar " $\alpha$  difusa".

El siguiente factor (mapa superior derecho de la figura 113) podría denominarse "ondas rápidas posteriores", pues abarca fundamentalmente las regiones parieto-temporales y occipitales, además de las frontales posteriores y laterales (especialmente la del lado derecho). Las bandas de frecuencia incluidas serían fundamentalmente las de 23 a 33 Hz, a veces desde ondas menos rápidas.

El tercer factor (mapa inferior izquierdo de la figura 113) abarca las bandas 1 a 5 Hz en todos los electrodos (con la excepción de F7 y F3 en 1 Hz), con lo que se le puede denominar "ondas lentas difusas", que incluiría la banda convencional  $\delta$  y buena parte, que no toda, de la  $\theta$ .

El siguiente factor (mapa inferior derecho de la figura 113), que podría denominarse "ondas intermedias semi-difusas", abarca fundamentalmente las bandas 13 a 19 Hz, a veces 21 Hz, es decir, lo que convencionalmente son las bandas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Se encuentra en prácticamente todos los electrodos y parece tener algo mejores pesos en el lado izquierdo.

El quinto factor (mapa superior izquierdo de la figura 114) es fundamentalmente "ondas rápidas frontales del lado izquierdo" (bandas 23 a 31 Hz), aunque existen algunos pesos en lado derecho.

En sexto lugar se encuentra un factor (mapa superior derecho de la figura 114) de "bandas de 19 a 23 Hz parietales", que es mayor en el lado izquierdo.

Otro factor (mapa inferior izquierdo de la figura 114) lo compondría la "banda de 1 Hz en regiones fronto-parietales izquierdas", aunque también incluiría el frontal posterior derecho.

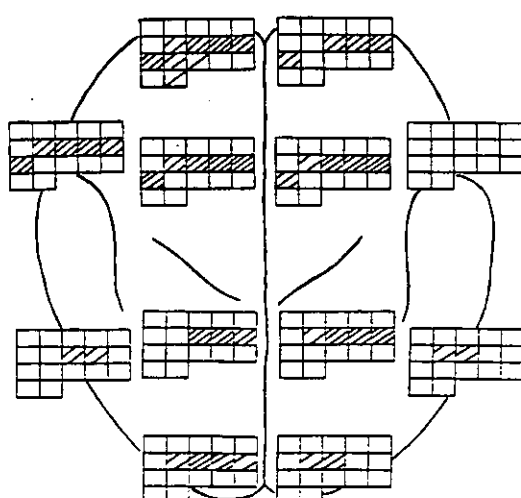
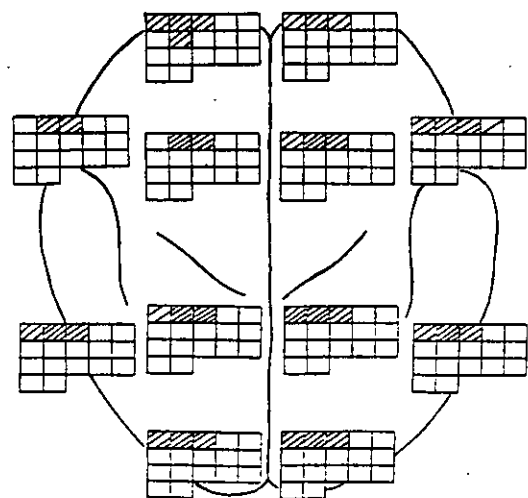
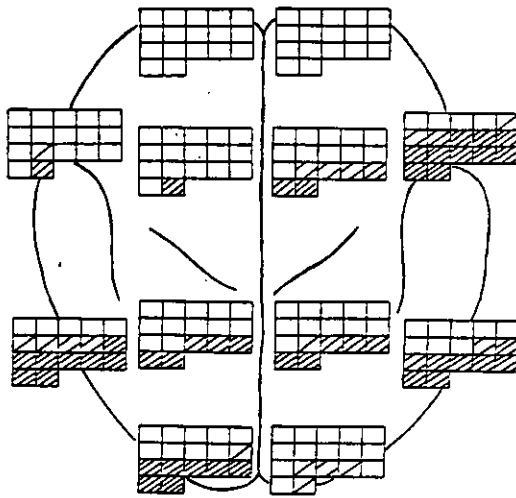
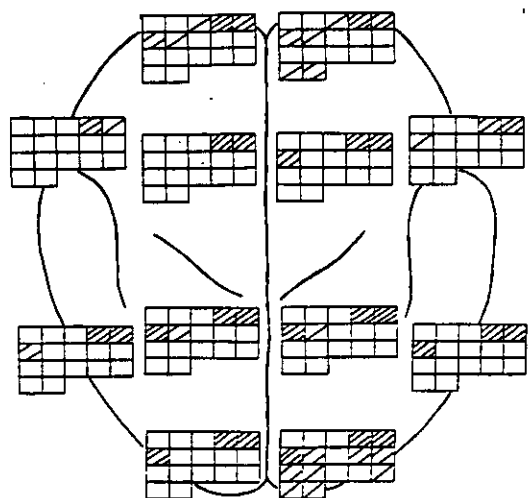
Por último (mapa inferior derecho de la figura 114), el factor "banda de 9 Hz en región frontal izquierda".

ANÁLISIS FACTORIAL. GRUPO ALZHEIMER

Bandas

1	3	5	7	9
11	13	15	17	19
21	23	25	27	29
31	33	Hz		

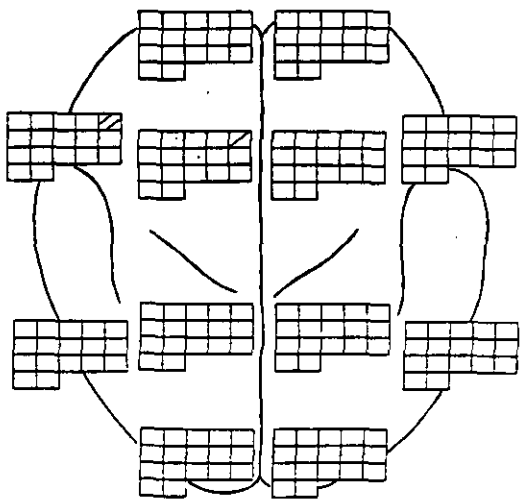
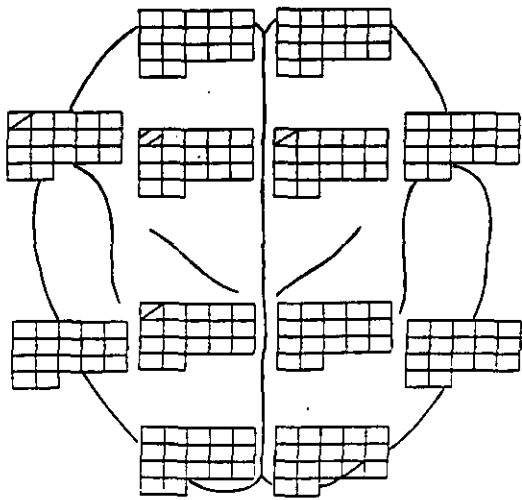
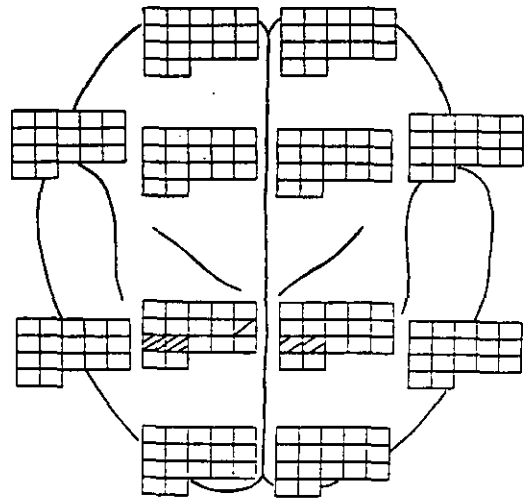
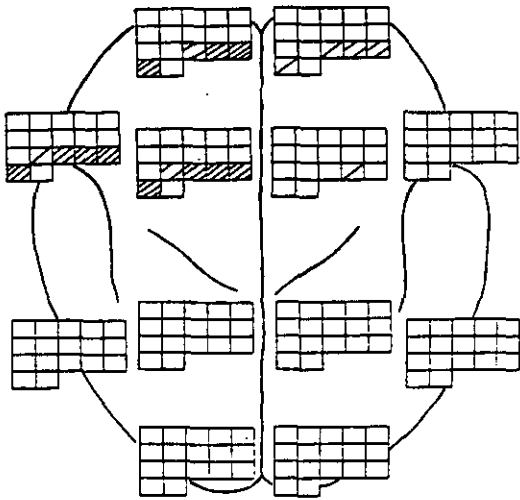
- Peso > 0.5 < 0.6
- Peso > 0.6 < 0.7
- Peso > 0.8 < 0.9
- Peso > 0.9
- Peso > -0.5 < -0.6



Figuras 113 y 114. Factores resultantes del análisis factorial realizado en el estudio del grupo con EA. Están representados topográficamente los pesos obtenidos en cada banda.



ANALISIS FACTORIAL. GRUPO ALZHEIMER (Cont.)



## VIC-FACTORES DEL GRUPO CONTROL

En primer lugar existiría un factor (mapa superior izquierdo de la figura 115) compuesto fundamentalmente por las bandas 7 a 11 Hz en todos los electrodos, además de bandas más lentas en algunos electrodos. Dado su rango de frecuencias podría llamarse " $\alpha$  difusa", aunque con ligeros matices.

El segundo factor (mapa superior derecho de la figura 115) podría denominarse "ondas intermedias difusas", pues abarca las bandas 13 a 21 Hz, En un electrodo (F3) también incluiría 23 Hz y 5 Hz. Su rango entraría en lo que convencionalmente se denominan bandas  $\beta_1$  y  $\beta_2$  y sus pesos son algo superiores en el lado izquierdo.

El siguiente factor (mapa inferior izquierdo de la figura 115) incluye fundamentalmente las bandas 3 a 7 Hz, lo que podría denominarse  $\theta$  convencionalmente. Su localización es postcentral, es decir, parieto-temporal y occipital. No obstante, también abarca en los electrodos témporo-occipitales las frecuencias 13 a 19 Hz, convencionalmente  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , aunque con pesos menores. Su descripción principal podría ser, pues, " $\theta$  posterior".

El cuarto factor (mapa inferior derecho de la figura 115) podría considerarse "ondas rápidas posteriores", pues abarca todos los electrodos post-centrales, principalmente los occipitales, e incluye las bandas 21 a 33 Hz.

El siguiente factor (mapa superior izquierdo de la figura 116) se presenta como "ondas rápidas frontales del lado derecho junto con  $\theta$  frontal lateral", que abarcaría las bandas más rápidas (de 11 a 33 Hz), junto con 3 y 5 Hz (es decir, el rango de  $\theta$ ) en un electrodo.

En el sexto factor (mapa superior derecho de la figura 116) la banda de 1 Hz esta presente en casi todos los electrodos, por lo que se denominar a "banda de 1 Hz semi-difusa".

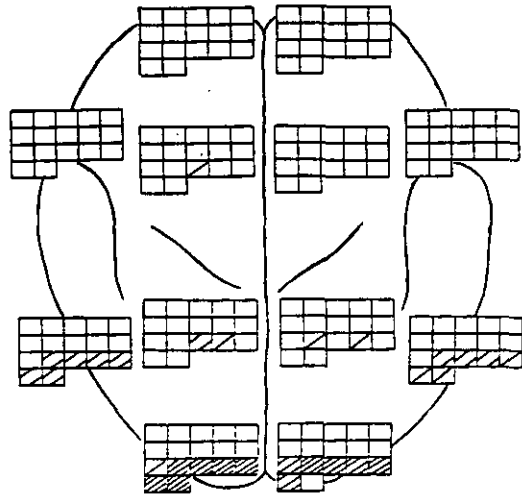
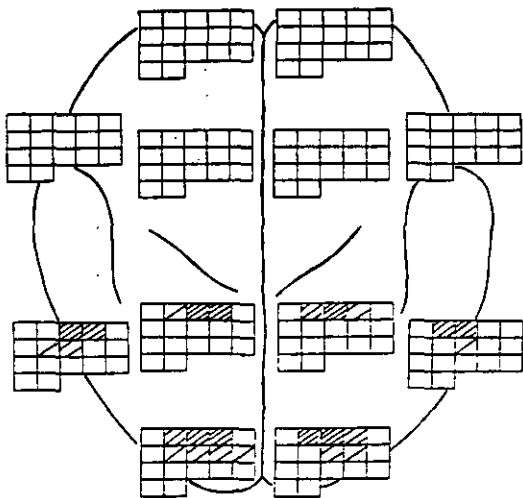
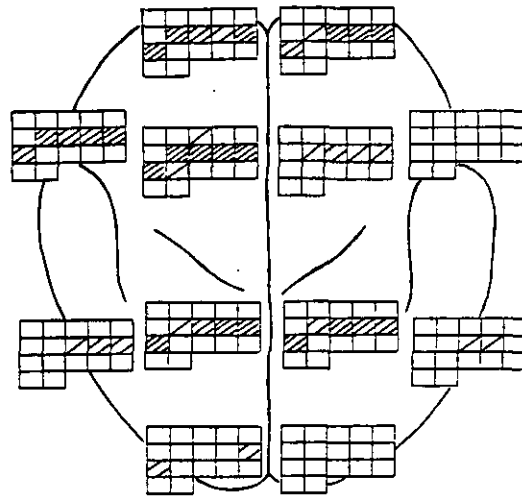
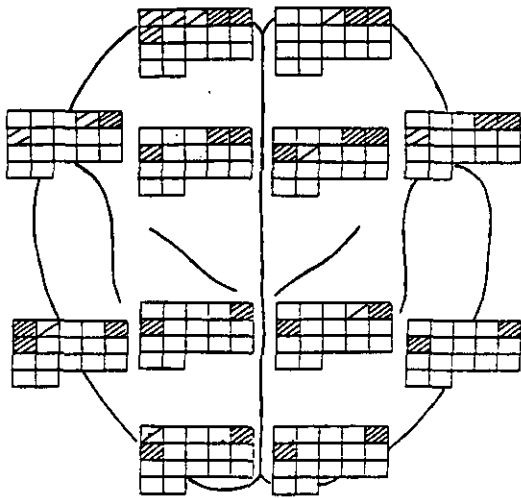
A continuación viene un factor (mapa inferior izquierdo de la figura 116) que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de la banda de 13 Hz en regiones posteriores (excepto P3) y en la región frontopolar derecha. También incluye ondas de mayor frecuencia en esta última región. Ser a, fundamentalmente, "banda de 13 Hz posterior y frontopolar derecha".

**ANALISIS FACTORIAL. GRUPO CONTROL**

Bandas

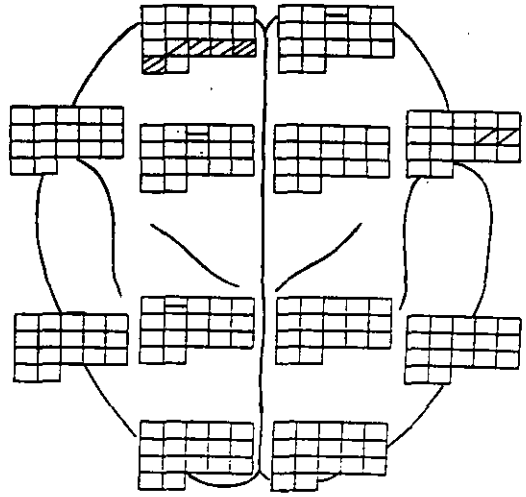
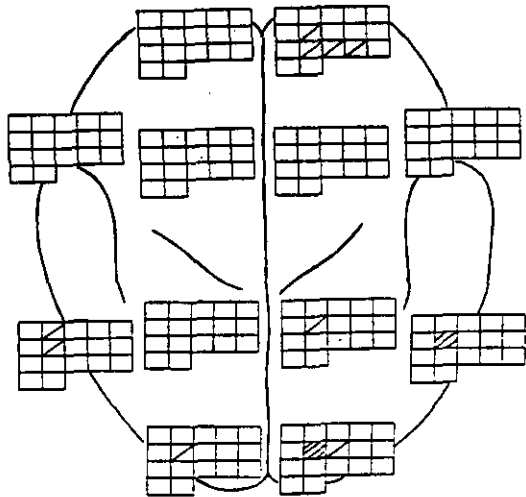
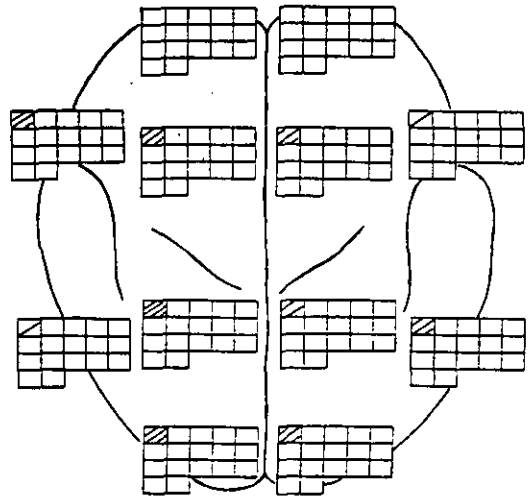
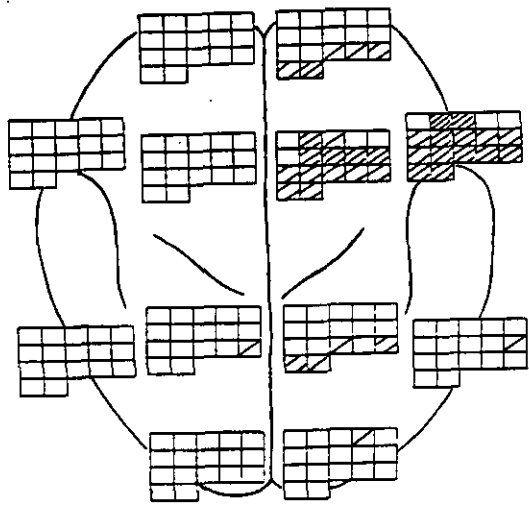
1	3	5	7	9
11	13	15	17	19
21	23	25	27	29
31	33	Hz		

- Peso > 0.5 < 0.6
- Peso > 0.6 < 0.7
- Peso > 0.7 < 0.8
- Peso > 0.8 < 0.9
- Peso > 0.9
- Peso > -0.5 < -0.6



Figuras 115 y 116. Factores resultantes del análisis factorial realizado en el estudio del grupo control. Están representados topográficamente los pesos obtenidos en cada banda.

ANALISIS FACTORIAL. GRUPO CONTROL (Cont.)



Para terminar, el octavo factor (mapa inferior derecho de la figura 116) se presenta difusamente en regiones frontales y muestra pesos positivos en las ondas rápidas (23 a 33 Hz) del frontopolar izquierdo, en algunas intermedias en frontal lateral derecho, y negativos en la banda de 5 Hz en frontopolar derecho y frontal posterior izquierdo. Denominarlo de alguna manera es difícil, pero podría llamarse "miscelánea frontal".

#### VII- SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS (Tabla 35)

En base a los resultados del ANOVA de dos factores (Tabla 4) se decidió realizar estos cálculos en los cuatro parámetros que mejores resultados obtuvieron, en cuanto a significación estadística, en el factor grupo, y en cada uno de los electrodos, pues la interacción no arrojó resultados significativos. Dichos parámetros fueron la relación  $\alpha/\theta$ , la movilidad y ambas frecuencias medias. En la tabla 35 se exponen los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada electrodo en cada uno de estos parámetros.

