

Conectividad funcional derivada del electroencefalograma en la enfermedad de Parkinson sin demencia

Electroencephalogram-Derived Functional Connectivity in Parkinson's Disease without Dementia

Sheila Berrillo Batista^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6324-0165>

Lilia María Morales Chacón¹ <https://orcid.org/0000-0003-0205-0733>

Ivonne Pedroso Ibáñez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6983-9398>

Alejandro Armando Peláez Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3137-2897>

Abel Sánchez Coroneaux¹ <https://orcid.org/0000-0003-4832-2917>

Maydelin Alfonso Alfonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-3138-6503>

¹Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sheylabb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa frecuente, se caracteriza por un conjunto de síntomas motores y no motores que afectan la vida de los pacientes.

Objetivo: Evaluar la conectividad funcional derivada del electroencefalograma y las propiedades topológicas de la red en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.

Métodos: Estudio transversal de casos y controles en 26 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson sin demencia y 26 sujetos sanos. El electroencefalograma se obtuvo en estado de vigilia. Se calculó la conectividad funcional y la teoría de grafos a partir de la matriz de sincronización espacial entre los electrodos.

Resultados: Los pacientes con enfermedad de Parkinson mostraron un incremento de la sincronización para la frecuencia beta y una disminución para las frecuencias alfa, theta y delta en

comparación con los sujetos sanos (test de permutaciones $p < 0,05$). En las propiedades topológicas de la red, la eficiencia local y la longitud del camino medio Beta, Theta y Delta, así como el coeficiente de clusterización Alfa, Beta, Theta y Delta fueron menores en los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los sujetos sanos (test muestras independientes $p < 0,05$).

Conclusiones: Las alteraciones de la conectividad funcional y de la teoría de grafos para todas las bandas de frecuencia del electroencefalograma en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia muestran una desestructuración de la red funcional hacia una más aleatoria, por consiguiente, se piensa que desde estadios muy tempranos de la enfermedad ya existen alteraciones de las redes cerebrales funcionales.

Palabras clave: conectividad funcional; demencia; electroencefalograma; enfermedad de Parkinson; teoría de grafos.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease characterized by a set of motor and non-motor symptoms that affect the lives of patients.

Objective: To assess resting-state electroencephalogram-derived functional connectivity and network topological properties in patients with Parkinson's disease without dementia.

Methods: Cross-sectional study of cases and controls in 26 patients diagnosed with Parkinson's disease without dementia and 26 healthy subjects. The electroencephalogram was obtained while awake. Functional connectivity was calculated based on the spatial synchronization matrix between the electrodes. For the quantification of graph theory, the parameters clustering coefficient, mean path length, local and global efficiency were evaluated.

Results: Patients with Parkinson's disease showed increased synchronization for beta frequency and decreased synchronization for alpha, theta, and delta frequencies compared to healthy subjects (permutation test $p < 0.05$). In the topological properties of the network, the local efficiency and beta, theta, and delta mean path length, as well as the alpha, beta, theta, and delta clustering coefficient were lower in Parkinson's disease patients compared to healthy subjects (test independent samples $p < 0.05$).

Conclusions: Alterations in functional connectivity and patterns described in graph theory for all frequency bands of the electroencephalogram in patients with

Parkinson's disease without dementia show a de-structuring of the functional network towards a more random one, therefore, it is thought that from very early stages of the disease, there are already alterations in functional brain networks.

Keywords: functional connectivity; dementia; electroencefalogram; Parkinson's disease; Graphic Schema Theory.

Recibido: 04/05/2021

Aceptado: 27/01/2022

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en la población mayor de 60 años. Se caracteriza por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas principalmente en la sustancia negra pars compacta de los ganglios basales y presencia de agregados proteicos de alfa-sinucleína (α -syn) en el citoplasma celular, conocidos como cuerpos de Lewy.^(1,2,3,4) Estas alteraciones conllevan a una disfunción en los circuitos cortico-estrio-talamo-cortical trayendo como consecuencia la aparición de síntomas motores como la bradicinecia, rigidez, temblor de reposo y síntomas no motores expresados principalmente por alteraciones cognitivas y conductuales.^(5,6)

