



**Tesina del Diplomado:**  
**Introducción a las Neurociencias**

**Título: “Análisis Tiempo-Frecuencia de la Perturbación Espectral relacionada a Evento Visual en la Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio precoz.”**

Autora: Lic. Laura Pérez Mayo

Tutores: Dr. Cs. Jorge Iglesias Fuster

Dra. Cs. María Antonieta Bobes

## Índice.

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
Problema.....	2
Hipótesis.....	2
Objetivos.....	3
Novedad y Actualidad.....	3
Aporte Teórico y Práctico.....	4
<b>Materiales y Métodos.....</b>	<b>5</b>
Muestra.....	5
Exploración Neuropsicológica y genética.....	5
Registro Electroencefalográfico.....	6
Pre-procesamiento de la serie temporal.....	7
Análisis Espectral.....	7
<b>Resultados Preliminares.....</b>	<b>9</b>
<b>Referencias bibliográfica.....</b>	<b>13</b>

## **Introducción:**

Si bien desde antes de nuestra era se reporta en la literatura casos de demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez en Alemania en 1907, por el profesor Alois Alzheimer en una mujer de 55 años de edad.

En los últimos años, ha quedado suficientemente claro que los cambios neuropatológicos de la EA comienzan años antes de que la demencia sea reconocida por su sintomatología expresa. La comunidad científica apuesta por lograr una mejor comprensión de su fase preclínica.

Un promisorio (aunque infrecuentemente usado) enfoque de investigación en los estados tempranos de la EA es examinar a los transportadores pre-sintomáticos de mutaciones de genes que inevitablemente causan formas familiares de la enfermedad (Bobes MA y cols. 2010). Las formas familiares pueden tener una edad de inicio tardío o precoz; en este último caso, inicia antes de los 65 años de edad debido a mutaciones en genes como los que codifican para la presenilina 1 y la presenilina 2, con un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante.

Muchos estudios se han enfocado en la exploración de pruebas moleculares, técnicas neurofisiológicas y de neuroimágenes en la fase preclínica de la enfermedad en pacientes portadores pre-sintomáticos y su posterior comparación con pacientes sintomáticos. Según Bobes MA. y cols. (2010), las alteraciones funcionales en el circuito neural relacionado con el procesamiento semántico, medido por el potencial neurofisiológico N400, acompañado de cambios neuropatológicos en EA, son detectados antes del inicio de síntomas clínicos.

Aunque la deposición de amiloide es conocido que juega un papel principal en la fase preclínica de la EA, biomarcadores no invasivos del estatus de amiloide, permanecen limitados.

Javitt DC y cols, (en prensa), lograron probar la sensibilidad de la perturbación espectral relacionada a un evento (ERSP, por sus siglas en inglés) visual y del potencial P100 a la carga de amiloide.

Nuestro estudio pretende centrarse en el comportamiento de estas variables en una población en etapa pre-sintomática de la enfermedad y de la que se sabe, que irremediamente evolucionará al desarrollo de los síntomas clínico-patológicos característicos del EA, por la carga genética que portan.

La EA Familiar en esta población es causada, con una penetrancia del 100%, por la mutación e280A en el gen que codifica para la presenilina 1 en el cromosoma 14. La mutación consiste en la sustitución del ácido glutámico por alanina.

Con la excepción de la edad de inicio, el fenotipo clínico del Alzheimer familiar es similar al del Alzheimer esporádico de inicio tardío.

Existe un incremento sustancial de los trabajos que analizan las oscilaciones cerebrales tratando de explicar los mecanismos a través de los cuales las regiones cerebrales se integran funcionalmente ante la presentación de estímulos de distintas modalidades. El enfoque tiempo-frecuencia incrementa el poder para separar la actividad inducida de la actividad evocada por el estímulo. La actividad evocada está sincronizada en tiempo y en fase con la aparición del estímulo, lo que permite complementar método lineal de obtención de los Potenciales Relacionados a Eventos a partir de la técnica de Promediación; sin embargo, la actividad inducida se correlaciona con las condiciones experimentales, pero no está necesariamente relacionada en tiempo ni en fase con el estímulo, y revela que el EEG no refleja simplemente ruido de fondo.