Se observa que la sensibilidad fue máxima en todos los casos, exceptuando los electrodos F3 y F4 para el caso de la frecuencia media de 4-20 Hz. El valor predictivo negativo fue máximo en todos los electrodos para la relación  $\alpha/\theta$ , y sólo en algunos electrodos en el resto de los parámetros. Existen casillas en blanco para algunos valores predictivos negativos debido a la inexistencia de casos "verdaderos negativos", por lo que el cálculo no pudo llevarse a cabo. Los mejores valores de especificidad y valor predictivo positivo (30 % y 58 %, respectivamente) se dieron en el electrodo Fp2 para la frecuencia media de 0.5-30 Hz.

#### VIII- CORRELACIONES ENTRE VARIABLES COGNITIVO-CONDUCTUALES Y POTENCIALES EVOCADOS (Tablas 36 a 38)

En las tablas 36 a 38 se muestran las correlaciones significativas encontradas. Son suficientemente explícitas, por lo que no requieren ser descritas.

ELECTRODO	RADIO ALFA/THETA					MOVILIDAD					FREC. MEDIA 4-20 Hz					FREC. MEDIA 0.5-30 Hz				
	P. C.	SENS.	ESP.	VP+	VP-	P. C.	SENS.	ESP.	VP+	VP-	P. C.	SENS.	ESP.	VP+	VP-	P. C.	SENS.	ESP.	VP+	VP-
O1	1.71	100	5	51	100	16.27	100	0	50		13.01	100	0	50		12.73	100	10	52	100
O2	1.73	100	5	51	100	16.76	100	0	50		13.02	100	0	50		12.68	100	10	52	100
P3	1.71	100	10	52	100	17.41	100	0	50		13.55	100	0	50		14.19	100	0	50	
P4	1.71	100	5	51	100	17.05	100	0	50		13.43	100	0	50		13.69	100	5	51	100
T5	1.72	100	5	51	100	20.01	100	0	50		14.22	100	0	50		16.54	100	0	50	
T6	1.50	100	5	51	100	20.13	100	0	50		13.79	100	0	50		16.63	100	0	50	
F3	0.95	100	5	51	100	17.30	100	5	51	100	12.81	95	0	47	0	13.27	100	10	52	100
F4	0.90	100	5	51	100	16.77	100	10	52	100	13.07	95	5	47	50	13.5	100	15	54	100
F7	1.20	100	5	51	100	20.64	100	0	50		13.18	100	0	50		16.45	100	0	50	
F8	1.07	100	5	51	100	20.37	100	0	50		13.56	100	0	50		16.94	100	0	50	
Fp1	0.78	100	5	51	100	17.51	100	0	50		12.12	95	15	47	75	13.46	100	20	55	100
Fp2	0.60	100	5	51	100	16.96	100	0	50		12.34	100	5	51	100	12.93	100	30	58	100

P. C. = Punto de corte

SENS. = Sensibilidad

ESP. = Especificidad

VP+ = Valor predictivo positivo

VP- = Valor predictivo negativo

Expresados en %

POTENCIALES EVOCADOS

Tabla 36

\* Variables que correlacionan con el Mini-Examen Cognoscitivo

---

	<u>Tau</u>	<u>p&lt;</u>
Latencia de N2b.....	-0.38	0.05
Latencia de P3a.....	-0.40	0.05
Latencia de P3b.....	-0.40	0.05

---

Tabla 37

\* Variables que correlacionan con la escala de Blessed y cols.

---

	<u>Tau</u>	<u>p&lt;</u>
Amplitud de N2b.....	-0.50	0.01
Latencia de P3a.....	0.43	0.05

---

Tabla 38

\* Variables que correlacionan con la prueba de memoria

---

	<u>Tau</u>	<u>p&lt;</u>
Latencia de P3a.....	-0.39	0.05
Latencia de P3b	-0.40	0.05

---

## 8.- DISCUSION

La discusión se hará tratando de responder a los objetivos específicos marcados en el apartado 5.2 para, finalmente, establecer conclusiones relativas a los objetivos generales (apartado 5.1).

### 8.1. - Diagnóstico diferencial entre la EA y la DMI

Al comparar en la primera fase los datos relativos a los grupos con EA y DMI nos encontramos con que la banda  $\theta$  es siempre diferente entre ambos grupos de manera significativa en las zonas posteriores derechas, incluyendo áreas frontales posteriores. Esto parece ser independiente de la condición conductual en que se hallen los sujetos.

Una forma de interpretar estos resultados, y considerando también las comparaciones entre cada grupo de enfermos y el grupo control, sería que el grupo con DMI presenta una mayor presencia de la banda  $\theta$  en el hemisferio izquierdo que en el derecho, principalmente en las áreas posteriores. Debido a que posiblemente esta banda se focalice muy marcadamente en los sujetos con DMI (Bucht y cols., 1984; Fenton, 1986), al hacer el mapa promedio del grupo se traduciría en una actividad  $\theta$  difusa que no tendría valores suficientemente elevados como para presentar diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el grupo control, pero sí lo suficientemente altas como para no presentar en dichas zonas diferencias significativas con el grupo de sujetos con EA. Este último grupo sí las presenta frente al grupo control. Así se habría producido lo que podemos llamar una "suavización estadística" en la banda  $\theta$  del grupo de sujetos con DMI, enmascarando los resultados individuales que, probablemente, mostrarían valores muy altos y muy focalizados de esta banda (Bucht y cols., 1984; Fenton, 1986), especialmente en regiones posteriores (post-centrales) y frontales posteriores del hemisferio izquierdo.

Como dijimos en la introducción, valores altos de la potencia de la banda  $\theta$  suele indicar, en el adulto despierto, la existencia de patologías corticales de carácter estructural (Scott, 1976), aunque, como ya dijimos anteriormente, existen excepciones en las que se ha visto asociada a procesos intelectuales (Giannitrapani, 1985; Petsche y cols., 1986). En la DMI, el daño cortical se debe fundamentalmente a la presencia de múltiples infartos (Fields, 1986), si bien estos microinfartos nunca han sido encontrados en lugares preferentes específicos.



Nuestros datos, pues, se podrían interpretar de dos maneras: en primer lugar, se podría pensar que sí existirían unas zonas de mayor preferencia para la presencia de microinfartos en la DMI, que sería la zona posterior izquierda del cerebro (parieto-temporal y frontal posterior); en segundo lugar, y dado que dichas zonas parecen estar relacionadas con el lenguaje y el pensamiento abstracto y analítico (Luria, 1973; Kolb y Wishaw, 1985), los pacientes con lesión en dichas áreas presentarían una sintomatología de demencia más acusada que si se presentara en el otro hemisferio o en otras áreas corticales, con lo que su demanda de asistencia sanitaria sería mayor. Esto haría que fuera más probable encontrar en medios hospitalarios enfermos con DMI con daño en estas áreas.

No obstante, el hecho de que no se hayan encontrado diferencias significativas entre el grupo con DMI y el grupo control en la banda  $\theta$  es bastante elocuente. Quiere esto decir que la utilización de la metodología MAEC, con el protocolo habitual de análisis de los resultados, no sería de utilidad al comparar ambos grupos, pues trabajar con valores medios no parece lo más indicado para estas comparaciones. Sería, pues, aconsejable que se realizaran estudios en los que se consideren los resultados individualmente. En conclusión, los MAEC serían útiles en el estudio de la distribución de la banda  $\theta$  a nivel individual, pero no para el estudio de grupos con DMI.

Al comparar la banda  $\delta$  entre el grupo con DMI y el grupo control, ésta arroja resultados que no son consistentes de una tarea a otra, no mostrando ni siquiera significación estadística en una única condición conductual (M). Dado que la onda  $\delta$ , al igual que  $\theta$  pero de forma más acusada, suele indicar una lesión estructural cerebral, no podemos considerar los resultados en esta banda como concluyentes.

En la banda  $\alpha$  el grupo con DMI obtuvo mayores valores de potencia en comparación con el grupo con EA. Esto coincide con lo apuntado por diversos autores (Constantinidis y cols., 1969; Fenton, 1986; Onofrij y cols., 1989). Esto sólo se dio durante OC, que es cuando mayores valores de esta banda se encuentran en circunstancias normales (International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1974). El hecho de que las diferencias se circunscriban al hemisferio derecho podría explicarse en base a los mismos razonamientos expuestos para el caso de la banda  $\theta$ .

La condición E puede considerarse como una tarea en la que la atención está dirigida a procesos internos, y según Ray y Cole (1985) la banda  $\alpha$  debe aumentar

frente a estados de reposo con ojos abiertos. El no haber encontrado diferencias entre ambos grupos de pacientes en esta banda para esta condición puede reflejar un procesamiento similar entre ambos grupos.

Aunque diversos autores hallan que la banda  $\beta$  presenta mayores valores de potencia en los pacientes con DMI que en los pacientes con EA, en nuestros resultados ambos grupos no difieren significativamente, excepto en dos electrodos frontales del lado izquierdo durante M, donde, contradictoriamente, los sujetos con EA presentan mayores valores. No obstante, la tendencia hallada en los resultados es que el grupo con DMI presenta mayores valores que el grupo con EA. La "suavización estadística" antes mencionada puede ser la explicación de la falta de diferencias significativas, puesto que, en general, el grupo con DMI presenta mayores valores de  $\beta$  ( $\beta_2$  en nuestro caso), con la posible excepción en donde se presentan las alteraciones focales individuales antes mencionadas. Se vuelve a concluir, pues, que la realización de MAEC del promedio de un grupo no sería una forma muy adecuada de aproximación al estudio de la DMI. La mayor presencia de la banda  $\beta$  en el grupo con EA en el caso antes citado podría ser o bien un fenómeno fortuito, que la técnica estadística habitual no fue capaz de eliminar, o bien un hecho aislado que reflejaría que en dicha tarea el grupo con EA está realizando un mayor esfuerzo cognitivo, pues como se dijo esta banda está asociada a una activación cortical concreta durante tareas cognitivas y a mecanismos de búsqueda de estructura de los estímulos (Giannitrapani, 1971; Ray y Cole, 1985).

Por lo tanto, y ateniéndonos a lo planteado en el primer y segundo objetivos, podemos decir que los resultados de nuestra exploración sobre la capacidad de los MAEC y la electroencefalografía computadorizada nos indican que dichas técnicas podrían ser de gran valor considerando los sujetos individualmente. Sí parece existir una tendencia a cumplirse lo hipotetizado en el primer objetivo, es decir, que la banda  $\alpha$  tendría menor potencia y las alteraciones (banda  $\theta$ ) serían más difusas y dispersas en la EA. No obstante, estas conclusiones deberían ser confirmadas con estudios donde se empleen otros análisis estadísticos que no sean los de la comparación entre valores medios de grupos, como ya se planteó en el segundo objetivo.

## 8.2.- Diferencias entre estados conductuales

Para responder a lo propuesto en el tercer objetivo (si realizar registros bajo diferentes estados conductuales arroja mayores diferencias entre grupos), hemos de fijarnos principalmente en las comparaciones entre el grupo de sujetos con EA y el grupo control realizadas en la primera fase, una vez descartado el análisis posterior y más elaborado de grupos de sujetos con DMI.

Observando la tabla 1 se puede comprobar cómo las diversas condiciones conductuales ofrecen resultados muy similares en cuanto a niveles de significación alcanzados para las bandas  $\delta$ ,  $\theta$  y  $\beta 2$ . En general, los mejores resultados se obtuvieron durante la condición de reposo con OA. La diferencia más notable entre estados conductuales sólo se observa para la banda  $\alpha$ , que únicamente arrojó resultados significativos durante OC.

También en la tabla 1 se puede apreciar que las regiones que muestran diferencias significativas entre los grupos son muy similares de una condición a otra, excepto en la banda  $\beta 2$ , que en OA difiere significativamente en más regiones que bajo otras condiciones conductuales, y, naturalmente,  $\alpha$  porque sólo difiere en OC.

En conclusión, parece que los mejores resultados se obtienen durante OA, y que OC aporta datos en cuanto a la banda  $\alpha$ . Habría que considerar además que el registro electroencefalográfico de sujetos de edades avanzadas y, mucho más, de sujetos con demencia, resulta una tarea en la que es difícil conseguir la comprensión y colaboración necesarias por parte de los sujetos. Los sujetos deben estar quietos, no realizar mínimos movimientos musculares, no dormirse, etc.

Se constató que las condiciones M y E eran difíciles de entender por parte de la mayoría de los sujetos con demencia, con lo que exigía un gran esfuerzo enseñar a los sujetos a atender adecuadamente la tarea de memorización o evocación de palabras, a la vez que a estar completamente quietos. En varias ocasiones los sujetos no se mostraron colaboradores. Por lo tanto, y unido a lo indicado anteriormente, se decidió descartar la realización de la segunda fase bajo condiciones conductuales que no fueran las de reposo.

Las dos condiciones de reposo (OC y OA) mostraban otras dificultades propias, aunque de menor cuantía. Durante la condición OC numerosos pacientes tenían tendencia a quedarse dormidos o a realizar movimientos oculares espontáneos de difícil control por parte del sujeto. Esto llevaba a repetir frecuentemente la

prueba. Durante la condición OA la única dificultad era conseguir que los sujetos realizaran el menor número de parpadeos posible. Esto último era fácil de controlar por el examinador, pues es fácilmente observable, con lo que al producirse numerosos parpadeos se le puede indicar este hecho al sujeto y ser corregido.

Si a todo esto unimos la **mayor fatigabilidad en personas ancianas** y la progresiva falta de colaboración por parte de los pacientes a medida que pasa el tiempo, se decidió escoger una sola tarea para el estudio de la segunda fase, que además incluía un estudio de potenciales evocados de larga latencia, prueba que resultó de enorme dificultad para la mayoría de los pacientes (de hecho, algunos no fueron capaces de realizarla). La tarea escogida para la segunda fase fue la de reposo con OA, pues consideramos que sus ventajas eran mayores que las de la condición OC. Pese a que en la banda  $\alpha$  existiera la posibilidad de no encontrar resultados significativos en la segunda fase, los resultados en el resto de las bandas podrían alcanzar niveles de mayor interés que bajo la condición OC para el cumplimiento del resto de los objetivos.

Sólo se conoce un estudio en el que se hayan realizado registros de pacientes con EA bajo diferentes tareas cognitivas (Duffy y cols., 1984), pero en dicho estudio no se realizaron comparaciones entre tareas, sino que se consideraron los datos en conjunto. Por tanto, y ateniéndonos a nuestros datos exploratorios (primera fase) la hipótesis planteada en el tercer objetivo específico no parece confirmarse, es decir, el registro bajo estados de activación cognitiva no permite hallar mayores diferencias entre los grupos.

### 8.3.- Diferenciación entre pacientes con EA y sujetos sanos de la misma edad

En el objetivo específico número 4 se planteó indagar la capacidad de la EEG computadorizada y los MAEC en la diferenciación individual entre sujetos con EA y sujetos sanos de la misma edad. Es decir, la utilidad diagnóstica de estas técnicas.

En el factor grupo se obtuvieron resultados significativos en el ANOVA de dos factores en muchos de los parámetros estudiados. De ellos, los que mayores niveles de significación estadística alcanzaron y, por tanto, fueron elegidos para realizar los cálculos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, fueron la relación  $\alpha/\theta$ , la movilidad y ambas frecuencias medias, presentando el grupo con EA valores menores que el grupo control en los cuatro parámetros. Con

la excepción ya indicada en los resultados (electrodos F3 y F4 en la frecuencia media de 4 a 20 Hz), podemos decir que estos parámetros presentan una óptima sensibilidad a la EA en todos los electrodos.

Una inferencia de utilidad para el diagnóstico, en base a los resultados de los valores predictivos negativos, sería que aquellos sujetos con valores en la relación  $\alpha/\theta$  menores que el punto de corte establecido en cada caso para cada electrodo (véase tabla 35) podrían considerarse libres de la EA con la máxima probabilidad. Igual conclusión puede extraerse con respecto a los otros tres parámetros, pero esta vez restringido a algunos electrodos: F3 y F4 en la movilidad, Fp2 en la frecuencia media de 4 a 20 Hz y O1, O2, P4, F3, F4, Fp1 y Fp2 en la frecuencia media de 0.5 a 30 Hz. Esto puede ser de enorme utilidad a la hora de descartar la EA en un sujeto mayor de 65 años que se presente en consulta con ligera pérdida de memoria y no se encuentre una causa orgánica para dicho síntoma, por lo que podríamos sospechar que presenta los llamados "olvidos seniles benignos". Dado que los valores predictivos negativos y sus puntos de corte son diferentes de un electrodo a otro, la aplicación de los MAEC sería apropiada para la presentación de los datos individuales y la fácil identificación de los valores de cada electrodo.

Si bien los valores han sido óptimos para descartar la EA, no lo han sido tanto para diagnosticarla, pues los valores de especificidad y valores predictivos positivos han arrojado pobres resultados. Estos resultados estarían en la línea de trabajos previos (Brenner y cols., 1986; John y cols., 1988; Coben y cols., 1990), a pesar de que en el presente trabajo se han añadido parámetros nuevos no explorados anteriormente.

Para concluir lo relativo al cuarto objetivo específico, podemos decir que, en primer lugar, los puntos de corte aquí establecidos son únicamente resultado de una primera aproximación, por lo que los "verdaderos" puntos de corte, o los que más se ajusten a la realidad deben ser evidentemente investigados en muestras mucho más numerosas para poder aplicarse a la población en general. En segundo lugar, si bien no son muchas las posibilidades en cuanto a la diferenciación individual (salvo las de descartar la EA en sujetos sanos), estas técnicas permiten diferenciar en muchos parámetros grupos de sujetos con EA de grupos de sujetos sanos, lo cual servirá para extraer conclusiones de los patrones electroencefalográficos generales característicos de la EA, lo que también podría tener implicaciones para un mayor conocimiento de la EA. Esto se tratará al abordar el primer objetivo general.

#### 8.4.- Importancia de las diferencias individuales

Pasaremos ahora a analizar las correlaciones entre variables cognitivo-conductuales y variables electroneurofisiológicas expuestas en los apartados IV y VIII de los resultados de la segunda fase, con el fin de responder a los planteamientos establecidos en el quinto objetivo específico.

Hemos encontrado que cuanto mayor es la puntuación en el total del M-EC, mayor potencia presentan los sujetos en bandas rápidas (27 y 33 Hz) en zona occipital derecha. Esto se asemeja al factor encontrado por Giannitrapani (1985) en sus estudios con niños y denominado "actividad rápida occipital". Giannitrapani encuentra esta actividad fundamentalmente en condiciones de reposo o de ausencia de estimulación estructurada, por lo que sugiere que puede estar relacionada con mecanismos de análisis de los estímulos o de expectativa de estímulos desconocidos. Si esto es así, y una mayor potencia de estas bandas en zonas occipitales refleja mayor capacidad para recibir y procesar nueva información (de la modalidad visual, obviamente), parece lógico que correlacione positivamente con una mayor puntuación en el M-EC.

Las correlaciones con el subtest "orientación en el espacio" nos indican que, a mejor rendimiento en éste, mayores (en este caso también mejores) son los valores en la potencia de dos de las frecuencias más rápidas en las zonas parietales y occipitales, en la frecuencia media de 4 a 20 Hz en el parietal derecho, y en la relación  $\alpha/\theta$  también en parietal derecho. Estos resultados están, pues, en la línea de la mayoría de las investigaciones que demuestran la notable implicación de los lóbulos parietales en tareas de orientación, tanto física como cognitiva, hacia objetos situados en el espacio inmediato extrapersonal, así como en el procesamiento de la posición del cuerpo con respecto al espacio (Lynch, 1980; Kolb y Wishaw, 1985; Andersen, 1988), siendo la participación de la zona occipital también necesaria en la visualización de dicho espacio.