Durante los últimos años las principales investigaciones realizadas en la EP se han enfocado principalmente en los estudios metabólicos, genéticos, imagenológicos y clínicos. Recientemente se han incorporado los estudios de conectividad funcional (CF) principalmente derivados de imágenes, magnetoencefalografía y electroencefalograma (EEG).^(6,7,8,9) El análisis de la CF es una medida que permite cuantificar el nivel de las conexiones funcionales entre las diferentes regiones del cerebro, se organiza en redes dinámicas y plásticas (regiones hiperespecializadas funcionalmente).⁽¹⁰⁾ Las alteraciones de la interacción de estas redes funcionales han estado relacionadas con diversas enfermedades como la epilepsia, el autismo, la enfermedad de Alzheimer y EP, entre otras.^(8,10,11)

Es bien conocido que el EEG tiene una gran ventaja sobre los estudios de imágenes funcionales por tener una mayor resolución temporal, es de fácil adquisición, requiere de una mínima participación del paciente y no depende de la respuesta verbal o motora que está tan afectada en la EP.⁽¹²⁾

Se han realizado muy pocos estudios de CF derivados del EEG en la EP. Los principales hallazgos hablan a favor de una desconexión en la banda de frecuencia alfa intra- e interhemisférica y un incremento de los patrones de conectividad funcional en la banda de frecuencia delta en pacientes con EP.^(13,14) En Cuba solo existe un estudio de CF en la EP realizado por grupo de trabajo del CIREN donde se evalúan los patrones de CF asociados al deterioro cognitivo leve. Los resultados demuestran alteraciones en todas las bandas de frecuencia del EEG en los pacientes con EP y es más característica la disminución de la CF en las bandas de frecuencias alfa y delta para los pacientes con deterioro cognitivo leve.⁽¹⁵⁾

Teniendo en cuenta esto la CF derivada del EEG nos podría ayudar a entender los mecanismos neurofisiológicos relacionados con alteraciones de las redes cerebrales funcionales que pudieran estar implicados en la EP en estadios iniciales de la enfermedad donde aún no existe demencia mediante la detección de cambios sutiles en el EEG que nos ayuden a realizar un diagnóstico y tratamiento precoz y retrasar la progresión de la enfermedad.

En este estudio nos planteamos la hipótesis de que existen alteraciones de las redes cerebrales funcionales en pacientes con EP sin diagnóstico de demencia (EP-SD) desde los estadios iniciales de la enfermedad, por lo que el objetivo de la investigación fue evaluar la conectividad funcional derivada del electroencefalograma en estado de reposo y las propiedades topológicas de la red en pacientes con EP-SD.

Métodos

Estudio transversal de casos y controles en el periodo comprendido entre los años 2019 y 2020 en el CIREN. La muestra estuvo conformada por 26 pacientes con diagnóstico de EP idiopático sin demencia en estadios I-II según la escala de *Hoehn y Yarh* y 26 sujetos sanos igualados en edad y sexo.

Para el diagnóstico de la EP se utilizaron los criterios Operacionales del Banco de Cerebros de Londres [*Brain Bank of London* (BBL, del inglés)].⁽¹⁶⁾ Todos los pacientes se atendieron y evaluaron integralmente según el programa protocolizado en el CIREN, que comprende historia clínica, anamnesis, examen físico general y neurológico completo, neuropsicológico, neurofisiológicos e imagenológicos, así como exámenes de laboratorio que ayudaron a emitir y confirmar su diagnóstico final.

La ausencia de demencia se declaró después de aplicada una amplia batería de estudios neuropsicológicos, entre ellos, la Escala de Mattis para la evaluación de la demencia–2da. edición [*Mattis Dementia Rating Scale-2* (MDRS-2, del inglés)] validada y recomendada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS)⁽¹⁷⁾ y se utilizaron además, los criterios diagnósticos para el deterioro cognitivo leve (DCL) asociado a la EP publicados por la MDS en el año 2012.⁽¹⁸⁾

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: pacientes con EP que cumplan los criterios diagnósticos del BBL y en estadio I-II según la escala de *Hoehn y Yahr*, mayores de 18 años de ambos sexos, con uno o más años de evolución con buena respuesta a la estimulación dopaminérgica, que dieron su aprobación para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con signos de deterioro cognitivo o trastornos psiquiátricos u otras enfermedades sistémicas no controladas. Se contó en todos los casos con el consentimiento informado por escrito de los pacientes para participar en la investigación.