**Problema:** ¿Difiere la Perturbación Espectral Relacionada al Potencial P100 en sujetos portadores de la mutación E280A? De existir diferencia ¿se manifiesta desde la fase pre-sintomática de la enfermedad?

**Hipótesis:** la Perturbación Espectral Relacionada al Potencial P100 difiere en sus propiedades en la población portadora de la mutación respecto sus pares en edad, no portadores. Esta diferencia se evidencia incluso desde la fase pre-clínica de la enfermedad.

**Objetivo General:** Determinar los cambios espectrales de la perturbación espectral relacionada a evento visual en portadores pre-sintomáticos y sintomáticos de la mutación e280A.

**Objetivos Específicos:**

- Explorar el comportamiento espectral de la dinámica cerebral inducida por la presentación de estímulo visual en portadores de la mutación y sujetos sanos.
- Comparar el comportamiento espectral entre portadores pre-sintomáticos y sintomáticos.

**Novedad y Actualidad:**

Según la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** de las diez causas más comunes de defunción en el mundo, el Alzheimer (EA) y otras demencias se hallan entre las primeras en las últimas décadas. Esta enfermedad además, constituye la causa más común de decline cognitivo en el envejecimiento y trae consigo, sumado al propio perjuicio para el individuo que la padece, significativa carga económica y de cuidado para familiares y servicio de salud comunitario. En Cuba se espera que para el 2020 la cifra de personas que padecerán Alzheimer se acerque a las 200 mil personas (Pérez y cols., 2002).

A pesar de los resultados prometedores alcanzados por la comunidad científica, estudios de meta-análisis concluyen que no existe aún un marcador clínico lo suficientemente sensible y específico que pueda proveer un diagnóstico definitivo de Alzheimer.

### **Aporte Teórico y Práctico:**

La neurofisiología como especialidad médica y en particular la electrofisiología han aportado patrones particulares de la dinámica cerebral en pacientes con demencia. Los cambios patológicos de la EA se conoce que debutan años antes del debut de los síntomas clínicos.

Los registros electroencefalográficos y los potenciales relacionados a eventos permiten de una manera no invasiva la evaluación de la disfunción sináptica con una alta resolución temporal.

Daniel C.Javitt y cols (en prensa), plantean que la ERSP visual es sensible a la presencia de amiloide; péptido cuya deposición anormal es el primer hallazgo patológico de la EA. No obstante, sujetos con igual carga de amiloide que pacientes con alzheimer no desarrollan la enfermedad.

En nuestro caso, la población que será estudiada posee una característica particular que sí asegura su evolución al desarrollo de la enfermedad por portar una mutación genética con penetrancia de casi el 100% y con herencia autosómica dominante que conduce al desarrollo de EA. Esto posibilita entonces estudiar la fase pre-clínica de la enfermedad a partir de la inclusión en la muestra de portadores pre-sintomáticos.

## **Materiales y Métodos:**

### Muestra

1. Sujetos sanos, no portadores (27)
2. Pre- sintomáticos portadores (24)
3. Sintomáticos portadores (25)

Todos los sujetos recibieron examen médico, neurológico y neuropsicológico para determinar si cumplían o no los criterios establecidos por Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y de Comunicación e Ictus y de la Asociación de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) (McKhann G y cols, 1984). Además, les fue aplicado el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales IV (DSM IV, por sus siglas en inglés) (American Psychiatric Association, 1994).

### Exploración Neuropsicológica y Genética.

Las pruebas neuropsicológicas consistieron en las versiones en español de los siguientes test:

- Batería de pruebas desarrolladas por el “Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease” (Karrasch y cols., 2005; Morris y cols., 1989)
- The Boston Naming Test (Kaplan y cols., 1978)
- The Boston Diagnostic Aphasia Examination (Goodglass and Kaplan, 1972)
- The Rey-Osterreith Complex Figure Test (Rey, 1941)

La presencia de la mutación e280A en el gen de la presenilina1 fue previamente determinado en cada sujeto por pruebas genéticas.