También parecen estar en la línea de los trabajos clásicos de adscripción de funciones a áreas de la corteza los resultados obtenidos en las correlaciones con el subtest "concentración y cálculo". Hemos encontrado un aumento de frecuencias rápidas (en el rango de 15 a 27 Hz,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) principalmente en zonas frontales del lado izquierdo. Como ya indicamos en la introducción (apartado 4.2), un descenso en la potencia de las frecuencias de  $\beta$  suele ser propio

de la EA. Las zonas frontales parecen ser las mayormente implicadas en procesos atencionales y de cálculo aritmético, fundamentalmente tareas donde se exija el mantenimiento de datos en la memoria de trabajo (Kolb y Wishaw, 1985; Goldman-Rakic, 1988; Fuchs y Phillips, 1989), como es el caso de este subtest.

Uniendo ambas afirmaciones podemos explicar nuestros hallazgos, es decir, que aquellos pacientes con EA cuyas puntuaciones sean mejores (mayores) en la potencia de  $\beta$  o frecuencias rápidas sean los que mejor realicen las tareas que implica el subtest del M-EC "concentración y cálculo". También es explicable que las correlaciones ocurran fundamentalmente en el lado izquierdo, por ser éste principalmente el hemisferio implicado en el cálculo (Fuchs y Phillips, 1989). También resulta interesante en este sentido lo encontrado por Giannitrapani (1985) al correlacionar, en su muestra de niños, los resultados del subtest "aritmética" del WAIS con el EEG: las mayores correlaciones las encontró en el lado izquierdo en las bandas que abarcarían el rango de 13 a 25 Hz, resultados muy similares a los nuestros en pacientes con EA.

"Lenguaje y construcción" es un subtest o, más bien, un subtest inespecífico, en el que se incluyen tareas de lenguaje (comprensión, expresión) así como de destreza manual y visuo-constructiva. Por lo tanto, las correlaciones encontradas en bandas de 19 y 25 Hz en las zonas frontal y occipital del lado derecho, no deben ser analizadas como correlatos de funciones corticales específicas, sino ser utilizadas como apoyo de la hipótesis de que las diferencias individuales en este subtest también van acompañadas de diferencias individuales en cuanto a la señal electroencefalográfica.

Si exceptuamos los datos referidos a la complejidad, las correlaciones con el total de la escala de Blessed y cols. están dentro de lo que cabría esperar. Es decir, a medida que son mayores (peores) las puntuaciones en esta escala, menores valores se obtienen en la potencia de las bandas más rápidas, desde 15 a 33 Hz, en la banda de 40 Hz, en las frecuencias medias, en la movilidad y en la relación  $\alpha/\theta$ . Como se expuso en cada caso en la introducción (véanse los apartados 4.2 y 4.5), un descenso en los valores de la frecuencia media y de la relación  $\alpha/\theta$  han sido encontrados en la EA.

Siguiendo los datos de Hjorth (1986), también era de esperar que a mayor demencia, es decir, mayor deterioro cortical, se encuentren menores valores de movilidad. Según lo expuesto en el apartado 4.3 (Sheer, 1989), también en la EA

decrece la actividad de 40 Hz. Curiosamente, en este último caso las correlaciones se han dado en el hemisferio izquierdo, zonas parietales y temporales, que como ya dijimos anteriormente, serían las zonas en las que un daño cortical se expresaría en síntomas más manifiestos de demencia que en otras. En los trabajos de Giannitrapani (1985) se encontró que las bandas rápidas suelen ir asociadas a diversas medidas de la función intelectual. El no haber encontrado correlaciones en las bandas B1 y B2 pero sí en bandas que las componen nos indica la utilidad de la división del espectro de frecuencias en bandas de dos Hz de ancho.

Además, todas estas correlaciones se han encontrado en zonas que tienen algo en común; son las zonas más posteriores de la corteza, parietales, temporales y occipitales. Sería un dato a tener en cuenta al tratar de las zonas de preferencia de afectación en la EA y su curso temporal.

Como decíamos, los datos referidos a la complejidad no han dado los resultados esperados, ni al correlacionar con el total de la escala de Blessed y cols., ni con otros subtests que analizaremos posteriormente. Hemos encontrado las correlaciones del mismo signo que para los parámetros anteriormente aludidos, cuando, según los datos de Hjorth (1986) debían de presentar signo opuesto a los datos de la movilidad. La complejidad muestra una tendencia a ser mayor en los sujetos con EA que en el grupo control (gráfica de la figura 68), si bien no es significativamente diferente entre el grupo control y el grupo con EA en los resultados del ANOVA.

Si observamos la tendencia de la complejidad en la gráfica de la figura 109 observamos un dato curioso, a saber, que el grupo con EA leve muestra mayor complejidad que el grupo con EA moderada. Esto iría sin duda asociado al hecho de encontrar ahora las correlaciones, que sí son significativas, del signo antes citado, pues han sido hechas sólo con el grupo con EA. Esto nos puede estar indicando, en conclusión, que la complejidad aumenta al iniciarse la EA, se produce un cambio como el esperado según Hjorth (1986), pero tras esos primeros momentos la complejidad va paulatinamente decreciendo. Este decremento posterior debe ir asociado al clásico aumento en el EEG de la EA de las bandas más lentas y al enlentecimiento de la señal electroencefalográfica, que correlacionan con la severidad de la demencia (Soininen y cols., 1988; Hughes y cols., 1989), lo que daría como resultado el que dicha señal se muestre ahora más simétrica y, por tanto, menos compleja.



En el subtest de la prueba de Blessed y cols., que mide actividades de la vida cotidiana, se evalúan comportamientos de cierta complejidad, especialmente de tipo social, y en las que prácticamente toda la corteza debería estar involucrada. Esto parece manifestarse en las correlaciones halladas para las bandas de dos Hz de ancho. Las correlaciones mostrarían aquí dos grupos: uno que abarcaría las bandas 9 a 17 Hz, predominantemente en zonas posteriores de la corteza, sobre todo occipitales, y otro grupo que abarcaría las bandas 23 a 33 Hz, fundamentalmente en zona frontopolar. Las bandas 19 y 21 Hz estarían a caballo entre ambos grupos, presentando correlaciones en zonas comunes a ambos grupos, además de otras que ya involucrarían a prácticamente la totalidad de la corteza.

Todas las correlaciones son del signo esperado, según datos expuestos en el apartado 4.4, pues estas bandas parecen estar relacionadas con diversas actividades intelectuales. Los resultados en las bandas  $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  no arrojan mayores datos que los ya expuestos. La relación  $\alpha/\theta$  se muestra sensible en zonas parieto-témporo-occipitales a las puntuaciones en este subtest de la manera esperada. Sin embargo, la banda total disminuye a medida que empeora el rendimiento en esta prueba, y esta banda aumenta su potencia en sujetos con EA, según Guidi y cols. (1989).

La explicación de que esta banda aumente su potencia en la EA es que, al aumentar las bandas lentas ( $\delta$  y  $\theta$ ), cuya característica es poseer mayor potencia que las bandas más rápidas, la suma total arroja mayores valores de potencia. Guidi y cols. (1989) obtuvieron resultados significativos al comparar los sujetos con EA con el grupo control, pero dichos sujetos se encontraban en estadios moderados y severos. Es decir, las bandas lentas presentarían sin duda mayor potencia que en los sujetos explorados en el presente estudio, en el que no hemos hallado diferencias significativas para la banda total. Por tanto, en nuestro estudio parecen tener también bastante peso en el cómputo de la banda total las bandas rápidas, especialmente en este caso las que van de 9 a 31 Hz (pues la de 33 Hz no se incluye en la suma total), bandas que, como hemos visto, disminuyen cuando peor es el rendimiento en este subtest.

Al analizar las correlaciones con el subtest "comer", deben tenerse muy en cuenta las explicaciones dadas anteriormente para entender los resultados en la complejidad y en la banda total, pues se aplicarían los mismos principios. Aparte de estas consideraciones, es notable la gran cantidad de correlaciones encontradas en este subtest, todas ellas referidas a bandas que irían en la gama de  $\alpha$  a  $\beta_2$ , de 9 a 33

Hz, incluyendo la banda de 40 Hz, y todas ellas en el sentido esperado según datos expuestos en la introducción (apartados 4.2, 4.3 y 4.4). La tendencia es a implicar un mayor número de zonas corticales a medida que aumenta la frecuencia de la banda.

La habilidad medida en este subtest, si bien es relativamente compleja, no lo es tanto como para presentar este cúmulo de correlaciones, ya que los comportamientos medidos en, por ejemplo, "actividades de la vida cotidiana" son más complejos. Esto nos lleva a pensar que junto a la capacidad de comer autónomamente deben ir ligadas gran cantidad de habilidades y funciones, y que la pérdida de autonomía en la alimentación debe ser un signo de grave empeoramiento general.

En el comportamiento de "vestir" deben involucrarse áreas relacionadas con la visión (occipitales), áreas de asociación parieto-temporales y áreas de control motor, como son las frontales posteriores (Kolb y Wishaw, 1985; Fuchs y Phillips, 1989). Esto es lo que parecen reflejar las correlaciones halladas en este subtest, todas ellas en el sentido esperado.

Lo más destacable de las correlaciones con el control de esfínteres es el aumento en varias regiones de la corteza, tanto frontales como posteriores (especialmente estas últimas) de la banda  $\delta$ , más concretamente de sus componentes de 1 y 3 Hz, a medida que empeora dicho control. Teniendo en cuenta aportaciones expuestas anteriormente en la introducción (apartado 4.2) acerca de la banda  $\delta$ , y considerando que en el control de esfínteres no debe estar implicada una gran extensión de la corteza, sino sólo una mínima parte (Andrew y Nathan, 1964), debemos pensar que también el control de esfínteres no es independiente en este caso, sino que debe estar asociado a un deterioro global. Curiosamente, a diferencia del subtest "comer", en este caso dicho deterioro global no se muestra en una disminución de las bandas rápidas sino en un aumento de las más lentas, con lo cual parece deducirse que ambos fenómenos son independientes.

Resulta paradójico el hecho de que Giannitrapani (1985) encontrase, junto con otras, correlaciones positivas entre la banda 1 Hz y un mejor rendimiento en determinadas tareas intelectuales. Nuestros resultados están más en consonancia con la interpretación clásica de este tipo de actividad, en el sentido de ser indicadora de un deterioro cortical o intelectual (Niedermeyer, 1987b). Además debe tenerse en cuenta que el mismo Giannitrapani (1988, 1991) encuentra un

notable descenso de esta banda en pacientes con EA en comparación con sujetos control.

Las correlaciones con el subtest "cambios de personalidad, intereses y conducta" se pueden describir principalmente como una disminución de la potencia de las frecuencias rápidas (15, 21, 23, 27, 31, 33 Hz,  $\beta_2$  y 40 Hz) y un enlentecimiento que se traduce en la disminución de las frecuencias medias y la movilidad, así como de la relación  $\alpha/\theta$ , todo ello a medida que mayor (peor) es el rendimiento en el subtest.

En cuanto a la complejidad, que también muestra una disminución, se puede explicar extrapolando lo mencionado al discutir las correlaciones referidas al total de la escala de Blessed y cols. El subtest "cambios de personalidad, intereses y conducta" explora una serie de comportamientos en los que parecen jugar un gran papel mecanismos fundamentalmente inhibitorios y/o emocionales. Las zonas corticales fundamentalmente involucradas en estos procesos serían las prefrontales (Fuchs y Phillips, 1989).

En nuestros resultados varias de las correlaciones se encuentran sobre zonas frontales, pero un cierto número de ellas se encontraría en zonas más posteriores, tales como las zonas parieto-temporales e, incluso, las occipitales. Esto podría deberse, en parte, a que el deterioro cortical es posiblemente difuso en la EA (como desarrollaremos más adelante), aunque puede que las zonas posteriores sean las más afectadas (como se desarrollará al hablar del sexto objetivo específico), junto con el hecho de que probablemente lo que se mide en este subtest vaya también asociado, como vemos en los casos de "comer" y "control de esfínteres", con deterioros en otras áreas del comportamiento. Es decir, el deterioro en estos procesos inhibitorio-emocionales no sería un fenómeno aislado en la EA.

En las funciones de memorización y evocación de información parecen estar involucradas, de una manera paralela y recíproca, las áreas de asociación frontal y parietal (Goldman-Rakic, 1989). De ahí que en la prueba "lista de palabras" hayamos encontrado correlaciones del signo esperado en electrodos frontales y parietales. A mejor rendimiento en la prueba parece darse una disminución de la banda  $\theta$  y de su subcomponente 5 Hz, siendo probablemente ambas reflejo del mismo fenómeno; también se produce un aumento de la

frecuencia media comprendida entre los 4 y los 20 Hz y de la relación  $\alpha/\theta$ , resultados todos ellos esperables según datos expuestos anteriormente.

Habría que añadir que Giannitrapani (1985), como ya mencionábamos anteriormente (apartado 4.4), encontró un aumento de la potencia de las frecuencias que componen la banda  $\theta$ , asociado a un mejor rendimiento en ciertas funciones intelectuales; no obstante, en alguna ocasión encuentra correlaciones de signo contrario, lo que podría estar indicando una cierta flexibilidad en el comportamiento de esta banda, cuyo aumento o disminución indicaría una mejor o peor función dependiendo del tipo de tarea de que se trate, o bien fenómenos diferentes que se manifiestan en la misma frecuencia.

Esto estaría indudablemente relacionado con la división de Liberson (1985) de las funciones intelectuales en "pasivas" y "activas", en función principalmente de si correlacionan con frecuencias inferiores (pasivas) o superiores (activas) a 13 Hz.

#### 8.5.- Diferencias individuales en los potenciales evocados

En relación a los potenciales evocados, hemos podido ver que los componentes P1, N1, P2 y N2 no han correlacionado, ni en su amplitud ni en su latencia, con ninguna de las variables cognitivo-conductuales estudiadas. Resulta paradójico este hecho por cuanto son componentes que se consideran como propiamente corticales (Vaughan y Arezzo, 1988), y la corteza cerebral es, como ya hemos visto, una de las partes que más pronto y en mayor cuantía se ven afectadas en la EA (Mann, 1989). Por tanto, era de esperar que concretamente los índices globales de deterioro (M-EC y escala de Blessed y cols.) correlacionaran con alguna alteración de estos componentes.

Se suele considerar que las ondas P1 y N1 se generan por los mismos elementos neurales, y que hipotéticamente éstos estarían en la capa III del plano temporal superior (Vaughan y Arezzo, 1988). Si tenemos en cuenta que, ya desde los primeros momentos de la enfermedad, esta parte de la corteza es uno de los lugares en los que se produce mayor pérdida neuronal y aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares (Miller y cols., 1987; Mann y cols., 1988), sería de esperar que, dado que los componentes P1 y N1 representan la llegada de la excitación a las capas profundas de la corteza sensorial primaria, su latencia no se

viese alterada, pero sí su amplitud. Es decir, sería menor el número de neuronas que contribuyesen a la formación de dichos componentes.

No obstante, hemos de considerar el relativamente pequeño tamaño de nuestra muestra de sujetos que fueron capaces de realizar la prueba, lo que puede explicar la ausencia en este caso de significación estadística, y el hecho que ya apuntamos en la introducción (apartado 4.6) de que diversos estudios han encontrado alteraciones en los componentes N1, P2 y N2a en la EA.

La latencia de N2b correlacionó negativamente con las puntuaciones en el M-EC. Su amplitud disminuye cuanto mayor es el deterioro según la escala de Blessed y cols. Dicho componente parece tener un origen frontal (Squires y cols., 1975, 1977), región que, como ya mencionamos en la introducción, se halla alterada en la EA (estudios con TEP y TEFS, apartado 2.7; estudios sobre alteraciones histológicas, apartado 2.4). Estos resultados nos están indicando cierta independencia entre la amplitud y la latencia de este componente, por cuanto cada parámetro está asociado a fenómenos de carácter distinto (funciones de carácter intelectual para la latencia, y funciones de comportamiento social y emocional fundamentalmente en la amplitud). En un caso impera la velocidad de la acción y en otro la intensidad.

Si bien se suele considerar que N2b y P3a forman un complejo único originado por las mismas estructuras neuronales (Squires y cols., 1975), podemos ver cómo la latencia de P3a correlaciona negativamente con la totalidad de las pruebas cognitivo-conductuales exploradas, dando idea de cierta independencia de ambos componentes, así como que la latencia de P3a puede estar midiendo algo inespecífico que podría llamarse "grado de demencia" o, lo que es lo mismo, nivel de deterioro cognitivo global en memoria, atención, lenguaje, praxias, personalidad, actividades de la vida cotidiana, etc. Paradójicamente, este componente no se ha estudiado en la EA.

Cabe la posibilidad de que N2b y P3a compartan un mismo generador, sobre todo teniendo en cuenta que siempre aparecen juntas, pero que en la generación de la P3a intervenga además algún otro elemento neuronal que explique esta diferencia en sus correlaciones con las variables cognitivo-conductuales. Esto podría también explicar por qué la latencia P3a correlaciona con más variables que la de N2b.

El componente que sí se ha estudiado extensamente en la EA es la P3b. Siempre se la ha encontrado aumentada en latencia en estos pacientes. El hecho de que correlacione con el M-EC y la prueba de memoria, pero no con la escala de Blessed y cols. quiere decir que está más relacionada con la actividad de carácter intelectual y no con otras variables cognitivo-conductuales que también se ven alteradas en la EA. Estos datos estarían en consonancia con los datos de St. Clair y cols. (1988) y Neshige y cols. (1988), donde la capacidad intelectual se midió con la versión de Christensen de la prueba neuropsicológica de Luria (Christensen, 1979) y con la Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1981), respectivamente.

La alteración de la P3b en la EA es compatible con los generadores propuestos para este componente que, como se expuso en el apartado 4.6, involucrarían principalmente al lóbulo temporal medial (hipocampo y amígdala), el locus coeruleus, lóbulo parietal inferior y posterior y lóbulo frontal. Como también se expuso en la introducción, estas zonas se encuentran afectadas en la EA.

De todo lo expuesto en relación al objetivo específico número 5, cabe destacar que hemos visto cómo las diferentes bandas y parámetros de los componentes de los PE son sensibles a diferencias individuales en variables cognitivo-conductuales. Por tanto, no queda descartada la hipótesis que establecimos en dicho objetivo de que existe una clara relación entre medidas electroencefalográficas y medidas cognitivo-conductuales en la EA, y de que esto podría ser una explicación de por qué se han encontrado resultados que no siempre concuerdan entre unos autores a otros, tanto en EEG como en PE, ya que la variabilidad en síntomas y signos de los sujetos conlleva variabilidad en síntomas y signos de los grupos.

Esto ya se pudo intuir al analizar el cuarto objetivo específico, ya que a pesar de las diferencias notables existentes entre los grupos, la clasificación individual no era enteramente satisfactoria.

Por último habría que decir resumidamente que, en términos generales, podemos decir que un empeoramiento de la señal electroencefalográfica en la EA vendría dado por: aumento de la potencia de las bandas lentas, del rango  $\delta$  y  $\theta$ , disminución de la potencia de las bandas rápidas, disminución de la movilidad y de las frecuencias medias, disminución de la relación  $\alpha/\theta$ . Esto está de acuerdo con lo esperado en función de la mayoría de los datos de la literatura consultada, a

excepción de la complejidad, que ha arrojado resultados paradójicos aunque en cierto modo explicables.

Otro dato más a añadir a estas consideraciones vendría dado en las gráficas comparativas de las figuras 46 a 57, donde se aprecia que el grupo con EA presenta mayores valores en las bandas lentas, se cruza en los 9 Hz, y a partir de entonces presenta menores valores de potencia que el grupo control.