Obtención y análisis del electroencefalograma

Los electroencefalogramas se realizaron de manera continua con una duración mínima de 45 minutos a una frecuencia de muestreo de 200 Hz, mediante el equipo MEDICID V Amplifier System (Neuronic Cuba, a partir de 19 electrodos activos de Ag-Cl sobre el cuero cabelludo: Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, C3, C4, T5, T6, T3, T4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz, según el sistema internacional 10/20). La referencia se colocó en las mastoides. El filtraje se realizó con un pasabandas de 0,5-30 Hz (12 dB/oct.). A todos los pacientes se les indicó asistir a la consulta con el cuero cabelludo libre de grasa e impurezas (previo su lavado), sin aplicación de gel, cremas o aceites que pudieran aumentar la resistencia de la piel al contacto con los electrodos. Se limpió antes de registrar la zona correspondiente a los electrodos con gel abrasivo y alcohol, se fijaron con pasta conductora. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 KOhm. Se seleccionaron 60

ventanas libres de artefactos de los registros electroencefalográficos para el análisis espectral, en el estado funcional de vigilia con los ojos cerrados, los pacientes con EP se estudiaron en estado de encendido.

Análisis de conectividad funcional derivada del electroencefalograma

La CF se calculó a partir de las ventanas seleccionadas del EEG para el análisis espectral de la señal, se obtuvo la mayor probabilidad de sincronización entre todas las comparaciones posibles de los electrodos, denominada matriz de sincronización espacial [*synchronization likelihood* (SL, del inglés)]. Se determinó para las cuatro bandas de frecuencia Alfa, Beta, Theta y Delta. Para el análisis de las bandas de frecuencia se tomaron los rangos: Alfa 8-12 Hz, Beta 13-20 Hz, Theta 4-7 Hz, Delta 1-4 Hz. La SL evalúa rangos entre 1 (alta sincronización) y 0 (baja sincronización o desincronización). El cálculo de las medidas de SL se realizó mediante el uso de un software interno desarrollado en el Centro de Neurociencias de Cuba teniendo en cuenta el método descrito por *Stam y Van Dijk*.⁽¹⁹⁾

Teoría de grafos

A partir de la SL se calcularon las propiedades topológicas de la red en el estado funcional de vigilia con los ojos cerrados. Se utilizaron medidas de segregación o especialización local que cuantifican la presencia de grupos especializados, conocidos como clúster, dentro de la red y medidas de integración funcional que estiman la facilidad con que las regiones del cerebro se comunican y representan posibles vías de flujo de información entre las diferentes regiones del cerebro.⁽²⁰⁾

Medidas de segregación

- Coeficiente de clusterización: indica la mayor probabilidad de conexiones entre los nodos vecinos, es decir, se considera una medida de interconexión local de la red. Se le relaciona con la resistencia y adaptación a fallas locales. La pérdida de nodos en una red local afecta en menor medida si todos los nodos vecinos están ampliamente conectados entre sí, por lo que la información no se verá afectada al poder encontrar caminos alternos.⁽²¹⁾
- Eficiencia local: refleja cuan conectados están los nodos vecinos, subred local.⁽²²⁾

Medidas de integración

- Longitud del camino medio: es una medida global que representa la mínima cantidad de pasos intermedios promedio que deben transcurrir de un nodo a otro dentro de la red. Refleja la eficiencia de la comunicación en una red. El incremento en la longitud del camino medio indica que la información tiene demoras para llegar de un nodo a otro, mientras que la disminución de la longitud del camino medio habla a favor de una comunicación más eficiente.⁽²²⁾
- La eficiencia global: es la habilidad de la red de combinar información especializada que se encuentra distribuida en diferentes regiones del cerebro.⁽²³⁾

Procesamiento estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa *Statistica 8.0 Copyright StatSoft.Inc.* La caracterización clínica y demográfica de la muestra se realizó utilizando las variables de estadística descriptiva media, desviación estándar, número y porcentaje. La comparación entre los valores medios de conectividad funcional entre ambos grupos se realizó mediante una prueba de permutación no paramétrica.^(24,25)

Las ventajas de utilizar una prueba de permutación son: a) las pruebas no requieren de distribución normal de las variables y controlan el error de tipo I para las comparaciones univariadas simultáneas, b) no se necesitan supuestos de una estructura de correlación subyacente, y c) ofrecen valores *p* exactos para cualquier número de sujetos, bandas de frecuencia y sitios de recogida siempre que el número de permutaciones sea suficientemente grande.