### Registro Electroencefalográfico:

A partir de un paradigma de estimulación para la obtención del potencial Neurofisiológico N400, previamente aplicado a la población colombiana de Alzheimer Familiar, se pretende re-procesar los registros en búsqueda de analizar el comportamiento de la ERSP visual temprano.

Los potenciales fueron registrados con el sistema internacional 10-20 de ubicación de electrodos, coincidiendo con la ubicación de los primeros 19 electrodos de un montaje de 120 derivaciones, con un MEDICID-128 canales (Neuronic, SA,Havana)

La señal fue amplificada con un factor de 10 000, y filtrada entre los 0.5-30 Hz, y filtro notch a los 60 Hz.

Todas las derivaciones fueron referenciadas a las orejas cortocircuitadas, y la impedancia fue mantenida bajo los 10kohm.

Frecuencia de Muestreo 200Hz, con épocas de 900 ms, y 100 ms de tiempo pre-estimulo.

Presentación de pares de figuras congruentes (semánticamente relacionadas) e incongruentes (semánticamente no relacionadas). Ambos pares con un 50% de presentación. La tarea de los sujetos fue discriminar entre los pares de figuras congruentes e incongruentes presionando una de las dos teclas designadas según sea el caso.

Carta temporal del paradigma:

Par de Figuras 1	Tiempo de Respuesta 1	Par de Figuras 2	Tiempo de Respuesta 2
Context1+T(x)+ Est1 (1s) (0,12s) (1s)	2s	Context2+ T(x)+ Est2 (1s) (0,12s) (1s)	2s



Nota: Los pares de figuras fueron presentados en orden aleatorio, con un total de 182 pares de ellas. Las respuestas fueron retrasadas hasta que el registro de EEG fue finalizado para evitar la contaminación del mismo. El Contexto fue representado por una expresión gramatical incompleta y el estímulo por una imagen coherente o no con la expresión que le antecedió.

### Pre-procesamiento de la serie temporal

El pre-procesamiento y procesamiento de las señales de EEG en el dominio del tiempo se desarrolló por el toolbox de Matlab "EEGLab" desarrollado por el Swartz Center for Computational Neuroscience, Universidad de California; San Diego. Fuera de línea la señal fue filtrada con filtro FIR pasa alta con 0.5 Hz como punto de corte y 30Hz como punto de corte pasa bajo; referenciado a una referencia promedio. A través de un Análisis de Movimientos oculares y artefactos fueron removidos a través de un Análisis de Componentes Independientes, fueron removidos los componentes consistentes con topografías para parpadeos, y otros movimientos oculares, y con periodicidad característica del ritmo electrocardiográfico.

Las series temporales fueron segmentadas en épocas comenzando con 300 ms antes de la marca del estímulo (período pre-estímulo) y 500 ms a continuación de esta (período pos-estímulo). El análisis se centró en la ventana correspondiente al "Estímulo" en el paradigma N400, el cambio de luminancia entre esta imagen y la que representa el "Contexto", posibilita la generación del potencial P100.

### Análisis Espectral

El análisis tiempo-frecuencia representa las series temporales en términos de coeficientes complejos en cada instante de tiempo y valor de frecuencia.

La ESRP evalúa los cambios de la actividad corriente del EEG localizados en tiempo con el evento pero no localizados en fase; por tanto, este fenómeno representa cambios específicos en la frecuencia de esa actividad y puede consistir en términos generales en un decremento o incremento del poder en bandas de frecuencia específicas, como consecuencia de un decremento o incremento en la sincronía de la población neuronal involucrada, respectivamente. Esta medida refleja la relación en decibelios entre la energía o poder espectral en cada punto tiempo-frecuencia y el

poder espectral promedio en el intervalo pre-estímulo para la frecuencia correspondiente.

El análisis se desarrolló con el toolbox de Matlab "EEGLab" desarrollado por el Swartz Center for Computational Neuroscience, Universidad de California; San Diego.

Las señales de un ensayo en cada canal fueron convolucionadas con "wavelets" tipo Morlet desde 0.1 ciclos para las frecuencias lentas hasta 10 ciclos para las frecuencias rápidas en cada punto. El rango de frecuencias contemplado se localizó entre los 0 y 30 Hz, con una resolución espectral de 0,5Hz.