#### 8.6.- Secuencia temporal de los daños corticales en la EA

Con respecto a lo planteado en el sexto objetivo específico, cabe decir en primer lugar que, en base a los resultados estrictos de la prueba de Kruskal-Wallis, todas las zonas corticales se encuentran afectadas en la EA en igual medida. Estos son los resultados que arroja la electroencefalografía computadorizada. Es decir, que electroencefalográficamente existiría una alteración difusa de toda la corteza, pues todos los electrodos han mostrado algún tipo de alteración electroencefalográfica (considérense, además los resultados del ANOVA de dos factores al comparar el grupo con EA con el grupo control) y que dicha alteración no es progresiva desde la normalidad (grupo control) hasta el estadio moderado de la EA. Nos basamos para decir esto en que, al comparar los tres grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis, no hemos encontrado diferencia significativa en ningún caso entre ambos grupos de pacientes, por lo que no se puede considerar, siendo estrictos, un progreso en el deterioro electroencefalográfico. Rae-Grant y cols. (1986) y Soininen y cols., 1989) ya apuntaban el hecho de que la progresión del deterioro electroencefalográfico no se da en todos los sujetos, aunque sí en buena parte de los mismos.

No obstante, es posible hacer algunas consideraciones de interés. Una sería que, para estudiar el deterioro progresivo en la EA, las comparaciones se deberían haber realizado exclusivamente entre ambos grupos de pacientes, sin tener en cuenta al grupo control. Con el procedimiento empleado estábamos presuponiendo que el deterioro sigue una evolución progresiva y continua que iría desde la normalidad hasta los pacientes en estadios más avanzados, y quizá esto no sea exactamente así. Todavía no está claro si la EA supone un envejecimiento más acelerado (la diferencia con los sujetos sanos es cuantitativa) o si, por el contrario, es una patología cualitativamente distinta del envejecimiento.

Otra consideración se refiere a los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis en los que han aparecido diferencias entre el grupo con EA moderado y el grupo control, pero no entre el grupo con EA leve y los otros dos grupos. Así, podemos inferir que el grupo con EA leve se encuentra estadísticamente entre los otros dos grupos y es posible sacar conclusiones, aunque sean orientativas, sobre la progresión de la enfermedad. Esto iría necesariamente ligado a un estudio de las gráficas comparativas entre los tres grupos (figuras 70 a 110). Además podríamos tener en cuenta las correlaciones analizadas al hablar del objetivo específico anterior.

Por tanto, si consideramos los resultados relativos a la banda  $\theta$  y su componente de 5 Hz, llegamos a conclusiones muy similares: existiría un aumento de dichas bandas a medida que avanza la enfermedad en regiones posteriores, es decir, parietales, temporales izquierdas, occipitales, y en las regiones frontales más posteriores, incluyendo la lateral derecha. Las bandas de 1 Hz y  $\delta$  aumentarían progresivamente en el parietal derecho, la de 3 Hz en el temporal derecho. Existiría una disminución progresiva de ciertas bandas rápidas, como son 19 y 21 Hz y  $\beta_2$  en regiones frontales, especialmente del lado derecho. La movilidad descendería en el electrodo occipital derecho, temporal izquierdo (donde también descendería la frecuencia media de 4 a 20 Hz) y frontal lateral izquierdo.

Las correlaciones que más nos interesaría examinar aquí serían las relativas a las medidas globales de demencia, no a los subtests, es decir las del M-EC y la escala de Blessed y cols. En ellas comprobamos que unos mejores resultados en el M-EC se acompañan de mayores valores de potencia en bandas rápidas en zona occipital, y que unos mejores resultados en la escala de Blessed y cols. se acompañan de mayores valores de bandas rápidas y de la relación  $\alpha/\theta$  fundamentalmente en zonas parietales, temporales y occipitales.

A modo de resumen diremos que, en general, el deterioro electroencefalográfico se traduce en un aumento de la potencia de las bandas lentas (principalmente del rango  $\delta$  y  $\theta$ ) y una disminución de la potencia de las rápidas, así como de las frecuencias medias y la movilidad. Considerando conjuntamente los resultados en la prueba de Kruskal-Wallis y las correlaciones, vemos que el deterioro progresivo abarca la totalidad de los electrodos estudiados. También observamos una cierta tendencia a que el mayor número de correlaciones y resultados de la prueba de Kruskal-Wallis se den mayoritariamente en las zonas posteriores de la corteza, zonas parietales,



**temporales y occipitales, especialmente los resultados relativos a las bandas lentas del rango  $\delta$  y  $\theta$ . Ya mencionamos que se considera anormal encontrar estas bandas lentas profusamente en el adulto sano despierto y que suelen estar relacionadas con algún tipo de alteración cortical de carácter estructural más que meramente funcional (Scott, 1976; Duffy y cols., 1989). De hecho, la presencia de  $\theta$  en zonas posteriores, incluyendo las occipitales, suele ser un índice de inmadurez cortical en niños (Niedermeyer, 1987c), por lo que, extrapolando, también podría tenerse en cuenta como posible indicador en la EA.**

Parece que el daño cortical medido con electroencefalografía es mayor en zonas posteriores, incluyendo las occipitales, que en anteriores de la corteza a medida que avanza la enfermedad, si bien el deterioro progresivo abarcaría toda la corteza. Así, nuestros resultados coinciden con lo establecido por autores como Filipovic y cols. (1989) o Ihl y cols (1989a, 1989b) y otros utilizando otras técnicas. Como dato añadido, si observamos las gráficas de las figuras 87 a 98, veremos un aumento progresivo en función del estadio de deterioro de la potencia de frecuencias lentas en la EA, con una disminución (que esta vez no sería gráficamente progresiva) de la potencia a partir de una determinada frecuencia, viéndose, además, que las diferencias entre los tres grupos, en las bandas lentas, son gráficamente mayores en electrodos posteriores que en los frontales. Los datos exploratorios de la primera fase también nos parecen indicar que el daño es global, pero mayor en zonas posteriores.

#### **8.7.- Asimetrías en la EA**

Con respecto al séptimo objetivo específico, nuestros resultados indican que no se puede hablar de una asimetría de las alteraciones corticales de la EA, al menos con variables electroencefalográficas. El hecho de que en el ANOVA de dos factores la interacción entre el factor grupo y el factor electrodo no haya arrojado resultados significativos en ningún caso nos está indicando que, si existe una asimetría en la distribución de la actividad electroencefalográfica en la EA ésta debería darse también en los sujetos sanos.

Si observamos los mapas de actividad eléctrica cerebral podemos apreciar, tanto en los de la primera como en los de la segunda fase, que hay una tendencia en los grupos con EA, a excepción del grupo con EA moderada, a presentar en zonas izquierdas un mayor voltaje de la banda  $\delta$  y de las bandas de dos

Hz en ella comprendida. Es decir, que dichas zonas estarían más afectadas que las derechas.

En las otras bandas no parece existir ninguna asimetría detectable. Esto se reflejaría también en el hecho de que en las correlaciones no hayamos visto un claro predominio de un hemisferio sobre otro en términos generales. Como ya mencionábamos al final del apartado 2.7, el tema es polémico, pero nuestros datos parecen apuntar claramente a que, al menos a nivel electroencefalográfico, las alteraciones en la EA son fundamentalmente simétricas.

### 8.8.- Análisis factoriales

A continuación trataremos el octavo objetivo específico, referido a qué factores subyacen a las diversas bandas de dos Hz de ancho y los distintos electrodos para el caso de la EA y los ancianos sanos separadamente, y para ambos grupos conjuntamente.

De los tres análisis factoriales realizados (uno por grupo y un tercero con ambos grupos a un tiempo) se pueden extraer unos trece factores que definen la forma de agruparse en el espacio las bandas de frecuencia analizadas. Cabe decir que ha habido ciertas diferencias con los encontrados por Giannitrapani en niños (1980, 1982, 1985), lo que será un dato importante a tener en cuenta. Estos estudios de Giannitrapani son los únicos precedentes que hemos encontrado en la literatura en los que, como en nuestro caso, se realiza un análisis factorial lo suficientemente completo que incluya el espectro de frecuencias dividido en bandas de dos Hz y un gran número de electrodos.

Tres de dichos factores han aparecido simultáneamente en los tres análisis factoriales, lo que nos lleva a considerar su consistencia y, por tanto, su importancia. Uno de los tres factores comunes a los tres análisis es el que podríamos llamar "ondas intermedias difusas", compuesto de bandas de frecuencia intermedias (de 13 a 19 Hz) para el espectro analizado (de 1 a 33 Hz). En algunos análisis las hemos denominado "semi-difusas" por el hecho de que no llegaban a abarcar todos los electrodos, pero a la vista de los resultados globales hemos optado por considerar que es el mismo factor y que la mejor manera de denominar su distribución es considerarla difusa. Sus pesos son, además, algo mayores en el lado izquierdo que en el derecho.

En los estudios precedentes antes citados, realizados con niños, se encontraron dos factores, uno de 13 a 15 Hz y otro de 15 a 17 Hz, que podrían considerarse componentes separados del mismo factor, ya que fueron encontrados principalmente y de forma difusa en condiciones de reposo. Hemos de suponer que la unión de ambos factores sería propio al menos de sujetos en edades avanzadas, mayores de 65 años, y cuya presencia es independiente de si el sujeto sufre o no la EA. Quedaría por realizar un estudio con sujetos en edades no tan avanzadas para descubrir si esta actividad se agrupa en uno o dos factores.

Giannitrapani (1985) encuentra que la actividad de 15 a 17 Hz puede estar indicando que realmente los sujetos no están en verdadero reposo, sino que pueden estar con cierto grado de aprehensión respecto a lo que se espera de ellos en la situación experimental. El factor de 13 a 15 Hz estuvo presente, además, durante la realización de actividades aritméticas en los trabajos de Giannitrapani. Como ya apuntamos en la introducción (apartado 4.2), la actividad  $\beta$  está relacionada tradicionalmente con actividades cognitivas y eventos emocionales (Ray y Cole, 1985), así como relacionada con mecanismos de análisis de los estímulos (Giannitrapani, 1971). La situación de experimentación puede crear en los sujetos un cierto estado de ansiedad, que en muchos casos fue manifestada verbalmente por los propios sujetos, estando además los sujetos a la expectativa de las instrucciones e indicaciones del experimentador.

Otro factor que ha aparecido en los tres análisis sería de "actividad rápida posterior", incluyendo bandas de 21 Hz en adelante localizadas en toda la corteza excepto las regiones frontopolares. Las regiones occipitales participan en menor medida en este factor cuando se analizan ambos grupos conjuntamente, por lo que al ser descrito en los resultados a este factor se le llamó "ondas rápidas parieto-temporales". No obstante, un análisis global de los datos nos ha llevado a considerarlo como el mismo factor que en el análisis por separado de cada grupo denominábamos "actividad rápida posterior".

Este factor podría estar muy relacionado con el encontrado por Giannitrapani (1985) en su muestra de niños durante diferentes estados conductuales, incluido el de reposo, y cuya distribución principal se daría en áreas temporales y frontales laterales (que incluyen la zona anterior del lóbulo temporal), pero secundariamente en todos los demás electrodos. Quizá aquí podamos explicar la presencia de uno de los dos factores que se han encontrado en el análisis conjunto de ambos grupos pero no en los análisis independientes, es decir, el factor "ondas

rápidas occipitales bilaterales y frontopolares derechas", que creemos puede tener relación con el anterior.

Tendríamos, pues, un factor común a las muestras de niños y a las de ancianos mayores de 65 años, padezcan o no EA, factor de actividad de 21 a 33 Hz que, dependiendo de la tarea o incluso del grupo, se distribuye en unas u otras regiones, aunque su principal presencia se da en regiones parieto-temporales en los ancianos (temporales en los niños). La presencia de este factor durante condiciones de reposo, como es el caso del presente trabajo, fue interpretada por Giannitrapani (1985) como reflejo de que los sujetos podían estar repitiéndose a sí mismos las últimas instrucciones recibidas, dado que el patrón que él halla en esta condición es muy similar al hallado durante la recepción de estímulos verbales.

Por nuestra parte, preferimos considerar la presencia de este factor como reflejo de la existencia de actividad de rápidas frecuencias que, si bien sería independiente del primer factor descrito, reflejaría probablemente estados corticales de activación debido a la expectativa ante el medio y/o a la ansiedad de los sujetos.

El último de los factores comunes a los tres análisis sería el denominado " $\alpha$  difusa". La existencia de este factor es natural en estado de reposo, según la concepción clásica de esta banda (véase apartado 4.2), si bien suele ser mayor con ojos cerrados que con ojos abiertos. Puede estar indicando la presencia de mecanismos de búsqueda de estímulos, interpretación formulada ya para la banda  $\alpha$  por Pitts y McCulloch (1945) y Walter (1950), y desarrollada posteriormente por Giannitrapani (1971, 1985). Su presencia en forma de factor independiente nos indica, por un lado, su existencia como algo más que una mera construcción teórica producto de la división convencional de frecuencias, pero por otro lado podemos ver que sus límites no son siempre los clásicamente establecidos, pues en varias ocasiones la banda  $\alpha$  aparece acompañada de actividad de menor frecuencia.

El factor "ondas lentas difusas" (de 1 a 7 Hz) apareció únicamente al analizar el grupo con EA y ambos grupos conjuntamente, en este último caso probablemente por la presencia del grupo con EA, del cual sería propio. Ya hemos mencionado en diversas ocasiones que la presencia en cantidades importantes de estas bandas (que corresponden al rango de  $\delta$  y  $\theta$ ) es clásicamente un signo de alteración cortical (especialmente  $\delta$ ), generalmente más de carácter

estructural que meramente funcional (véase el apartado 4.2 y lo relativo a las correlaciones, en esta discusión). De ahí la presencia de este factor en la EA, presencia que sería difusa, pues ya hemos llegado anteriormente a la conclusión de que el daño cortical de la EA, medido electroencefalográficamente, se produciría en toda la corteza.

Es de interés observar que, al menos en la EA,  $\delta$  y  $\theta$  se presentan conjuntamente en un solo factor; en los estudios con niños (Giannitrapani, 1985) ambas bandas se encontraron como factores independientes, incluyendo el de la banda  $\theta$  parte de la frecuencia más baja de la banda  $\alpha$ .

Esto podría estar relacionado con el factor que hemos encontrado en el grupo control y que denominamos " $\theta$  posterior", que pensamos puede haber generado la presencia en el análisis de ambos grupos en conjunto del factor que hemos llamado "actividad de 7 Hz post-central". Este factor " $\theta$  posterior" incluye actividad de la banda  $\delta$ , lo que nos pone de manifiesto una vez más que los límites clásicos para las bandas del espectro de frecuencia son más teóricos que prácticos. Por este hecho, pensamos que es posible que sea la manifestación en el grupo control de un fenómeno parecido al factor "ondas lentas difusas" (1 a 7 Hz) del grupo con EA, en este caso excluyendo la actividad de más baja frecuencia (que reflejaría un mayor deterioro) y circunscribiéndose a regiones posteriores.

Esto estaría en consonancia con lo indicado por Hooijer y cols. (1990), es decir, que el entecimiento del EEG es espúreo en los ancianos y más marcado en pacientes con EA. Pensamos que en este caso es posible que  $\theta$  esté reflejando un cierto deterioro cortical propio de los ancianos sanos (Niedermeyer, 1987b) más que el fenómeno contrario también encontrado circunstancialmente para  $\theta$ , como veremos al hablar del siguiente factor. El hecho de que este factor se circunscribe a regiones posteriores, las regiones que hemos visto eran las que más daño sufrían en pacientes con EA, sería un dato, aunque de menor entidad, que apoyaría la hipótesis de que la EA es un fenómeno, cuantitativamente pero no cualitativamente, distinto del envejecimiento cortical normal.

No obstante, otra posibilidad es que dicha presencia de  $\theta$  y parte de  $\delta$  en sujetos normales no sea sino reflejo del hecho de que en sujetos sanos adultos, sin deterioro cortical, se haya encontrado actividad de estas frecuencias con electroencefalografía computadorizada (Duffy y cols., 1989), actividad que sería de

mucha menor cuantía que en sujetos con patología cortical. En el análisis factorial sólo se explora la agrupación espacial de la actividad, no su cuantía.

Nos hemos encontrado un factor de ondas rápidas frontales, independiente de los mencionados anteriormente. En el grupo con EA se presenta en el lado izquierdo, y en el grupo control en el lado derecho, incluyendo en este segundo caso actividad  $\theta$  frontolateral. Este último hecho evidencia la presencia conjunta de actividad rápida cortical con actividad lenta que es considerada clásicamente como reflejo de hipofunción cortical. No obstante debe tenerse en cuenta algo que Giannitrapani (1985) y Petsche y cols. (1986) encuentran actividad  $\theta$  relacionada con ciertas funciones intelectuales, con lo que es posible que para algunos tipos de tarea exista un aumento de las bandas de la frecuencia de la banda  $\theta$ , mientras que en otras no sea así, como ya apuntó Liberson (1985) para los datos de Giannitrapani.

Esto nos lleva necesariamente a tener en cuenta ese factor que sólo se encontró en el grupo control y que hemos llamado "miscelánea frontal". Aquí, la presencia de actividad de 5 Hz junto con actividad rápida se da de manera inversa, es decir, disminuye la actividad de 5 Hz a medida que aumenta la actividad rápida. Así, en nuestros datos tenemos ejemplos de los dos casos en los que se puede presentar  $\theta$  asociada con activación cortical.

Es probable que el factor "ondas rápidas frontales del lado izquierdo" encontrado en los pacientes con EA tenga más que ver con el llamado "miscelánea frontal" de los controles que con el factor "ondas rápidas frontales del lado derecho" del grupo control. Esto es así porque, aunque en el grupo con EA no se han encontrado pesos negativos para la frecuencia de 5 Hz, la distribución de las bandas rápidas es en cierto modo similar, es decir, se encuentra en ambos casos una clara preferencia por el lado izquierdo, siendo la disminución de la potencia de la banda 5 Hz un hecho que sólo se daría en el grupo control, y no en el grupo con EA por la tendencia general que muestra este grupo a aumentar los valores de potencia de dicha banda.

En ambos grupos hemos hallado un factor de 1 Hz. El hecho de no encontrarlo en el análisis conjunto de ambos grupos nos puede estar indicando que el fenómeno es en cierto modo diferente. Considérese además que mientras en el grupo control su presencia es más bien difusa, en el grupo con EA se circunscribe a áreas parietales y frontales posteriores.

Con la llegada de la electroencefalografía computadorizada se descubrió que, contrariamente a lo que hasta entonces se había pensado, la actividad de la banda  $\delta$  está siempre presente en los sujetos sanos (Duffy y cols., 1989), si bien la diferencia entre un grupo con patología cortical y otro sano estaría en que en el primero la cantidad de potencia de dicha banda sería mucho mayor (véase el apartado 4.2). Ya se demostró en el ANOVA de dos factores del presente trabajo que ambos grupos diferían significativamente en la banda de 1 Hz, teniendo el grupo con EA mayores valores de potencia que el grupo control. Pensamos, pues, que en este caso la frecuencia de 1 Hz en sujetos sanos no estaría necesariamente ligada a los procesos normales de envejecimiento cortical (Niedermeyer, 1987b), posibilidad que no se descartó para la actividad  $\theta$  posterior que mencionamos anteriormente. La banda de 1 Hz pertenece a la actividad  $\delta$ , si bien el hallazgo de un factor en ambos grupos en el que sólo la banda de 1 Hz está presente, nos indica la importancia e independencia (ocasional, pues en otros factores sí apareció ligada al resto de la banda  $\delta$ ) de esta banda, así como que la banda  $\delta$  no es una entidad siempre unitaria, al menos en sujetos de más de 65 años.