Con el fin de encontrar diferencias entre grupos en la conectividad funcional, se consideró el parámetro SL obtenido entre *p* pares de electrodos para cada banda de frecuencia de la matriz C de conectividad funcional SL para cada sujeto.

La metodología considera una prueba multivariada para contrastar la hipótesis global de igualdad de los valores medios SL entre ambos grupos. Esta prueba global se descompone en 2 pruebas marginales considerando la dimensión de frecuencia y electrodo. Los estadígrafos multivariados asociados a cada hipótesis marginal se obtienen a partir de combinar el estadístico *t-Student* utilizando el máximo de los estadígrafos univariados:

- En la dimensión de frecuencia: máximo sobre el conjunto de bandas de frecuencia para cada par de electrodos (hipótesis marginal de diferencias con respecto a frecuencia).
- En la dimensión de electrodos: máximo sobre el conjunto de pares de electrodos en una banda de frecuencia fija (hipótesis marginal de diferencias con respecto a electrodos).
- El algoritmo de la metodología consta de los siguientes pasos:
 - Paso 1. Estimar los estadígrafos t-max para la muestra original.
 - Paso 2. Permutar aleatoriamente las observaciones (SL) entre los grupos por 10 000 veces. En cada repetición, calcular ambos estadígrafos t-max para las hipótesis marginales.
 - Paso 3. Estimar la distribución empírica nula para los estadígrafos calculados en el paso anterior.
 - Paso 4. Estimar utilizando las distribuciones empíricas obtenidas en el paso anterior el valor p para los estadígrafos t-max originales del paso 1.
 - Paso 5. Rechazar la hipótesis nula para los estadígrafos t-max de la muestra original por encima de los umbrales de significación (es decir, valor $p \leq 0,05$).

Para comparar los patrones de asociación entre cada grupo patológico con el grupo control, se calculó en 1998 la Z de *Crawford* como medida de distancia. La fórmula para la prueba de *Crawford* y *Howell* para comparar casos y controles es la siguiente:

$$t = \frac{X^* - \bar{X}}{S \sqrt{\frac{n+1}{n}}}$$

Donde X^* es la puntuación del paciente,

\bar{X} y S son la media y la desviación estándar de las puntuaciones en la muestra de control y n es el tamaño de la muestra de control.

El valor p obtenido cuando se aplica esta prueba se usa para probar la diferencia significativa; pero también proporciona una estimación puntual de la anomalía de la puntuación del paciente. El procedimiento de *Crawford* y *Howell* contrasta la hipótesis de que un paciente individual no

proviene de una población de controles. Según la hipótesis nula, el individuo es una observación de una distribución con la misma media y varianza que los controles. Se utilizó la corrección de *Bonferroni* para controlar la tasa de error Tipo I ($\alpha=0,0025$). Las variables cuantitativas de la teoría de grafos mostraron una distribución normal definida a partir de del test de *Kolmogorov Smirnov*, para el análisis de las diferencias entre los pacientes con EP y el grupo control en relación con variables cuantitativas. Se utilizó un test paramétrico, el T-test para muestras independientes. Se estableció el valor de significación estadística para todos los casos de $p < 0,05$.

Ética

El trabajo fue aprobado por el consejo científico asesor y comité de ética en investigación científica del Ciren. Se contó en todos los casos con el consentimiento informado por escrito de los pacientes para participar en la investigación. Todos los procedimientos siguieron las reglas de la Declaración de Helsinki de 2013 para la investigación en humanos.⁽²⁶⁾

Resultados

Se muestran los datos clínicos y demográficos de los pacientes y controles sanos (Tabla).