## **Resultados Preliminares:**

La muestra seleccionada comprende 5 sujetos por grupo experimental, por lo que no procede arribar a conclusiones definitivas del comportamiento de los mismos.

Fueron seleccionados los canales posteriores por corresponder a la ubicación topográfica del procesamiento de estímulos visuales.

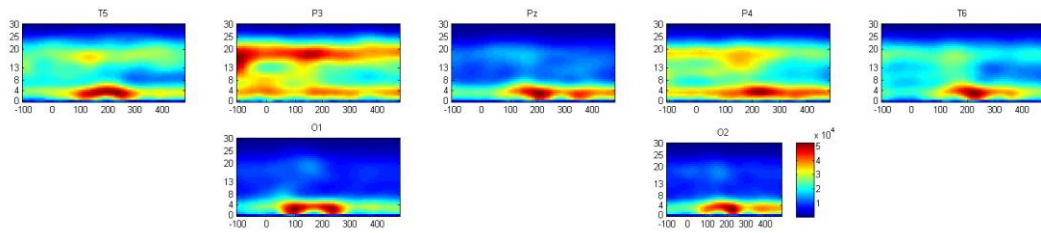
Por medio de una exploración descriptiva intra-grupal (Fig. 1a, b), (Fig. 2a, b), (Fig. 3a, b), se observa un ligero aumento en la condición congruente respecto a la incongruente en la sincronización en las bandas delta theta en los tres grupos, y beta en controles. Esta diferencia pudiera no ser significativa luego del futuro Análisis Estadístico.

En la exploración inter-grupal (Fig. 4), en las bandas rápidas se observa decremento en poder de pre-sintomáticos y pos-sintomáticos respecto a controles. Este decremento es esperado en pacientes pos-sintomáticos pues en ellos la actividad electroencefalográfica es predominantemente lenta por el daño neuronal ya instaurado en esta etapa, debido, entre otros factores, a la elevada carga de amiloide depositada. Sin embargo, llama la atención la ocurrencia del efecto en pre-sintomáticos.

Clínicamente los sujetos en etapa pre-sintomática no manifiestan síntomas patológicos, no obstante, observamos cómo por medio de este análisis tiempo-frecuencia de ERSP, el comportamiento se asemeja a los pacientes con sintomatología patológica, lo que quizás indique una posible evidencia de daño neuronal en curso. Es importante considerar que en estos sujetos la deposición de amiloide se inicia desde la adultez temprana. Posteriores análisis de mayor envergadura y tamaño muestral podrán certificar o no esta suposición.

En las bandas lentas un ligero corrimiento en latencia y una disminución en potencia se observa a medida que se transita de sujetos sanos a pre-sintomáticos y luego a post sintomáticos, otra posible evidencia del curso del daño neuronal que se va presentando en pre-sintomáticos, aunque como su nomenclatura lo indique, no presentan aún las manifestaciones clínicas.

A)



B)

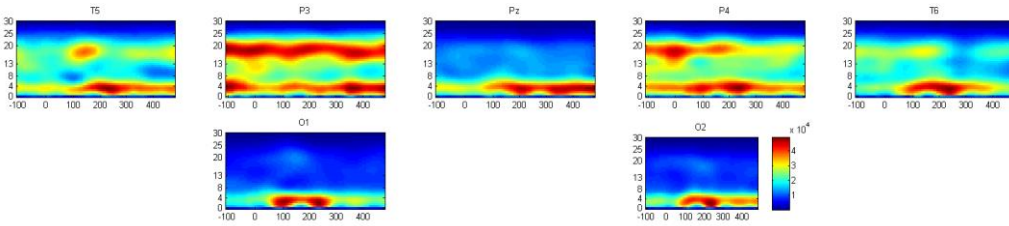
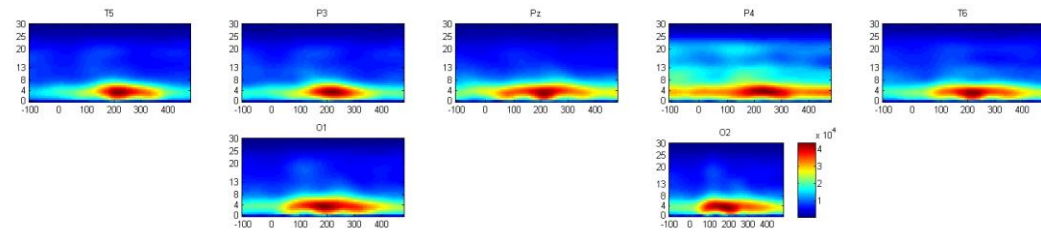