En el grupo control hemos encontrado un factor de 13 Hz, con distribución postcentral y frontopolar derecha, mientras que en el grupo con EA hemos hallado un factor de 9 Hz de distribución frontal izquierda. Giannitrapani (1985) encontró que la banda 13 Hz es de notable interés, ya que correlaciona con la mayoría de las pruebas intelectuales por él exploradas (con altos niveles de significación) y que puede tener relación con la frecuencia dominante o de fondo. De hecho le sirvió a Liberson para marcar la diferencia entre inteligencia "pasiva" y "activa" en función de que las correlaciones estuvieran por debajo o por encima de esta frecuencia, además de ser esta frecuencia la que marca el inicio de la banda  $\beta$ . Pensamos que esto es lo que está reflejando este factor en el grupo control, la presencia independiente de esta importante actividad capital.

En el grupo con EA, dado su deterioro cortical, con el consiguiente enlentecimiento (véanse los apartados 4.2 y 4.5), esta actividad principal bajaría a la frecuencia de 9 Hz, hecho suficientemente avalado al haber encontrado descensos significativos en las frecuencias medias del grupo con EA en comparación con el grupo control en el ANOVA de dos factores. Las diferencias entre grupos en la regionalización de esta actividad puede que esté reflejando diferentes tendencias en los comportamientos cognitivos de los grupos (es decir, que los pacientes con EA se autorrepitan, para no olvidarlas, las instrucciones

recibidas, de ahí su presencia en zonas motoras del lenguaje), aunque este hecho no es posible confirmarlo en nuestros datos y es demasiado elucubrativo, aunque coincida con las afirmaciones de Giannitrapáni (1985).

Por último, hemos encontrado un factor de 19 a 23 Hz en el grupo con EA en regiones parietales. Son frecuencias que están por encima de  $\beta_2$ , y que ya hemos dicho parecen relacionadas con una activación cortical. Pensamos que la presencia en el grupo con EA de este factor en las regiones más afectadas puede ser reflejo de mecanismos de compensación, una hiperfunción de lo que aún no ha sido dañado en dichas zonas como intento de paliar la menor capacidad funcional.

Para terminar resumidamente lo referido a los factores electroencefalográficos, existen factores comunes a ambos grupos que podríamos considerar propios de personas con o sin EA mayores de 65 años, quedando por demostrar si se presentan también en personas de menor edad. También hemos visto factores propios de cada grupo y otros que serían similares pero que muestran peculiaridades en cada grupo. Finalmente, se ha podido ver que la división clásica del espectro de frecuencias es más convencional que real, pues las divisiones de dicho espectro pueden ser realizadas y combinadas de muchas maneras.

#### 8.9.- EEG computadorizada. MAEC y EA

Nuestros resultados indican que la DMI no tendría un patrón característico de MAEC, una ubicación unívoca, sino diferente en cada sujeto. Esta idea debería ser contrastada con análisis de MAEC individuales, lo que estaba fuera del objetivo del presente trabajo.

En cuanto a la EA, son varios los resultados que habría que destacar. En primer lugar, se corroboran la mayoría de los estudios consultados en cuanto a que en la EA se produce un aumento de la potencia de las bandas  $\delta$  y  $\theta$  y una disminución de la potencia de  $\beta$  ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) (Berg y cols., 1984; Duffy y cols., 1984; Penttilä y cols., 1985; Visser y cols., 1985; Scarone y cols., 1988; Ihl y cols., 1988, 1989; Breslau y cols., 1989; Guidi y cols., 1989; Coben y cols., 1990). No todos los estudios encuentran siempre estos resultados (véase el apartado 4.2), estando incluso el caso del trabajo de Gueguen y cols. (1989) en el que no se halló ninguna diferencia en estas bandas entre un grupo con EA y un grupo control, aunque sí en la relación  $\alpha/\theta$ . No obstante, la mayoría de los trabajos coinciden en lo antes



expuesto, lo cual debería ir unido a la consideración de que la metodología estadística aquí utilizada supone una mejora con respecto a numerosos trabajos anteriores.

La banda  $\alpha$  sólo disminuyó su potencia en la EA durante la prueba de ojos cerrados de la primera fase de nuestro estudio. Esto estaría en consonancia con la consideración de esta banda como dependiente del estado de los sujetos, y por lo tanto más variable en sus resultados (Coben y cols., 1985, 1990), teniendo en cuenta, además, lo que ya se expuso acerca de los problemas derivados de los registros en personas con demencia durante la prueba de ojos cerrados.

Otros signos de empeoramiento del EEG en la EA serían la **disminución de la relación  $\alpha/\theta$** , lo que también corrobora datos de otros autores (Gueguen y cols., 1988, 1989; Filipovic y cols., 1989; Soininen y cols., 1989), y la **disminución de la frecuencia media**, tanto de la global como de la restringida, lo que también estaría en consonancia con los resultados de otros autores, incluyendo el hecho de que ambas frecuencias medias presenten resultados bastante similares (Brenner y cols., 1986; Gueguen y cols., 1988; Soininen y cols., 1989) (véase, además el apartado 4.5).

La **movilidad** ha seguido el comportamiento esperado en base a las hipótesis de Hjorth (1986), es decir, ha disminuido sus valores en la EA, lo cual puede estar en consonancia con la interpretación de este parámetro como buen **indicador de daño o deterioro cortical**, ya que además fue, junto con la relación  $\alpha/\theta$  y las dos frecuencias medias, uno de los parámetros que, mayores diferencias arrojaron en la comparación del grupo con EA con el grupo control. Sin embargo, la hipótesis de Hjorth con respecto a la **complejidad** creemos debería matizarse, pues no se produjo el aumento significativo esperado para este parámetro en la EA. Ya mencionamos anteriormente que es posible que en un primer momento en la EA aumente la complejidad y posteriormente la señal electroencefalográfica se vaya haciendo menos compleja, de ahí que al considerar unitariamente al grupo con EA no se hallen diferencias significativas con el grupo control.

No hemos podido corroborar los datos de otros autores (Guidi y cols., 1989) que encuentran un aumento de la potencia de la **banda total** en el grupo con EA, lo que probablemente se deba a que nuestra muestra presenta niveles más bajos de demencia.

La banda de 40 Hz no ha arrojado los resultados esperados según Sheer (1989) y Loring y cols. (1985). Consideramos que la ausencia de resultados significativos en nuestro estudio puede deberse a que hemos empleado electroencefalografía computadorizada, en lugar de cuantificar el número de ondas de alrededor de 40 Hz por unidad de tiempo, pues queríamos explorar la capacidad de aquélla en la detección de diferencias entre grupos. Nuestros resultados nos permiten afirmar que posiblemente la electroencefalografía computadorizada no es la técnica adecuada para estudiar la actividad de 40 Hz.

Con respecto a las bandas de dos Hz de ancho, nuestros resultados están en parte en línea con los de Giannitrapani y Collins (1988) y Giannitrapani y cols. (1991), se daría un aumento de la potencia de las bandas de 1 a 7 Hz y una disminución de las bandas de 11 a 23 Hz, estando el punto de cruce en la banda de 9 Hz. No obstante, Giannitrapani y Collins (1988) y Giannitrapani y cols. (1991) encontraron el punto de cruce en los 7 Hz, pero podríamos suponer que esto se debe a que sus sujetos estaban en el estadio severo de la enfermedad. Sin embargo, aquí entran en conflicto los datos de las gráficas 87 a 98, en los que separamos dos grupos de sujetos con EA en función de su grado de deterioro. Vemos que el punto de cruce para los sujetos con EA leve se produce entre los 7 y los 9 Hz, mientras que en los sujetos con EA moderado se produce entre los 9 y 11 Hz. Pensamos que esto se deba posiblemente a que en el grupo con EA moderado la banda  $\alpha$  podría presentar mayores valores que en el de EA leve, es decir, no se bloquearía adecuadamente durante nuestra prueba, que es con ojos abiertos (según datos de Gueguen y cols., 1989, sobre la reactividad de  $\alpha$  en la EA).

No obstante, en nuestros cálculos no se han encontrado diferencias significativas en esta banda entre los grupos en cuestión, aunque pueden ser mínimas y lo suficiente para que en las gráficas se observe el punto de cruce en frecuencias algo más altas. Sin embargo, considerando los resultados antes mencionados de Giannitrapani y Collins (1988) y Giannitrapani y cols. (1991), consideramos de enorme interés realizar un estudio en el que se incluyan grupos con EA, en los tres estadios de deterioro, y observar si el punto de cruce se produce en frecuencias más rápidas a medida que avanza la enfermedad o si se produce el fenómeno contrario.

En las gráficas antes mencionadas (87 a 98) también se observa que no existe en los grupos con EA una caída exponencial de la potencia a medida que aumenta la frecuencia. Esta también se observa en las gráficas 46

a 57. Suponemos que la caída exponencial descrita por Giannitrapani y cols. es debida al grado de deterioro de sus sujetos, pues en nuestra muestra se ha encontrado una frecuencia predominante a los 7 Hz en la EA leve y a los 5 Hz en la EA moderada, en consonancia con las concepciones clásicas de un entecimiento del EEG a medida que avanza la enfermedad (véase el apartado 4.5).

Por otra parte, el estudio de las bandas de dos Hz nos ha aportado otros datos de interés. Así, la actividad de las bandas de 21 y 23 Hz, que suelen estar excluidas de los análisis clásicos de la banda  $\beta$ , es significativamente menor en potencia en el grupo con EA. Además hemos visto que frecuencias superiores, que no están estudiadas en la EA, también se muestran afectadas en esta enfermedad, según los estudios correlacionales. Igualmente, dichos estudios correlacionales, junto con los factoriales, han mostrado que la división clásica del espectro de frecuencias no es siempre acertada, y que existen peculiaridades independientes para algunos de los componentes (bandas de dos Hz) de dichas bandas clásicas.

En líneas generales, el hallazgo en nuestros datos de lo que podría llamarse un "aumento de la actividad lenta en el EEG de los pacientes con EA", con su consiguiente, aunque relativamente independiente (según vimos en las correlaciones y análisis factoriales) decremento en la actividad rápida, es compatible con los datos de los trabajos de Stewart y cols. (1984), Buzsaki y cols. (1988), Rieckkinen Jr. y cols. (1990a, 1990b, 1990c) en donde se encuentra que la desaferentación colinérgica del córtex, principalmente por deterioro del núcleo basal de Meynert (NBM), ocasiona un aumento de la actividad lenta.

Como ya vimos en la introducción, especialmente en los apartados 2.4 y 2.5, el sistema colinérgico y el NBM se encuentran muy afectados en la EA. También vimos que el locus coeruleus es un núcleo que sufre una importante alteración en la EA (apartados 2.4 y 2.5) y, según la hipótesis etiopatogénica de Hertz (1989) sería un núcleo de capital importancia en el origen de esta enfermedad, por lo que igualmente nuestros resultados podrían ser compatibles con los trabajos de Foote y cols. (1990) en los que se halla una hipersincronía del EEG cuando se inhibe este núcleo experimentalmente en ratas.

En cuanto al patrón de regionalización de las alteraciones, electroencefalográficas de la EA, nuestros resultados apuntan, en líneas generales, a que éstas se producen de forma difusa, abarcando la totalidad de la corteza de

forma similar, aunque tendiendo a que el daño sea mayor en zonas posteriores que en anteriores.

Otro punto de interés es el hecho de que el factor "electrodo" arrojó resultados significativos en todos los parámetros estudiados, según el ANOVA de dos factores. Esto debe analizarse sin olvidar que la interacción no fue significativa en ningún caso. Así, podemos deducir que los valores en dichos parámetros difieren de unas regiones a otras, así como que los patrones de distribución cortical de los valores de los parámetros estudiados son similares en el grupo con EA y en el grupo control.

No obstante, cabría pensar en la posible existencia de ligeras diferencias de distribución entre ambos grupos, aunque no hayan sido suficientes como para arrojar resultados significativos en el ANOVA de dos factores, pero que pueden verse en los mapas de las figuras 9 a 18. Aquí, se observaría que las distribuciones no son exactamente iguales en ambos grupos. Por lo tanto, dado que en ambos grupos la distribución de los valores de los parámetros electroencefalográficos es fundamentalmente (estadísticamente) la misma, y que no era nuestro objetivo el estudio "per se" de cómo se distribuyen los parámetros electroencefalográficos, los MAEC realizados en las citadas figuras no serán analizados pormenorizadamente en esta discusión. Quedarían como datos que habrán de tenerse en cuenta en todo estudio que quiera indagar la distribución regional diferencial de los parámetros aquí estudiados en sujetos mayores de 65 años, padezcan o no la EA.

No obstante, si tenemos en cuenta los datos de los análisis factoriales aquí realizados, pensamos que sería posible encontrar algunas combinaciones de los diversos parámetros, en vez de estudiar independientemente cada uno de ellos, en los que sí habría diferencias regionales entre los dos grupos. Esto se podría comprobar realizando ANOVA de dos factores con los resultados obtenidos en algunas de las agrupaciones de parámetros encontradas en nuestro análisis factorial.

#### 8.10 Variables electroencefalográficas y variables cognitivo-conductuales

Al analizar los resultados de las correlaciones en respuesta al quinto objetivo específico se pusieron de manifiesto algunos puntos concretos de interés en este campo. Incluso lo relativo al primer objetivo general podría ser tenido en cuenta en este momento, ya que la EA supone un deterioro en variables cognitivo-

conductuales y sus alteraciones electroencefalográficas están relacionadas con un deterioro en dichas variables.

Así, a modo de resumen, podemos decir que generalmente el aumento de bandas lentas ( $\delta$  y  $\theta$ , y bandas de menos de dos Hz de ancho por debajo de 9 Hz) y la disminución de bandas rápidas ( $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y bandas de dos Hz de ancho por encima de 9 Hz) estarían relacionadas con un decremento en la ejecución de variables cognitivo-conductuales. También reflejan el mismo hecho el decremento de la relación  $\alpha/\theta$ , de las frecuencias medias y de la movilidad. Los resultados relativos a la banda total, la complejidad y la banda de 40 Hz no han sido tan concluyentes como los anteriormente referidos.

No obstante, existen puntos que deben ser concretados y que poseen enorme interés. En primer lugar, que las bandas comprendidas en el rango de  $\theta$  no siempre se relacionarían con un empeoramiento de las funciones cognitivo-conductuales, sino que en diversas ocasiones se da el fenómeno contrario, dependiendo de si el tipo de tarea de que se esté tratando entra en la definición de inteligencia "activa" o "pasiva", según Liberson (1985).

En segundo lugar, hablamos de bandas comprendidas en los rangos de  $\delta$  y  $\theta$ , por un lado, y de las comprendidas en los rangos de  $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  o superiores por otro, como si fueran bloques unitarios que se comportan de igual manera. Esto es así únicamente a fin de simplificar la exposición de los resultados, pues es de destacar que la división del espectro de frecuencias en bandas de dos Hz pone de manifiesto ciertas diferencias en independencias entre algunas de estas bandas en relación a variables cognitivo-conductuales, que matizan, enriquecen, e incluso modifican, el conocimiento actual acerca de las bandas convencionales. Estas particularidades ya fueron expuestas anteriormente.

Lo mismo puede decirse de la mención de ambas frecuencias medias, la movilidad y la relación  $\alpha/\theta$  como si se comportaran unitariamente, cuando esto no es así, ya que incluso ambas frecuencias medias presentan peculiaridades entre sí.

Por último, mencionaremos aquí algo que ya se ha dicho pero que puede ser de interés en este lugar: un aumento de las bandas de frecuencia lentas no tiene por qué ir necesariamente unido a una disminución de las bandas rápidas, sino que ambos fenómenos pueden ser relativamente independientes.

Con respecto a las relaciones entre potenciales evocados y variables cognitivo-conductuales en la EA, destaca la latencia del componente P3a por su *relación significativa con todas las variables exploradas.*

## **9.- CONCLUSIONES**

A continuación expondremos las conclusiones generales:

- La cartografía cerebral mediante mapas promedio de grupos de sujetos no sería la mejor aproximación al estudio de la DMI por cuanto en dicha enfermedad las alteraciones electroencefalográficas se producirían de manera muy focalizada y de distribución regional diferente en cada sujeto. Por ello, la **diferenciación entre pacientes con DMI y EA mediante MAEC se debería hacer en base a mapas individuales.**

- La realización de registros electroencefalográficos en sujetos con demencia durante diferentes estados conductuales no parece arrojar mayores datos que los realizados únicamente bajo condiciones de reposo con ojos cerrados u ojos abiertos. De estas dos, la segunda es preferible debido a que se controlan mejor una serie de fenómenos (tales como movimientos oculares y sueño) de difícil control durante la primera. **Las condiciones de reposo son preferibles por cuanto no exigen que los sujetos con demencia realicen tareas que les son difíciles de entender y/o de ejecutar correctamente y que pueden provocar rechazo y ausencia de colaboración.**

- La diferenciación individual de sujetos con EA y sujetos sanos en base a las técnicas de electroencefalografía computadorizada y MAEC no es enteramente satisfactoria, salvo en lo relativo a **excluir la existencia de EA en casos dudosos (p.e., casos con "olvidos seniles benignos").** Se propone aquí la posibilidad de que diversas combinaciones de puntuaciones permitan arrojar mejores resultados, en base a los datos de los análisis factoriales. No obstante, la diferenciación entre los grupos se produce de forma óptima en numerosas variables.

- En la EA se darían diferencias individuales en cuanto al nivel de deterioro de las diversas funciones cognitivo-conductuales. Dado que existiría una **relación**

entre variables cognitivo-conductuales y variables electroneurofisiológicas, también existirían diferencias individuales en la EA en estas últimas. Esto puede explicar la ausencia de consenso que algunas veces puede encontrarse en la literatura.

- En base a las variables electroneurofisiológicas, la práctica totalidad de la corteza se halla alterada en la EA y de manera similar, si bien existe la tendencia a que el daño sea mayor en zonas post-centrales de la corteza que en las más frontales.

- No existirían asimetrías en las alteraciones electroencefalográficas de la EA.

- Existirían diversas agrupaciones de las bandas de dos Hz de ancho en forma de factores independientes en los sujetos con EA que serían idénticos o similares en gran parte a los encontrados en sujetos sanos. Dichos factores nos muestran peculiaridades importantes con respecto a la división del espectro de frecuencias.

- En líneas generales, parece ser propio de la EA, así como reflejo de un empeoramiento en variables cognitivo-conductuales, el aumento de bandas lentas ( $\delta$  y  $\theta$ , y bandas de menos de dos Hz de ancho por debajo de 9 Hz) y la disminución de bandas rápidas ( $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y bandas de dos Hz de ancho por encima de 9 Hz) de la relación  $\alpha/\theta$ , de las frecuencias medias y de la movilidad. Las latencias de los componentes N2b, P3a y P3b aumentarían, y la amplitud de N2b disminuiría, cuanto mayor es el deterioro cognitivo-conductual en la EA.

## 10.- BIBLIOGRAFIA

Aharon-Peretz, J.; Cummings, J.L.; Hill, M.A. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. Cognition, ventricular size, and leuko-araiosis. Archives of Neurology, 1988; 45: 719-721.

Albert, M.S.; Duffy, F.H.; McAnulty, G.B. Electrophysiologic comparisons between two groups of patients with Alzheimer's disease. Archives of Neurology, 1990; 47: 857-863.

Allen, J.M.; Ferrier, I.M.; Roberts, G.W., y cols. Elevation of neuropeptide Y (NPY) in substantia innominata in Alzheimer's type dementia. Journal of Neurological Sciences, 1984; 64: 325-331.

Alzheimer, A. Ueber einer eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zellforschung Psychiatrie, 1907; 64: 146-148.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition-Revised) (DSM-III-R). Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.