Tabla - Datos clínicos y demográficos de participantes en la investigación

Variables	EP: 26 casos M (DE/%)	Sujetos sanos: 26 casos M (DE/%)
Edad (años)	58,38 (7,65)	57,61 (7,64)
Sexo		
Masculino	16 (61,5)	19 (73,07)
Femenino	10 (38,5)	7 (26,9)
Escolaridad (Univ.)	17 (65,38)	20 (76,92)
Evolución de la enfermedad (años)	5,5 (3,48)	-
UPDRS (on)	19 (7,63)	-

Univ: universitaria; UPDRS, por sus siglas en inglés: escala unificada de la enfermedad de Parkinson.

Los resultados de la SL demostraron diferencias significativas en los pacientes con EP al compararlos con los sujetos sanos en todas las bandas de frecuencias estudiadas. Se identificó un menor número de conexiones estadísticamente significativas en el análisis del comportamiento de la conectividad funcional en los pacientes con EP (Fig. 1 A y B) para las frecuencias alfa (EP: 8 conexiones vs controles: 73 conexiones), theta (EP: 2 conexiones vs controles: 36 conexiones) y delta (EP: 1 conexiones vs controles: 30 conexiones). Se observó sin embargo, un incremento de la sincronización para la frecuencia beta (EP: 16 conexiones vs controles: 2 conexiones) al compararlos con los sujetos sanos (test de permutaciones $p < 0.05$ para todos los casos). Este resultado se obtuvo a partir del análisis de las matrices de sincronización en los dos grupos de EP y sujetos sanos.

La barra de colores indica los rangos de valores de p , donde el rojo representa $0,05 > p > 0,022$, verde $0,022 > p > 0,011$, azul $p < 0,01$.

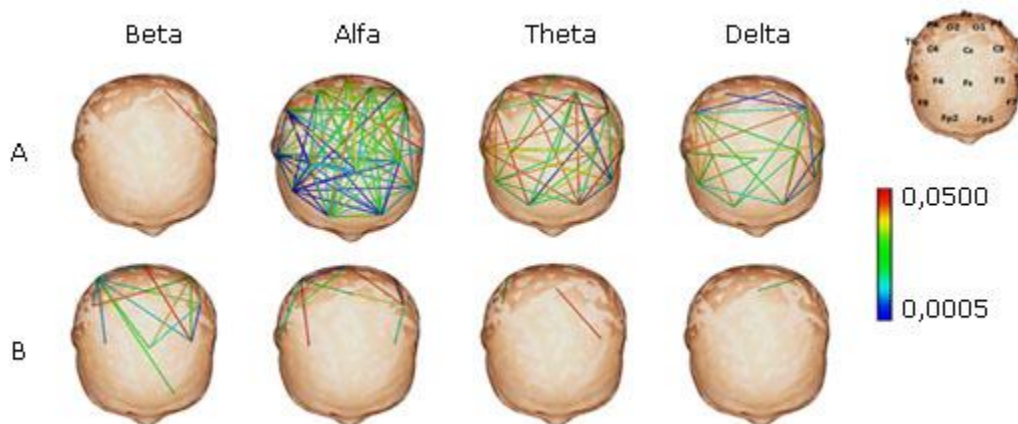


Fig. 1 - Muestra la cantidad de conexiones estadísticamente significativas entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles en las frecuencias Alfa, Beta, Theta y Delta, test de permutaciones $p < 0,05$.

La figura. 1A muestra el incremento de la sincronización para las bandas de frecuencia alfa, theta y delta y la disminución para la frecuencia beta en el grupo control al compararlo con los pacientes con EP. La figura. 1B muestra el incremento de la sincronización para la frecuencia beta y la disminución para las frecuencias Alfa, Theta y Delta en los pacientes con EP al compararlos con el grupo control.