Fig.1. a) Representación de la ERSP en electrodos posteriores A) Controles condición congruente, B) Controles condición incongruente.

A)



B)

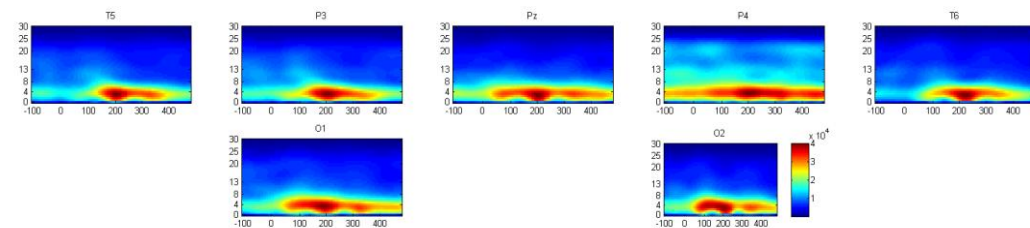
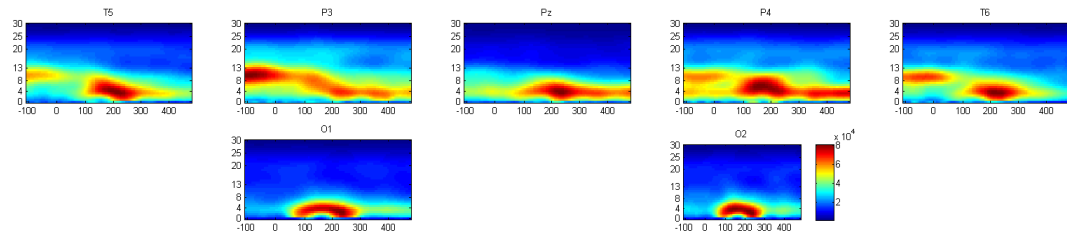


Fig.2. a) Representación de la ERSP en electrodos posteriores A) Pre-sintomáticos condición congruente, B) Pre-sintomáticos condición incongruente.

A)



B)

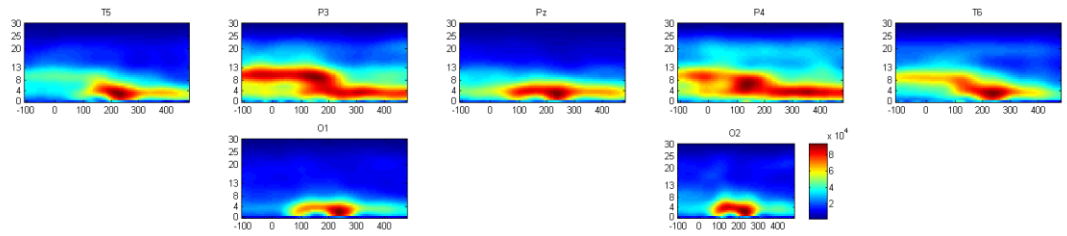
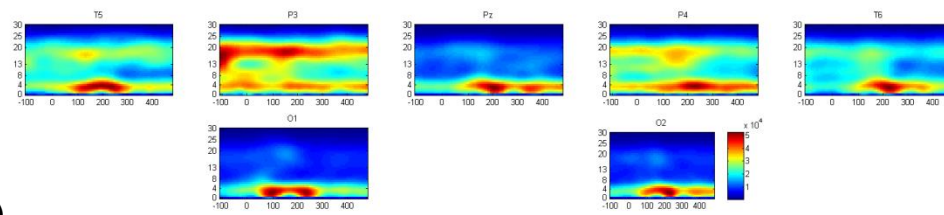
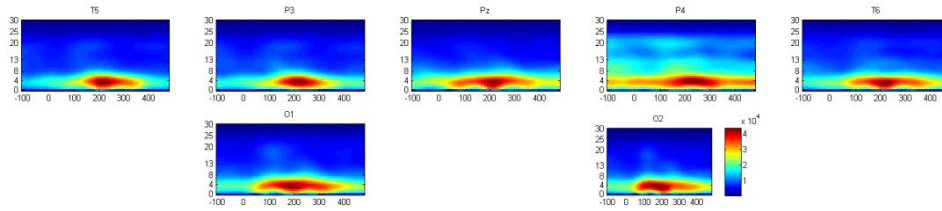