Andersen, R.A. Visual and visual-motor functions of the posterior parietal cortex. En: Rakic, P.; Singer, W. (Eds.) Neurobiology of Neocortex. New York, John Wiley & Sons, 1988, pp. 285-295.

Andrew, J.; Nathan, P.W. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. Brain, 1964; 87: 233

Arai, H.; Kosaka, K.; Iizuka, R. Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. Journal of Neurochemistry, 1984a; 43: 388-393.

Arai, H.; Moroji, T.; Kosaba, K. Somatostatin and vasoactive intestinal polipeptide in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. Neuroscience Letters, 1984b; 52: 73-78.

Aremberg, D. Concept problem-solving in young and old adults. Journal of Gerontology, 1968; 23: 279-282.



Arendt, T.; Bigl, V.; Tennstedt, A.; Arendt, A. Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaques formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. Neuroscience, 1985; 14: 1-14.

Arnold, S.E.; Flory, J.E.; Hyman, B.T., y cols. Distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. Society for Neuroscience Abstract, 1990; 16: 199.1.

Atack, J.R.; Beal, M.F.; May, C., y cols. Cerebrospinal fluid somatostatin and neuropeptide Y: concentrations in aging and in dementia of the Alzheimer type with and without extrapyramidal signs. Archives of Neurology, 1988; 45: 269-274.

Ball, S.S.; Marsh, J.T.; Schubarth, G., y cols. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. Journal of Gerontology, 1989; 44: 195-200.

Bartus, R.T.; Dean, R.L. III, Beer, B.; Lippa, A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science, 1982; 217: 408-417.

Bartus, R.; Dean, R.L.; Pontecorvo, M.J.; Flicker, C. The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions. Annals of the New York Academy of Sciences, 1985; 444: 332-358.

Beal, M.F.; Martin, J.B. Neuropeptides in neurologic disease. Annals of Neurology, 1986; 20: 457-465.

Beal, M.F.; Uhl, G.; Mazurek, M.F., y cols. Somatostatin: alterations in the central nervous system in neurological diseases. En: Martin, J.B.; Barchas, J.D. (Eds.) Neuropeptides in neurologic and psychiatric disease. New York, Raven Press, 1986a, pp. 215-257.

Beal, M.F.; Mazurek, M.F.; Chatta, G.K., y cols. Neuropeptide Y immunoreactivity is reduced in cerebral cortex in Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1986b; 20: 282-288.

Becker, J.T.; Huff, F.J.; Nebes, R.D., y cols. Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression. Archives of Neurology, 1988; 45: 263-268.

Becker, J.T.; Boller, F.; Saxton, J.; McGonigle-Gibson, K. Normal rates of forgetting of verbal and nonverbal material in Alzheimer's disease. Cortex, 1987; 23: 59-72.

Becker, J.T. Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1988; 10: 739-753.

Benton, A.L. Interactive effects of age and brain disease on reaction time. Archives of Neurology, 1977; 34: 369-370.

Benton, A.L.; Hamsher, K. D.; Varney, N.R.; Spreen, O. Contributions to Neuropsychological Assessment of Dementia: a Clinical Manual, New York, Oxford University Press, 1983.

Berg, L.; Danzinger, W.L.; Storandt, M.; y cols. Predictive features in mild senile dementia of the Alzheimer's type. Neurology, 1984; 34: 563-569.

Berg, L.; Smith, D.S.; Morris, J.C., y cols. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 3. Longitudinal and cross-sectional assessment. Annals of Neurology, 1990; 28: 648-652.

Berger, H. Uber das Elektroenzephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie un Nervenkrankheiten, 1929; 87: 527-570.

Bigl, V.; Woolf, N.J.; Butcher, L.L. Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. Brain Research Bulletin, 1982; 8: 727-749.

Bissette, G.; Reynolds, G.P; Kitts, C.D., y cols. Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in senile dementia of the Alzheimer type. Journal of the American Medical Association, 1985; 254: 3067-3069.

Blackwood, D.H.R.; Muir, W.J. Cognitive brain potentials and their application. British Journal of Psychiatry, 1990; 157 (Suppl. 9): 96-101.

Blackwood, D.H.; St Clair, D.M.; Blackburn, I.M.; Tyrer, G.M. Cognitive brain potentials and psychological deficits in Alzheimer's dementia and Korsakoff's amnesic syndrome. Psychological Medicine, 1987; 21: 90-94.

Blass, J.P. Alzheimer's disease. Disease-A-Month, 1985; 31.

Blessed, G.; Tomlinson, B.E.; Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. British Journal of Psychiatry, 1968; 114: 797-811.

Bondareff, W.; Mountjoy, C.Q.; Roth, M. Selective loss of neurons of origin of adrenergic projections to cerebral cortex (nucleus locus caeruleus) in senile dementia. The Lancet, 1981a; 1: 783-784.

Bondareff, W.; Baldy, R.; Levy, R. Quantitative computed tomography in senile dementia. Archives of General Psychiatry, 1981b; 38: 1365-1368.

Bowen, D.M.; Davidson, A.N. The neurochemistry of ageing and senile dementia. En: Matthews, W.D.; Glaser, G.H. (Eds.) Recent Advances in Clinical Neurology, vol 3. Edimburgh, Churchill Livingstone, 1981.

Box, G.E.P. Problems in the analysis of growth and wear curves. Biometrics, 1950; 6: 362-389.

Breitner, J.C.S. Alzheimer's disease: Possible evidence for genetic causes. En: Aronson, M.K. (Ed.) Understanding Alzheimer's Disease. New York, Scribners, 1987, pp. 34-49.

Brenner, R.; Ulrich, R.F.; Spiker, D.G., y cols. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1986; 64: 483-492.

Breslau, J.; Starr, A.; Sicotte, N., y cols. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989; 72: 281-289.

Brown, P. The relevance of Creutzfeldt-Jakob disease to the study of Alzheimer's disease. En: K. Iqbal; H.M. Wisniewski; B. Winbald (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989, pp.535-548.

Brun, A.; Englund, E. Brain changes in dementia of the Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 1986; 10: 297-308.

Bucht, G.; Adolfsson, R.; Winblad, B. Dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia: A clinical description and diagnostic problems. Journal of the American Geriatric Society, 1984; 32: 491-498.

Buchwald, J.S.; Erwin, R.J.; Read, S.; Van Lancker, D. Midlatency auditory evoked responses: differential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989; 74: 378-384.

Burch, E. A. Jr.; Andrews, S.R. Cognitive dysfunction in psychiatric consultation subgroups: use of two screening test. South Medical Journal, 1987; 80: 1079-1082.

Burns, A. Cranial computerised tomography in dementia of the Alzheimer type. British Journal of Psychiatry, 1990; 157 (suppl. 9): 10-15.

Burns, A.; Jacoby, R.; Levy, R. Computed tomography in Alzheimer's disease: a longitudinal study. Biological Psychiatry, 1991; 29: 383-390.

Caballero, J.C. Demencia Senil: Un Reto Asistencial Sanitario y Social. Barcelona,Sandoz, 1987.

Cacabelos, R. Modulación histaminérgica del sistema neuroendocrino. Santiago de Compostela, Universidad de Santiago, 1986.

Cacabelos, R. Demencia Senil: Aspectos Biomédicos y Sociosanitarios. Santiago de Compostela, Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, 1988a.

Cacabelos, R. Enfermedad de Alzheimer; alternativas clínico-terapéuticas. Medicina Clínica, 1988b; 91: 454-478.

Cacabelos, R.; Yamatodani, A.; Wada, H., y cols. Histamine within the hypothalamo-hypophyseal system after bilateral adrenalectomy in rats. Bulletin of the Japanese Neurochemistry Society, 1983; 22: 342-344.

Cacabelos, R.; Niigawa, H.; Ikemura, Y. Neuroendocrine correlates in senile demntia of the Alzheimer type. Progress in Clinical Neuroscinece, 1986; 2: 231-247.

Capitani, E.; Della Sala, S.; Spinnler, H. Controversial neuropsychological issues in Alzheimer's disease: influence of onset-age and hemispheric asymmetry of impairment. Cortex, 1990; 26: 133-145.

Carlson, A.; Adolfsson, R.; Aquilonius, S.M., y cols. Biogenic amines in human brain in normal aging, senile dementia, and chronic alcoholism. En: Goldstein, M. (Ed.) Ergot compounds and brain function: neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. New York, Raven Press, 1980, pp. 295-304.

Carrasco, J.L. El Método Estadístico en la Investigación Médica. Madrid, Ciencia 3, 1986.

Celsis, P.; Agniel, A.; Puel, M., y cols. Lateral asymmetries in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. A correlative study of cognitive, haemodynamic and EEG data, in relation with severity, age of onset and sex. Cortex, 1990; 26: 585-596.

Chase, T.N.; Foster, D.L.; Mansi, L. Alzheimer's disease and the parietal lobe. The Lancet, 1983; 1: 225.

Chayasirisobhon, S.; Brinkman, S.D.; Gerganoff, S., y cols. Event-related potentials in Alzheimer disease. Clinical Electroencephalography, 1985; 16: 48-53.

Christensen, A.-L. El Diagnóstico Neuropsicológico de Luria. Madrid, Pablo del Río Editor, 1979.

Coben, L.A.; Danzinger, W.L.; Hughes, C.P. Visual evoked potentials in mild senile dementia of the Alzheimer type. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1983; 55: 121-130.

Coben, L.A.; Danzinger, W.L.; Storandt, M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: Changes at 1 year and at 2.5 years. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1985; 61: 101-112.

Coben, L.A.; Chi, D.; Snyder, A.Z.; Storandt, M. Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990; 75: 148-154.

Constantinidis, J.; Krassoievitch, M.; Tissot, R. Corrélations entre les perturbations électroencéphalographiques et les lésions anatomohistologiques dans les démences. Encephale, 1969; 58: 19-52.

Courchesne, E.; Elmasian, R.; Yeung-Courchesne, R. Electrophysiological correlates of cognitive processing: P3b and Nc, basic, clinical, and developmental research. En: Hallyday, A.M.; Buttler, S.R.; Paul, R. (Eds.) A Textbook of Clinical Neurophysiology. Chichester, John Wiley and Sons, 1987, pp. 645-676.

Coyle, J.T.; Price, D.L.; de Long, M.R. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science, 1983; 219: 1184-1190.

Creasey, H.; Schwartz, M.; Frederickson, H., y cols. Quantitative computed tomography in dementia of the Alzheimer type. Neurology, 1986; 36: 1563-1568.

Cross, A.J.; Slater, P.; Candy, J.M.; y cols. Glutamate deficits in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1987; 50: 357-358.

Crunch Software Corporation. Crunch Statistical Package. Reference Manual. Oakland, Cruncg Software Corporation, 1987.

Crystal, H.A.; Davies, P. Cortical substance P-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type. Journal of Neurochemistry, 1982; 38: 1781-1784.

Cuffin, B.N.; Cohen, D.; Yunokuchi, K., y cols. Tests of EEG localization accuracy using implanted sources in the human brain. Annals of Neurology, 1991; 29: 132-138.

Cummings, J.L.; Houlihan, J.P.; Hill, M.A. The pattern of reading deterioration in dementia of the Alzheimer type: observations and implications. Brain and Language, 1986; 29: 315-323.

Curcio, C.A.; Kemper, T. Nucleus raphe dorsalis in dementia of Alzheimer's type: neurofibrillary change and neuronal packing density. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1984; 43: 359-368.

Davies, P. The neurochemistry of Alzheimer's disease and senile dementia. Medical Research Reviews, 1983; 3: 221-236.

Dawbarn, D.; Rossor, M.N.; Mountjoy, C.Q., y cols. Decreased somatostatin immunoreactivity in cerebral cortex in senile dementia of Alzheimer type. Neuroscience Letters, 1986; 70: 154-159.

De Souza, E.B.; Whitehouse, P.J.; Kuhar, M.J., y cols. Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimer's disease. Nature, 1986; 319: 593-595.

DeKosky, S.T.; Scheff, S.W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Annals of Neurology, 1990; 27: 457-464.

DeKosky, S.T.; Shin, W.J.; Schmitt, F.A., y cols. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. Alzheimer's Disease Association Disorder, 1990; 4: 14-23.

DeRenzi, E.; Vignolo, L.A. Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics. Brain, 1962; 85: 665-678.

DeRenzi, E.; Ferrari, C. The Reporter's Test: A sensitive test to detect expressive disturbances in aphasics. Cortex, 1978; 14: 279-273.

Diller, L.; Ben-Yishay, Y.; Gerstman, L., y cols. Studies in Cognition and Rehabilitation in Hemiplegia. New York, New York University, 1974.

Drevets, W.C.; Rubin, E.H. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. Biological Psychiatry, 1989; 25: 39-48.

Duffy, F.H. Clinical value of topographic mapping and quantified neurophysiology. Archives of neurology, 1989a; 46: 1133-1134.

Duffy, F.H. Topographic mapping of brain electrical activity: clinical applications and issues. En: Maurer, K (Ed.) Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1989b, pp. 19-52.

Duffy, F.H.; Maurer, K. Establishment of guidelines for the use of topographic mapping in clinical neurophysiology: a philosophical approach. En: Maurer, K (Ed.) Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1989, pp. 3-10.

Duffy, F.H.; Burchfield, J.L.; Lombroso, C.T. Brain electrical activity mapping (BEAM): A method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. Annals of Neurology, 1979; 5: 309-321.

Duffy, F.H.; Bartels, P.H.; Burchfield, J.L. Significance probability mapping: An aid in the topographic analysis of brain electrical activity. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1981; 51: 455-462.

Duffy, F.H.; Albert, M.S.; McAnulty, G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. Annals of Neurology, 1984; 16: 439-448.

Duffy, F.H.; Bartels, P.H.; Neff, R. A response to Oken and Chiappa. Annals of Neurology, 1986; 19: 494-497.

Duffy, F.H.; Iyer, V.G.; Surwillo, W.W. Clinical Electroencephalography and Topographic Brain Mapping. Technology and Practice. New York, Springer-Verlag, 1989.

Ellison, D.W.; Beal, M.F.; Mazurek, M.F., y cols. A postmortem study of aminoacid neurotransmitters in Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1986; 20: 616-621.

Erkinjuntti, T.; Larsen, T.; Sulkava, R., y cols. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. Acta Neurologica Scandinavica, 1988; 77: 36-43.



Esiri, M.M.; Pearson, R.C.; Steele, J.E.; y cols. A quantitative study of the neurofibrillary tangles and the choline acetyltransferase activity in the cerebral cortex and the amygdala in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1990; 53: 161-165.

Eslinger, P.J.; Damasio, A.R.; Benton, A.L.; Van Allen, M. Neuropsychologic detection of abnormal mental decline in older persons. Journal of the American Medical Association, 1985; 253: 670-674.

Fenton, G.W. Electrophysiology of Alzheimer's disease. British Medical Bulletin, 1986; 42: 29-33.

Fernández, E.; Molinero, L.M.; Moreu, E. SIGMA: Base de Datos de Bioestadística. Madrid, Horus Hardware, 1986.

Fields, W.S. Multi-infarct dementia. Neurologic Clinics, 1986; 4: 405-413.

Filipovic, S.; Gueguen, B.; Derouesne, C., y cols. Dementia of the Alzheimer type: some features of the posterior cerebral electrical activity. Psychiatry Research, 1989; 29: 409-410.

Filipovic, S.; Kostic, V.S.; Sternic, N.; y cols. Auditory event-related potentials in different types of dementia. European Neurology, 1990; 30: 189-193.

Fischer, P.; Gatterer, G.; Marterer, A., y cols. Course characteristics in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1990; 81: 551-553.

Flicker, C.; Ferris, S.H.; Crook, T.; Bartus, R.T. Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. Brain and Language, 1987; 31: 187-200.

Folstein, M.; Folstein, S.; McHugh, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 1975; 12: 189-198.

Foote, S.L.; Page, M.E.; Berridge, C.W.; Valentino, R.J. Effects of locus coeruleus (LC) inactivation on electroencephalographic (EEG) activity in neocortex and hippocampus. Society for Neuroscience Abstracts, 1990; 16: 487.7.

Foster, N.L.; Chase, T.N.; Mansi, L., y cols. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1984; 16: 644-654.

Francis, P.T.; Bowen, D.M.; Lowe, S.L., y cols. Somatostatin content and release measured in cerebral biopsies from demented patients. Journal of Neurological Sciences, 1987; 78: 1-16.

Friendland, R.P.; Budinger, T.F.; Jagust, W.J., y cols. Positron tomography and differential diagnosis and pathophysiology of Alzheimer's disease. En: Traber, J.; Gispen, W.H. (Eds.) Senile Dementia of the Alzheimer Type. Berlin, Springer-Verlag, 1985, pp. 297-308.

Fuchs, A.F.; Phillips, J.O. Association cortex. En: Patton, H.D.; Fuchs, A.F.; Hille, B.; Scher, A.M.; Steiner, R. (Eds.) Textbook of Physiology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, 21st edition, pp.663-735.

Gajdusek, D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science, 1977; 197: 943-960.

Gevins, A.S.; Cutillo, B.A. Signals of cognition. En: Lopes da Silva, F.H.; Storm van Leeuwen, W.; Rémond, A. (Eds.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 2. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp. 335-381.

Giannitrapani, D. Scanning mechanisms and the EEG. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1971; 30: 139-146.

Giannitrapani, D. EEG derived factors through spectral analysis. Society of Neurosciences Abstracts, 1980; p. 566.

Giannitrapani, D. Localization of language and arithmetic functions via EEG factor analysis. Research in Community Psychology, Psychiatry and Behavior, 1982; 7: 39-55.

Giannitrapani, D. Electrophysiology of Intellectual Functions. Basel, Karger, 1985.

Giannitrapani, D.; Collins, J. EEG differentiation between Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. En: Giannitrapani, D.; Murri, L. (Eds.) The EEG of Mental Activities. Basel, Karger, 1988, pp. 26-41.

Giannitrapani, D.; Collins, J.; Vassiliadis, D. The EEG spectra of Alzheimer's disease. International Journal of Psychophysiology, 1991; 10: 259-269.

Gibbs, F.A.; Gibbs, E.L. Atlas of Electroencephalography, Vol. 3. Reading, Addison-Wesley, 1964, 2nd. edition.

Glennner, G.G. Current Knowledge of amyloid deposits as applied to senile plaques and congophilic angiopathy. En: Katzman, R.; Terry, R.D.; Bick, K.L. (Eds.) Alzheimer's Disease, Senile Dementia and Related Disorders. New York, Raven Press, 1978, pp. 409-420.

Goldgaber, D.; Lerman, M.I.; McBride, O.W., y cols. Characterization and chromosomal localization of cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. Science, 1987; 235: 878-880.

Goldman-Rakic, P.S. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. Annual Review of Neuroscience, 1988; 11: 137-56.

Gollin, E.S. Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. Perception and Motor Skills, 1960; 11: 289-298.

Gómez González, J.; Rodríguez González, R. Técnicas de imagen en la valoración neurológica del anciano. Lo normal y lo anormal. En: Ribera, J.M. (Ed.) Patología Neurológica y Psiquiátrica en Geriatría. Madrid, Editores Médicos, 1989, pp. 47-56.

Goodglass, H.; Kaplan, E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. Philadelphia, Lea and Febiger, 1972.

Goodin, D.S.; Aminoff, M.J. Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. Annals of Neurology, 1987; 21: 90-94.

Goodnick, P.; Gershon, S. Chemotherapy of cognitive disorders in geriatric subjects. Journal of Clinical Psychiatry, 1984; 45: 196-209.

Grant, D.A.; Berg, E.A. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. Journal of Experimental Psychology, 1948; 38: 404-411.

Graves, A.B.; White, E.; Koepsell, T.D., y cols. A case-control study of Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1990; 28: 766-774.

Greenamyre, J.T. The role of glutamate in neurotransmission and in neurologic disease. Archives of Neurology, 1986; 43: 1058-1063.

Greenamyre, J.T.; Penney, J.B.; Young, A.B., y cols. Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases. Science, 1985; 227: 1496-1499.

Grober, E.; Buschke, H.; Crystal, H., y cols. Screening for dementia by memory testing. Neurology, 1988; 38: 900-903.

Gueguen, B.; Filipovic, S.; Derouesne, C., y cols. Computerized EEG study of dementia of the Alzheimer type: correlation with neuropsychological and CT scan data and EEG features of subgroups. En: Agnoli, A.; Cahn, J.; Lassen, N.; Mayeux, R. (Eds.) Senile Dementias. II International Symposium, Paris, John Libbey Eurotext, 1988, pp. 161-165.

Gueguen, B.; Etevenon, P.; Plancon, C., y cols. EEG mapping in pathological aging and dementia: Utility for diagnosis and therapeutic evaluation. En: Maurer, K (Ed.) Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1989, pp.219-225.

Guidi, M.; Scarpino, O.; Angeleri, F. Topographic EEG and flash visual evoked potentials in elderly subjects, depressed patients, and demented patients. Psychiatry Research, 1989; 29: 403-406.

Hachinski, V.C.; Illiff, L.D.; Zilkha, E., y cols. Cerebral blood flow in dementia. Archives of Neurology, 1975; 32: 632-637.

Halgreen, E.; Squires, N.K.; Wilson, C.L., y cols. Endogenous potentials generated in the human hippocampal-formation and amygdala by infrequent events. Science, 1980; 210: 803-805.

Hamsher, K.D. President's Test Manual of Instructions. Milwaukee, Mount Sinai Medical Center, 1982, pp. 23-29.

Hansen, L.A.; DeTeresa, R.; Davies, P.; Terry, R.D. Neocortical morphometry, lesion counts and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. Neurology, 1988; 38: 48-54.

Hardy, J.; Cowburn, R.; Barton, A., y cols. Glutamate deficits in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1987; 50: 356-357.

Hart, R.P.; Kwentus, J.A.; Harkins, S.W., y cols. Rate of forgetting in mild Alzheimer-type dementia. Brain and Cognition, 1988; 7: 31-38.

Haxby, J.V.; Rapoport, S.I. Abnormalities of regional brain metabolism in Alzheimer's disease and their relation to functional impairment. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 1986; 10: 427-438.

Haxby, J.V.; Grady, C.L.; Koss, E., y cols. Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. Archives of Neurology, 1990; 47: 753-760.

Helkala, E.L.; Laulumaa, V.; Soininen, H.; Riekkinen, P.J. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Annals of Neurology, 1988; 24: 214-217.

Henderson, V.W.; Mack, W.; Williams, B.W. Spatial disorientation in Alzheimer's disease. Archives of Neurology, 1989; 46: 391-394.

Hertz, L. Is Alzheimer's disease an anterograde degeneration, originating in the brainstem, and disrupting metabolic and functional interactions between neurons and glial cells?. Brain Research Reviews, 1989; 14: 335-353.

Hjorth, B. EEG analysis based on time domain properties. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1970; 29: 306-310.

Hjorth, B. The physical significance of time domain descriptors in EEG analysis. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1973; 34: 321-325.

Hjorth, B. Time domain descriptors quantify EEG changes related to hypothyroidism. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1975; 38: 208P.

Hjorth, B. Physical aspects of EEG data as a basis for topographic mapping. En: Duffy, F.H. (Ed.) Topographic Mapping of Brain Electrical Activity. Boston, Butterworths, 1986, pp. 175-193.

Hollander, E.; Mohs, R.C.; Davis, K.L. Antemortem markers of Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 1986; 7: 367-387.

Hooijer, C.; Jonker, C.; Posthuma, J.; Visser, S.L. Reliability, validity and follow-up of the EEG in senile dementia: sequelae of sequential measurement. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990; 76: 400-412.

Hooper, H.E. The Hooper Visual Organization Test Manual. Los Angeles, Western Psychological Services, 1958.

Huff, F.J.; Becker, J.T.; Belle, S.H., y cols. Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology, 1987; 37: 1119-1124.

Hughes, J.R.; Shanmugham, S.; Wetzel, L.C., y cols. The relationship between EEG changes and cognitive functions in dementia: a study in a VA population. Clinical Electroencephalography, 1989; 20: 77-85.

Hyman, B.T.; Van Hoesen, G.W.; Mamasio, A.R.; Barnes, C.L. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampus formation. Science, 1984; 225: 1168-1170.

Ihl, R.; Maurer, K.; Dierks, T.; Wannemacher, W. Effects of pyritinol on the distribution of electrical brain activity. Pharmacopsychiatry, 1988; 21: 343-345.

Ihl, R.; Eilles, C.; Frlich, L., y cols. Electrical brain activity and cerebral blood flow in dementia of the Alzheimer type. Psychiatry Research, 1989a; 29: 449-452.

Ihl, R.; Maurer, K.; Dierks, T., y cols. Staging in dementia of the Alzheimer type: topography of electrical brain activity reflects the severity of the disease. Psychiatry Research, 1989b; 29: 399-401.

Ihl, R.; Maurer, K.; Dierks, T.; Wannemacher, W. EEG and EP mapping in patients with senile dementia of Alzheimer type before and after treatment with pyritinol. En: Maurer, K (Ed.) Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1989c, pp. 241-248.

International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. A glosary of terms commonly used by clinical electroencephalographers. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1974; 37: 538-548.

Ito, J.; Yamao, S.; Fukuda, H., y cols. The P300-event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990; 77: 174-178.

Jagust, W.J.; Friendland, R.P.; Budinger, T.F., y cols. Longitudinal studies of regional cerebral metabolism in Alzheimer's disease. Neurology, 1988; 38: 909-912.

Jasper, H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1959; 10: 371-375.

Jervis, G.A.; Soltz, S.E. Alzheimer's disease - the so-called juvenile type. American Journal of Psychiatry, 1936; 93: 39-56.

John, E.R.; Ahn, H.; Prichep, L.; y cols. Developmental equations for the electroencephalogram. Science, 1980; 210: 1255-1258.

John, E.R.; Prichep, L.S.; Fridman, J.; Easton, P. Neurometrics: computed-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. Science, 1988; 239: 162-169.

Johnson, K.A.; Mueller, S.T.; Walshe, T.M., y cols. Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease. Use of single photon emission computed tomography and iofetamine hydrochloride 123I. Archives of Neurology, 1987; 44: 165-168.

Jolles, J. Cognitive, emotional and behavioral dysfunctions in aging and dementia. En: Swaab, D.F.; Fliers, B; Mirmiram, M.; Van Gool, W.; Van Haaren, F. (Eds.) Progress in Brain Research, vol 70. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp.15-39.

Jolles, J.; Hijman, R. The neuropsychology of aging and dementia. Developmental Neurology, 1983; 7: 227-250.

Jolles, J. Cognitive, emotional and behavioral dysfunctions in aging and dementia. En: Swaab, D.F.; Fliers, E.; Mirmiram, M.; Van Gool, W.A.; Van Haaren, F. (Eds.) Progress in Brain Research, vol 70. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp. 15-39.

Kanno, O.; Clarenbach, H.; Kapp, H.; Cramer, H. Normalized slope descriptors in the evaluation of sleep profile and drug effects. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1980; 50: 125P.

Kaplan, E.; Goodglass, H.; Weintraub, S. The Boston Naming Test. Boston, E. Kaplan and H. Goodglass, 1978.

Katz, S.; Ford, A.B.; Moskowitz, R.W., y cols. Studies of illness in the aged: The index of ALS, a standard measure of biological and psychological function. Journal of the American Medical Association, 1963; 185: 914-919.

Kertesz, A. Aphasia and Associated Disorders. New York, Grune and Stratton, 1979.

Khachaturian, Z.S. Diagnosis of Alzheimer's disease. Archives of Neurology, 1985; 42: 1097-1105.

Khachaturian, Z.S.; Monjan, A.A.; Radebaugh, T.S. The future of Alzheimer's disease research. En: K. Iqbal; H.M. Wisniewski; B. Winbald (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989, pp. 13-21.

Knesevich, J.W.; LaBarge, E.; Edwards, D. Predictive value of the Boston Naming Test in mild senile dementia of the Alzheimer type. Psychiatry Research, 1986; 19: 155-161.

Knopman, D.S.; Ryberg, S. A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. Archives of Neurology, 1989; 46: 141-145.



- Kokmen, E.; Naessens, J.M.; Offord, K.P. A short test of mental status: description and preliminary results. Mayo Clinical Proceedings, 1987; 62: 281-288.
- Kolb, B.; Whishaw, I.Q. Fundamentals of Human Neuropsychology. New York, Freeman, 1985.
- Kontiola, P.; Laaksonen, R.; Sulkava, R.; Erkinjuntti, T. Pattern of language impairment is different in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Brain and Language, 1990; 38: 364-383.
- Kopelman, M.D. Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. Neuropsychology, 1985; 23: 623-638.
- Koss, E.; Ober, B.A.; Delis, D.C.; Friendland, R.P. The Stroop color-word test: indicator of dementia severity. International Journal of Neuroscience, 1984; 24: 53-61.
- Kowall, N.W.; Beal, M.F. Cortical somatostatin, neuropeptide Y, and NADPH diaphorase neurons: normal anatomy and alterations in Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1988; 23: 105-114.
- Kraihin, C.; Gordon, E.; Coyle, S., y cols. Normal latency of the P300 event-related potential in mild-to-moderate Alzheimer's disease and depression. Biological Psychiatry, 1990; 28: 372-386.
- Kropotov, J.D.; Ponomarev, V.A. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1991; 78: 40-49.
- Kukull, W.A.; Larson, E.B.; Reifler, B.V., y cols. Interrater reliability of Alzheimer's disease diagnosis. Neurology, 1990; 40: 257-260.
- Lawton, M.P.; Brody, E.M. Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969; 9: 179-186.
- Leppler, J.G.; Greenberg, H.J. The P3 potential and its clinical usefulness in the objective classification of the dementia. Cortex, 1984; 20: 427-433.

Lezak, M.D. Neuropsychological Assessment. New York, Oxford University Press, 1983 (2nd ed.), pp. 422-429.

Liberski, P.P.; Yanagihara, R.; Gibbs, C.J. Jr.; Gajdusek, D.C. Neuroaxonal dystrophy: an ultrastructural link between subacute spongiform virus encephalopathies and Alzheimer's disease. En: K. Iqbal; H.M. Wisniewski; B. Winblad (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989, pp.549-558.

Liberson, W.T. Regional spectral analysis of EEG and 'active' and 'passive' intelligence. En: Giannitrapani, D. Electrophysiology of Intellectual Functions. Basel, Karger, 1985, pp. 153-176.

Linn, M.W.; Linn, B.S. Assessing activities of daily living in institutional settings. En: Crook, T; Ferris, S.; Bartus, R. (Eds.) Assessment in Geriatric Psychopharmacology. New Canaan, Mark Powley Associates, 1983, pp. 77-109.

Lobo, A.; Ezquerro, J.; Escolar, V., y cols. El Mini-Examen Cognoscitivo: un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. Actas Luso-Españolas de Psiquiatría y Psicología Médica, 1979; 3: 189-202.

Loring, D.W.; Sheer, D.E. Laterality of 40 Hz EEG and EMG during cognitive performance. Psychophysiology, 1984; 21: 34-38.

Loring, D.W.; Sheer, D.E.; Largent, J.W. Forty Hertz EEG activity in dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. Psychophysiology, 1985; 22: 116-121.

Lynch, J.C. The functional organization of posterior parietal cortex. Behavioral Brain Science, 1980; 3: 485-534.

Luria, A.R. The Working Brain. Harmondsworth, Penguin, 1973.

Mahendra, B. Dementia: A Survey of the Syndrome of Dementia. Lancaster, MTP Press, 2nd edition, 1987.

Mann, D.M.A. The site and nature of the primary lesions in Alzheimer's disease. En: Iqbal, K.; Wisniewski, H.M.; Winblad, B. (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989, pp. 303-311.

Mann, D.M.A.; Yates, P.O.; Bansal, D.V.; Marshall, D.J. Hypothalamus and dementia. The Lancet, 1981; 1: 393-394.

Mann, D.M.A.; Yates, P.O.; Marcyniuk, B. Monoaminergic neurotransmitter systems in presenile Alzheimer's disease and in senile dementia of the Alzheimer type. Clinical Neuropathology, 1984; 3: 199-205.

Mann, D.M.A.; Yates, P.O.; Marcyniuk, B. Correlation between senile plaque and neurofibrillary tangle counts in cerebral cortex and neuronal counts in cortex and subcortical structures in Alzheimer's disease. Neuroscience Letters, 1985; 56: 51-55.

Mann, D.M.A.; Yates, P.O.; Marcyniuk, B. Dopaminergic neurotransmitter systems in Alzheimer's disease and Down's syndrome at middle age. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1987; 50: 341-344.

Mann, D.M.A.; Marcyniuk, B.; Yates, P.O., y cols. The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. Neuropathology and Applied Neurobiology, 1988; 14: 177-195.

Maragos, W.F.; Greenamyre, J.T.; Penney, J.B.; Young, A.B. Glutamate dysfunction in Alzheimer's disease: an hypothesis. Trends in Neuroscience, 1987; 10: 65-68.

Marciano, F.; Monod, N.; Nofle, G. Computer classification of newborn sleep states. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1977; 43: 475P.

Marcyniuk, B.; Mann, D.M.A.; Yates, P.O. Loss of nerve cells from locus caeruleus in Alzheimer's disease is topographically arranged. Neuroscience Letters, 1986; 64: 247-252.

Marsh, J.T.; Schubarth, G.; Brown, W.S., y cols. PET and P300 relationships in early Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 1990; 11: 471-6.

Martin, A.; Browsers, P.; Cox, C., y cols. On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. Brain and Language, 1985; 25: 323-341.

Martin, A.; Brouwers, P.; Lalonde, F., y cols. Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1986; 8: 594-610.

Martin, E.M.; Wilson, R.S; Penn, R.D., y cols. Cortical biopsy results in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive deficits. Neurology, 1987; 37: 1201-1204.

Mash, D.C.; Flynn, D.D.; Potter, L.T. Loss of M2 muscarinic receptor in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and experimental cholinergic denervation. Science, 1985; 228: 1115-1117.

Mata, M.T.; Oñobre, J.A.; Rodríguez, I.G., y cols. Epidemiología de las demencias. En: Portera, A., y Bermejo, F. (Eds.) Demencias. Madrid, Mayoría, 1980.

Matejcek, M.; Devos, J.E. Selected methods of quantitative EEG analysis and their applications in psychotropic drug research. En: Kellaway, P.; Petersen, I. (Eds.) Quantitative Studies in Epilepsy. New York, Raven Press, 1976, pp. 183-205.

Mauchly, J.L. Significance test for sphericity of a normal n-variate distribution. Annals of Mathematical Statistics, 1940; 11: 204-209.

Maurer, K.; Dierks, T.; Ihl, R.; Laux, G. Mapping of evoked potentials in normals and patients with psychiatric diseases. En: Maurer, K (Ed.) Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1989a, pp. 458-473.

Maurer, K.; Riederer, P.; Heinsen, H.; Beckmann, H. Altered P300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in dementia and psychoses and to pharmacological conditions. Psychiatry Research, 1989b; 29: 391-393.

Mayeux, R.; Stern, Y.; Spanton, S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups. Neurology, 1985; 35: 453-461.

Mayo, W.; Dubois, B.; Ploska, A., y cols. Cortical cholinergic projections from the basal forebrain of the rat, with special reference to the prefrontal cortex innervation. Neuroscience Letters, 1984; 47: 149-154.

Mazurek, M.F.; Beal, M.F.; Bird, E.D.; Martin, J.B. Oxitocin in Alzheimer's disease: Postmortem brain levels. Neurology, 1987; 37: 1001-1003.

McGeer, E.G.; Peppard, R.P.; McGeer, P.L., y cols. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in presumed Alzheimer cases, including 13 serial scans. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1990; 17: 1-11.

McGeer, P.L. Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1984; 62: 741-754.

McKhann, G.; Drachman, D.; Folstein, M., y cols. Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984; 34: 939-944.

McLachlan, D.R.C. Aluminium and Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 1986; 7: 525-532.

Meier-Ruge, W. Neurochemistry of the aging brain and senile dementia. En: Gaitz, C.M.; Samorajski, T. (Eds.) Aging 2000: Our Health Care Destiny 1. New York, Springer-Verlag, 1985, pp. 101-112.

Mesulam, M.M.; Mufson, E.J.; Levey, A.L.; Wainer, B.H. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata) and hypothalamus in the Rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology, 1983; 214: 170-197.

Miller, C.A.; Rudnicka, M.; Hinton, D.R., y cols. Monoclonal antibody identification of subpopulations of cerebral cortical neurons affected in Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1987; 84:8657-8661.

Mohr, E.; Bruno, G.; Foster, N., y cols. GABA-agonist therapy for Alzheimer's disease. Clinical Neuropharmacology, 1986; 9: 257-263.

Mohs, R.C.; Breitner, J.C.S.; Silverman, J.M.; Davis, K.L. Alzheimer's disease. Morbid risk among first-degree relatives approximates 50 % by 90 years of age. Archives of General Psychiatry, 1987; 44: 405-408.

Mölsa, P.K.; Säko, E.; Paljärvi, L.; y cols. Alzheimer's disease: Neuropathological correlates of cognitive and motor disorders. Acta Neurologica Scandinavica, 1987; 75: 376-384.

Montaldi, D.; Brooks, D.N.; Mc Coll, J.H., y cols. Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1990; 53: 33-38.

Mora, F.; Peinado, J.M.; Ferrer, J.M.R.; Cobo, M. Aminoácidos neurotransmisores y envejecimiento neuronal. Medicina Geriátrica, 1988; 1: 357-362.

Morris, R.G. Articulatory rehearsal in Alzheimer type dementia. Brain and Language, 1987; 30: 351-362.

Morris, J.C.; McKeel, D.W. Jr.; Fulling, K., y cols. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1988; 24: 17-22.

Morrison, M.R.; Pardue, S.; Maschoff, K., y cols. Brain Messengers RNA levels and ribonuclease activity in Alzheimer's disease. Biochemical Society Transactions, 1987; 15: 133-134.

Moss, M.B. Assessment of memory in amnesic and dementia patients: adaptation of behavioral tests used with non-human primates. Presentado en The 12th annual meeting of the International Neuropsychological Society, Houston, 1984.

Mouradian, M.M.; Farah, J.M.; Mohr, E., y cols. Spinal fluid CRF reduction in Alzheimer's disease. Neuropeptides, 1986; 8: 393-400.

Muñoz, D.G. Tratamiento de las demencias. Información Terapéutica de la Seguridad Social, 1988; 12: 201-206.

Murdoch, B.E.; Chenery, H.J.; Wilks, V.; Boyle, R.S. Lenguaje disorders in dementia of the Alzheimer type. Brain and Language, 1987; 31: 122-137.

Naguib, M.; Levy, R. CT scanning in senile dementia: a follow-up of survivors. Psychiatry, 1982; 141: 618-620.

Nakamura, S. Vicent, S.R. Somatostatin- and neuropeptide Y-immunoreactivity neurons in the neocortex in senile dementia of Alzheimer's type. Brain Research, 1986; 370: 11-20.

Nakamura, S.; Koshimura, K.; Kato, T., y cols. Neurotransmitters in dementia. Clinical Therapeutics, 1984; 7: 18-34.