Fig.3. a) Representación de la ERSP en electodos posteriores A) Pos-sintomáticos condición congruente, B) Pos-sintomáticos condición incongruente.

A)



B)



C)

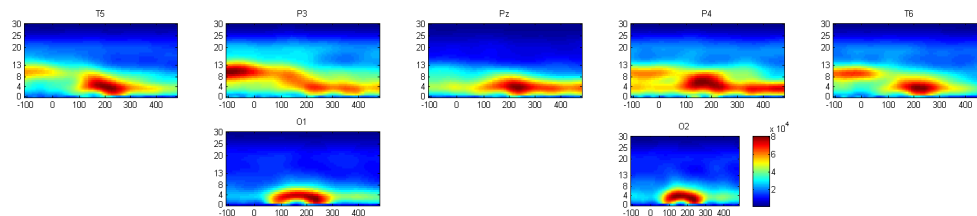


Fig.4. Representación de la ERSP en electrodos posteriores. A) Controles sanos, B) Pre-sintomáticos, C) Pos-sintomáticos.

## Referencias Bibliográficas.

- Abbott, A.: Dementia: a problema for our age. *Nature* 475, S2-S4 (2011). DOI: 10.1038/475S2a
- Bobes MA, Y. F. n. G., Lopera F, Quiroz Y, Gallan L, Vega M, Trujillo N, Valdes-Sosa M, and Valdes-Sosa Pedro. (2010). ERP Generator Anomalies in Presymptomatic Carriers of the Alzheimer's Disease E280A PS-1 Mutation. *Human Brain Mapping* · January 2009, 247–265. doi: 10.1002/hbm.20861
- Goodglas H, Kaplan E (1972): Assessment of Aphasia and Related Disorders. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Horvath A, Szucs A, Csucly G, Sakovics A, Stefanics G, Kamondi A. EEG and ERP biomarkers of Alzheimer s disease: a critical review. *Frontiers in Bioscience*. January 2018.
- Javitt DC, Freedman R. Sensory Processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *AM J Psychiatry* 2015, 172(1): 17-31.
- Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S (1978): Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karrasch M, Sinerva E, Gronholm P, Rinne J, Laine M (2005): CERAD Test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand* 111:172-179.
- Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer Familiar. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Vol.12*, 163-188.
- McKhann, D. G. M. (2011). Cambios en el concepto de la enfermedad de Alzheimer. *JAMA, Vol 305*.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JC, van BG, Fillenbaum G, Mellitis ED, Clark C (1998): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD).I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39:1159-1165.

- Pérez N, Menéndez S, LLibre JJ (2002). PRESENILINAS, APO E Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Rev Cubana Invest Biomed*, 21(4), 262-269.
- Reitz C, Mayeux R (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers *Biochemical Pharmacology*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Rey A (1941): L'examen psychologique dans les cas d' encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* 28; 286-340.
- Rodríguez R, Lopera F, Álvarez A, Fernández Yuriem, Galan L, Quiroz Y, Bobes MA. Spectral Analysis of EEG in Familial Alzheimer s Disease with E280A Presenilin-1 Mutation Gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Volume 2014.
- Silverberg N, Ryan L, Masliah\* E, Hodes R (2018). NIA commentary on the NIA-AA Research Framework: Towards a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14 (2018) 576-578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.004>