Naugle, R.I.; Cullum, C.M.; Bigler, E.D.; Massman, P.J. Neuropsychological and computerized axial tomography volume characteristics of empirically derived dementia subgroups. Journal of Nervous and Mental Disease, 1985; 173: 596-604.

Neary, D.; Snowden, J.S.; Mann, D.M., y cols. Alzheimer's disease: a correlative study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1986; 49: 229-237.

Nemeroff, C.B.; Bissette, G.; Busby, W.H., y cols. Regional brain concentrations of neurotensin, thyrotropin releasing hormone and somatostatin in Alzheimer's disease. Neuroscience Abstracts, 1983; 9: 1052.

Neshige, R.; Geoff, B.; Shibasaki, H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1988; 51: 1120-1125.

Newcombe, F. Missile Wounds of the Brain: A Study of Psychological Deficits. London, Oxford University Press, 1969, pp. 60-65.

Niedermeyer, E. The normal EEG of the waking adult. En: Niedermeyer, E.; Lopes da Silva, F. (Eds.) Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. München, Urban and Schwarzenberg, 1987a, 2nd. edition, pp. 97-117.

Niedermeyer, E. EEG and old age. En: Niedermeyer, E.; Lopes da Silva, F. (Eds.) Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. München, Urban and Schwarzenberg, 1987b, 2nd. edition, pp. 301-308.

Niedermeyer, E. Maturation of the EEG: Development of waking and sleep patterns. En: Niedermeyer, E.; Lopes da Silva, F. (Eds.) Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. München, Urban and Schwarzenberg, 1987c, 2nd. edition, pp. 133-158.

Niigawa, H.; Cacabelos, R.; Tanaka, S., y cols. Changes in plasma and CSF amines and small peptides in demented patients. Japanese Journal of Geriatry, 1985; 22: 112.

Nishimura, T.; Niigawa, H.; Cacabelos, R., y cols. Histamine and neuropeptide changes in dementia. En: Iizuka, R. (Ed.) Pathogenesis and therapy of senile dementia. Tokyo, Annual Report of the Ministry of Health and Welfare, 1986, pp. 97-106.

O'Connor, D.W.; Pollit, P.A.; Treasure, F.P., y cols. The influence of education, social class and sex on Mini-Mental State scores. Psychological Medicine, 1989; 19: 771-776.

Ober, B.A.; Dronkers, N.F.; Koss, E., y cols. Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1986; 8: 75-92.

Obrist, W.D. Problems of aging. En: Remond, A. (Ed.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 6A. Amsterdam, Elsevier, 1976, pp. 275-292.

Oken, B.S.; Chiappa, K.H. Statistical issues concerning computerized analysis of brainwave topography. Annals of Neurology, 1986; 19: 493-494.

Onofrij, M.; Gambi, D.; Malatesta, G., y cols. Electrophysiological techniques in the assessment of aging brain: lacunar state and differential diagnosis. European Neurology, 1989; 29 (Suppl. 2): 44-47.

Orwin, A.; Wright, C.E.; Harding, G.F.A., y cols. P.E. seriados en la enfermedad de Alzheimer. British Medical Journal (Edición Española), 1987; 2: 24-26.

Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complex: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. Archives de Psychologie, 1944; 30: 206-256.

Patterson, J.V.; Michalewski, H.J.; Starr, A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1988; 71: 450-460.



Penttilä, M.; Partanen, J.V.; Soininen, H.; Riekkinen, P.J. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1985; 60: 1-6.

Perlado, F. Fallo mental. En: Perlado, F. (Ed.) Geriatría. Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1980, pp. 98-124.

Perry, E.K.; Perry, R.H. New insights into the nature of senile (Alzheimer-type) plaques. Trends in Neuroscience, 1985; 8: 301-303.

Peterson, L.R.; Peterson, M.J. Short-term retention of individual verbal items Journal of Experimental Psychology, 1959; 58: 193-198.

Petsche, H.; Pockberger, H.; Rappelsberger, P. EEG topography and mental performance. En: Duffy, F.H. (Ed.) Topographic Mapping of Brain Electrical Activity. Boston, Butterworths, 1986, pp. 63-98.

Picton, T.W.; Hillyard, S.H.; Krausz, H.I.; Galambos, R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1974; 36: 179-190.

Pineda, J.A.; Foote, S.L.; Neville, H.J. Effect of noradrenergic locus coeruleus lesions on squirrel monkey event-related potentials. En: Rohrbaugh, J.W.; Johnson, R. Jr.; Parasuraman, R. (Eds.) Research Reports: Eight International Conference on Event-Related Potentials of the Brain, Standford, 1986, pp. 385-387.

Pirizzolo, F.J.; Inbody, S.B.; Sims, P.A., y cols. Neuropathological and neuropsychological changes in Alzheimer's disease. Relationship of biologic markers to behavioral markers. Clinics in Geriatric Medicine, 1989; 5: 425-440.

Pitts, W.; McCulloch, W.S. How we know universals: the perceptions of auditory and visual foems. Bulletin of Mathematical Biophysics, 1947; 9: 127-147.

Polich, J; Ladish, C.; Bloom, F.E. P300 assessment of early Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990; 77: 179-189.

Price, D.L. New perspectives on Alzheimer's disease. Annual Review of Neuroscience, 1986; 9: 489-512.

Prinz, P.N.; Vitiello, M.V. Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989; 73: 427-432.

Probst, A.; Basler, V.; Bron, B.; Ulrich, J. Neuritic plaques in senile dementia of Alzheimer's type: a Golgi analysis in the hippocampal region. Brain Research, 1983; 268: 249-254.

Procter, A.W.; Palmer, A.M.; Francis, P.T., y cols. Evidence of glutamatergic denervation and possible abnormal metabolism in Alzheimer's disease. Journal of Neurochemistry, 1988; 50: 790-802.

Prohovnick, I.; Smith, G.; Sackeim, H.A., y cols. Gray-matter degeneration in presenile Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 1989; 24: 117-124.

Pronk, R.A.F.; Simons, A.J.R. Automatic recognition of abnormal EEG activity during open heart and carotid surgery. En: Buser, P.A.; Cobb, W.A.; Okuma, T. (Eds.) Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Suppl 36. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1982, pp. 590-602.

Rae-Grant, A.D.; Blume, W.T.; Lau, K., y cols. The EEG in Alzheimer type dementia: lack of progresion with sequential studies. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1986; 13: 407-409.

Raskind, M.A.; Peskind, E.R.; Halter, J.B.; Jimerson, D.C. Norepinephrine and MHGP levels in CSF and plasma in Alzheimer's disease. Archives of General Psychiatry, 1984; 41: 343-346.

Ray, W.J.; Cole, H.W. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. Science, 1985; 228: 750-752.

Reisberg, B.; Ferris, S.H.; de Leon, M.J. Senile dementia of the Alzheimer type: Diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment staging. En: Traber, J.; Gispen, W.H. (Eds.) Senile Dementia of the Alzheimer Type. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1985, pp. 18-37.

Reisberg, B.; Ferris, S.H.; Franssen, E., y cols. Clinical features of a neuropathologically verified familial Alzheimer's cohort with onset in the fourth decade: comparison with senile onset Alzheimer's disease and etiopathogenic implications. En: Iqbal, K; Wisniewski, H.M.; Winbald, B. (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989a, pp. 43-54.

Reisberg, B.; Ferris, S.H.; de Leon, M.J., y cols. The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. En: Iqbal, K; Wisniewski, H.M.; Winbald, B. (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989b, pp. 23-41.

Remond, A.; Bouhours, P. Memory, attention and evoked potentials during aging and in Alzheimer type senile dementia. Neurophysiology Clinics, 1988; 18: 153-160.

Riekkinen, Jr., P.; Sirviö, J.; Miettinen, R.; Riekkinen, P. Effects of quisqualic NB lesioning on passive avoidance and neocortical EEG. Brain Research Bulletin, 1990a; 24: 839-842.

Riekkinen, Jr., P.; Sirviö, J.; Pitkänen, A.; y cols. Effects of concurrent manipulations on cholinergic and noradrenergic systems on neocortical EEG and spatial learning. Behavioral Neurology and Biology, 1990b; 54: 204-210.

Riekkinen, Jr., P.; Sirviö, J.; Riekkinen, P.J. Relationship between EEG delta power and cortical ChAT content. Neuroscience Research, 1990c; 8: 12-20.

Riekkinen, P.; Buzsaki, G.; Riekkinen, P. Jr.; y cols. The cholinergic system and EEG slow waves. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1991; 78: 89-96.

Ritter, W.; Simson, R.; Vaughan, H.; Friedman, D. A brain event related to the making of a sensory discrimination. Science, 1979; 203: 1358-1361.

Robinson, S.H.; Munzer, J.S.; Tandan, R.; Bradley, W.G. Alzheimer's disease cell exhibit defective repair of alkilating agent-induced DNA damage. Annals of Neurology, 1987; 21: 250-258.

Rossor, M.N. Dementia. The Lancet, 1984, I: 46-51.

Rossor, M.N.; Iversen, L.L.; Mountjoy, C.Q., y cols. Arginine vassopresin and choline acetyltransferase in brain of patients with Alzheimer type senile dementia. The Lancet, 1980; II: 1367-1368.

Rossor, M.N.; Iversen, L.L.; Reynolds, G.P., y cols. Neurochemical characteristics of early and late onset types of Alzheimer's disease. British Medical Journal, 1984; 288: 961-964.

Rosvold, H.E.; Mirsky, A.F.; Sarason, I., y cols. A continuous performance test of brain damage. Journal of Consulting Psychology, 1956; 20: 343-350.

Roth, M. Senile dementia and its borderlands. En: Cole, J.O.; Barret, J.E. (Eds.) Psychopathology in the Aged. New York, Raven Press, 1980.

Sackett, D.L.; Haynes, R.B.; Tugwell, P. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Boston, Little Brown, 1985.

Sadun, A.A. The optic neuropathy of Alzheimer's disease. Metabolic, Pediatric and Systemic Ophthalmology, 1989; 12: 64-8.

Sagar, H.J.; Cohen, N.J.; Sullivan, E.V., y cols. Remote memory functions in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Brain, 1988; 111: 185-206.

Sahakian, B.J.; Morris, R.G.; Evenden, J.L., y cols. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. Brain, 1988; 111: 695-718.

Salbaum, J.; Masters, C.L.; Beyreuther, K. The amyloid gene of Alzheimer's disease and neuronal dysfunction. En: Boller, F.; Katzman, R.; Rascol, A.; Signoret, C; Christen, Y. (Eds.) Biological Markers of Alzheimer's Disease. New York, Springer-Verlag, 1989, pp. 118-122.

Salmon, D.; Masliah, E.; DeTeresa, R., y cols. Neuropsychological-neuropathological correlates in Alzheimer's disease. Society for Neuroscience Abstract, 1990; 16: 67.2.

San Martín, R.; Espinosa, L. Psicoestadística II (2.º Curso). Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, 1982.

San Martín, R.; Espinosa, L. Curso de Introducción a las Técnicas Multivariadas. Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, 1985.

San Martín, R.; Pardo, A. Psicoestadística. Contrastes Paramétricos y No Paramétricos. Madrid, Pirámide, 1989.

Scarone, S.; Pieri, E.; Cattaneo, R., y cols. Neurofunctional assessment of early phases of Alzheimer's disease: A preliminary note on hemispheric EEG characteristics during cognitive tasks. Human Neurobiology, 1988; 6: 289-293.

Schmechel, D.E.; Vickrey, B.G.; Fitzpatrick, D.; Elde, R.P. GABAergic neurons in mammalian cerebral cortex: widespread subclass defined by somatostatin content. Neuroscience Letters, 1984; 47: 227-232.

Schmidt, R.F.; Thews, G. (Eds.) Human Physiology. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 1989, 2nd. edition.

Scott, D. Understanding EEG. London, Gerald Duckword, 1976.

Selkoe, D.J. Altered structural proteins in plaques and tangles: What do they tell us about the biology of Alzheimer's disease?. Neurobiology of Aging, 1986; 7: 425-432.

Serby, M. Olfaction and Alzheimer's disease. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 1986; 10: 579-586.

Sheer, D.E. Focused arousal, 40 Hz EEG, and dysfunction. En: Elbert, T.; Rockstroth, B.; Lutzenberger, W.; Birbaumer, M. (Eds.) Self-regulation of the brain and behavior. New York, Springer-Verlag, 1984, pp. 64-84.

Sheer, D.E. Focused arousal and the cognitive 40-Hz event-related potentials: differential diagnosis of Alzheimer's disease. En: Iqbal, K; Wisniewski, H.M.; Winbald, B. (Eds.) Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, Alan R. Liss, 1989, pp. 79-94.

Shulman, K.I.; Shedletsky, R.; Silver, I. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1986; 1: 135-140.

Siesjö, B.K.; Rehnström, S. Adverse factors affecting neuronal metabolism: relevance to the dementias. En: Roberts, P.J. (Ed.) Biochemistry of Dementia. London, John Wiley and Sons, 1980, pp. 91-120.

Simson, R.; Vaughan, H.G.; Ritter, W. The scalp topography of potentials in auditory and visual discrimination tasks. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1977; 42: 528-535.

Smith, C.C.T.; Bowen, D.M.; Francis, P.T., y cols. Putative amino acids transmitters in lumbar cerebrospinal fluid of patients with histologically verified Alzheimer's dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1985; 48: 469-471.

Smith, M.E.; Halgreen, E.; Sokolik, M., y cols. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1990; 76: 235-248.

Soininen, H.; Puranen, M.; Riekkinen, P.J. Computed tomography findings in senile dementia and normal aging. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1980; 45: 50-54.

Soininen, H.; Jolkkonen, J.T.; Reinikainen, K.J., y cols. Reduced cholinesterase activity and somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. Journal of Neurological Sciences, 1984; 63: 167-172.

Soininen, H.; Riekkinen, P.J.; Partanen, J., y cols. Cerebrospinal fluid somatostatin correlates with spectral EEG variables and with parietotemporal cognitive dysfunction in Alzheimer patients. Neuroscience Letters, 1988; 85: 131-136.

Soininen, H.; Partanen, J.; Laulumaa, V., y cols. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1989; 72: 290-297.

Spydell, J.D.; Sheer, D.E. Effect of problem solving on right and left hemisphere 40 Hz EEG activity. Psychophysiology, 1982a; 19: 420-425.

Spydell, J.D.; Sheer, D.E. Forty hertz EEG activity in Alzheimer's type dementia. Psychophysiology, 1982b; 20: 313-319.

Squires, N.; Squires, K.; Hillyard, S. Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1975; 38: 387-401.

Squires, N.; Donchin, E.; Squires, K.; Grossberg, S. Bisensory stimulation: inferring decision-related processes from the P300 components. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 1977; 3: 299-315.

St George-Hyslop, P.H.; Tanzi, R.E.; Polinsky, R.J., y cols. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. Science, 1987; 235: 885-890.

St Clair, D.M.; Blackwood, D.H.; Christie, J.E. P3 and other long latency auditory evoked potentials in presenile dementia Alzheimer type and Korsakoff syndrome. British Journal of Psychiatry, 1985; 147: 702-706.

St Clair, D.M.; Blackburn, I.; Blackwood, D.H.; Tyrer, G. Measuring the course of Alzheimer's disease. A longitudinal study of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. British Journal of Psychiatry, 1988; 152: 48-54.

Storandt, M.; Botwinick, Y.; Danzinger, W.L.; Hughes, C.P. Psychometric differentiation of mild dementia of the Alzheimer type. Archives of Neurology, 1984; 41: 497-499.

Streletz, L.J.; Reyes, P.F.; Zalewska, M., y cols. Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer's type and Huntington's disease. Neurobiology of Aging, 1990; 11: 15-20.

Sunderland, T.; Hill, J.L.; Mellow, A.M.; Lawlor, B.A. Clock Drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. Journal of the American Geriatric Society, 1989; 37: 725-729.

Sutton, S.; Braren, M.; Zubin, I., y cols. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science, 1965; 150: 1187-1188.

Tachibana, H.; Takeda, M.; Sugita, M. Brainstem auditory evoked potentials in patients with multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. International Journal of Neuroscience, 1989; 48: 325-331.

Talamo, B.R.; Rudel, R.A.; Kosik, K.S., y cols. Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. Nature, 1989; 337: 736-739.

Tamminga, C.A.; Foster, N.L.; Chase, T.N. Reduced brain somatostatin levels in Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, 1985; 313: 1294-1295.

Terry, R.D.; Katzman, R. Senile dementia of the Alzheimer type. Annals of Neurology, 1983; 14: 497-506.

Terry, R.D.; Peck, A.; DeTeresa, R., y cols. Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. Annals of Neurology, 1981; 10: 184-192.

Thompson, L.W.; Patterson, J.; Michalewski, H. Clinical application of P300 in the study of Alzheimer's disease. En: Scheibel, A.B.; Wechsler, A.F. (Eds.) The Biological Substrates of Alzheimer's Disease. Orlando, Academic Press, 1986, pp. 229-240.

Tomlinson, B.E. The structural and quantitative aspects of the dementias. En: Roberts, P.J. (Ed.) Biochemistry of Dementia. New York, John Wiley and Sons Ltd., 1980, pp. 15-52.

Tomlinson, B.E.; Irving, D.; Blessed, G. Cell loss in the locus caeruleus in senile dementia of Alzheimer's type. Journal of Neurological Sciences, 1981; 49: 419-428.

Traub, R.D. Recent data and hypotheses on Creutzfeld-Jakob disease. En: Mayeux, R.; Rosen, W.G. (Eds.) The dementias. New York, Raven Press, 1983, pp 149-164.

Vaughan, H.G.; Arezzo, J.C. The neural basis of event-related potentials. En: Picton, T.W. (Eds.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 3. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp. 45-96.



Visser, S.L.; Van Tilburg, W.; Hooijer, C., y cols. Visual evoked potentials (VEPs) in senile dementia (Alzheimer type) and in non-organic behavioral disorders in the elderly: Comparison with EEG parameters. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1985; 60: 115-121.

Walter, W.G. The location of cerebral tumors by electroencephalography. The Lancet, 1936; II: 305-308.

Walter, W.G. The twenty-fourth Maudsley lecture: the function of the electrical rhythms in the brain. Journal of Mental Sciences, 1950; 96: 1-31.

Wechsler, D. A standardized memory scale for clinical use. Journal of Psychology, 1945; 19: 87-95.

Wechsler, D. The Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised Manual. New York, The Psychological Corporation, 1981.

Weinstein, B.E.; Amsel, L. Hearing impairment and cognitive function in Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatric Society, 1987; 35: 273-275.

Whitehouse, P.J.; Vale, W.W.; Zweig, R.M., y cols. Reductions in corticotropin-releasing in cerebral cortex in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Neurology, 1987; 32: 905-909.

Wilcock, G.K.; Esiri, H.M.; Bowen, D.M.; Hughes, A.O. The differential involvement of subcortical nuclei in senile dementia of Alzheimer's type. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1988; 51: 842-849.

Wisniewski, H.M.; Terry, R.D. Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. Progress in Neuropathology, 1973; 2: 1-26.

Wisniewski, H.M.; Wen, G.Y. Substructures of paired helical filaments from Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. Acta Neuropathologica, 1985; 66: 173-176.

Wolf-Klein, G.P.; Silverstone, F.A.; Levy, A.P.; Brod, M.S. Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. Journal of the American Geriatric Society, 1989; 37: 730-734.

Wurtman, R.J. Alzheimer's disease. Scientific American, 1985; 252: 48-56.

Yamamoto, T.; Hirano, A. Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. Annals of Neurology, 1985; 17: 573-577.

Yates, C.M.; Simpson, J.; Gordon, A., y cols. Catecholamines and cholinergic enzymes in pre-senile and senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. Brain Research, 1983; 119: 119-126.