Se analizaron las diferencias en las propiedades topológicas de la red obtenidas a partir de las matrices de sincronización para todas las bandas de frecuencia entre los dos grupos estudiados. Los pacientes con EP mostraron una disminución tanto de la segregación (clusterización Beta, Alfa, Theta y Delta, eficiencia local beta, theta y delta), como de la integración de las redes neurales (longitud del camino medio Beta, Theta y Delta) al compararlos con el grupo control (T-test $p < 0,05$). En el resto de las propiedades de redes no se encontraron diferencias significativas (Figs. 2,3,4),

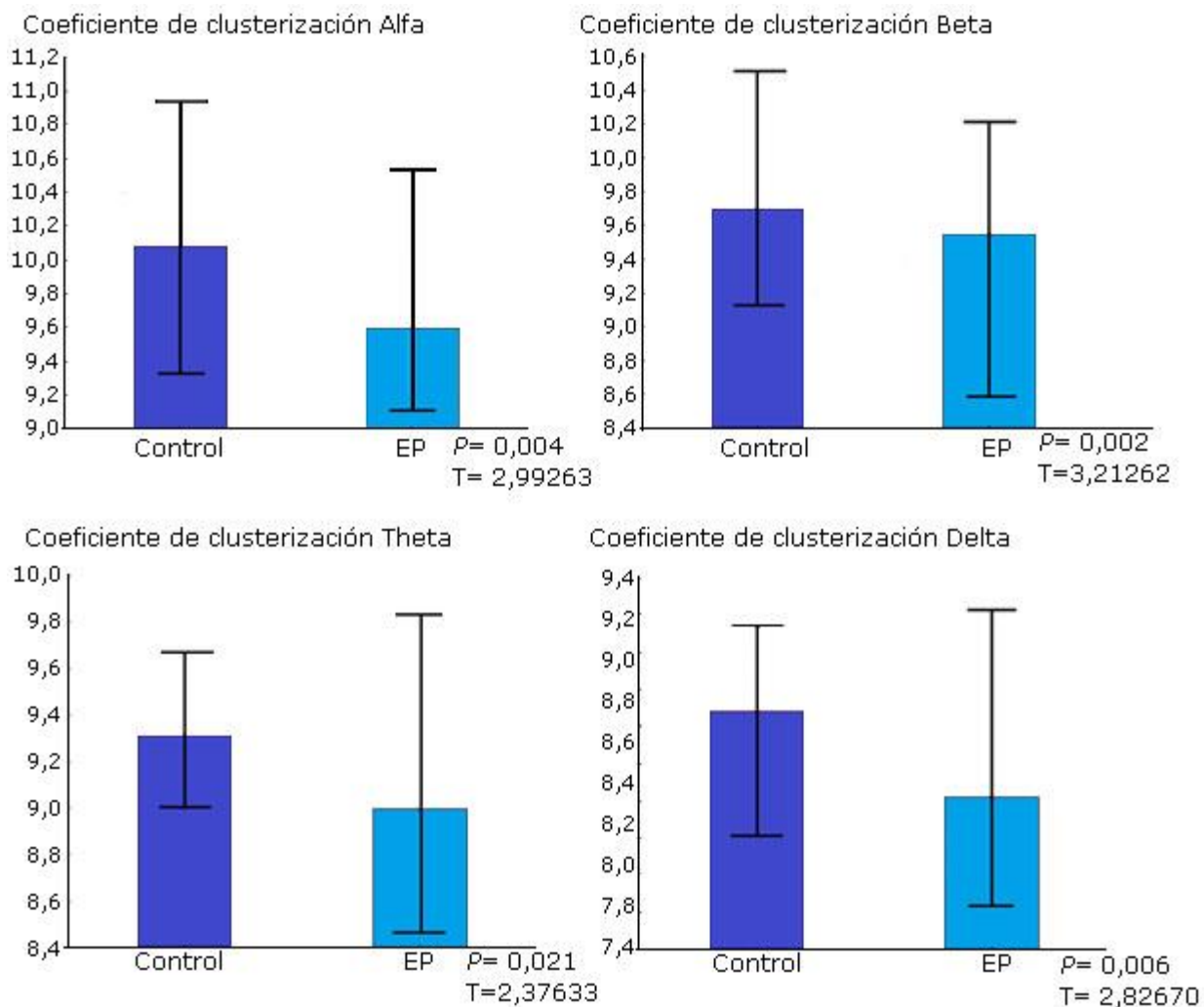


Fig. 2 - Diferencias en el coeficiente de clusterización para las frecuencias Alfa, Beta, Theta y Delta en función de los dos grupos controles sanos y con enfermedad de Parkinson. Nótese que el coeficiente de clusterización para todas las bandas de frecuencia es menor en los pacientes con EP en comparación con los controles sanos. T-test $p < 0,05$ para todos los casos.

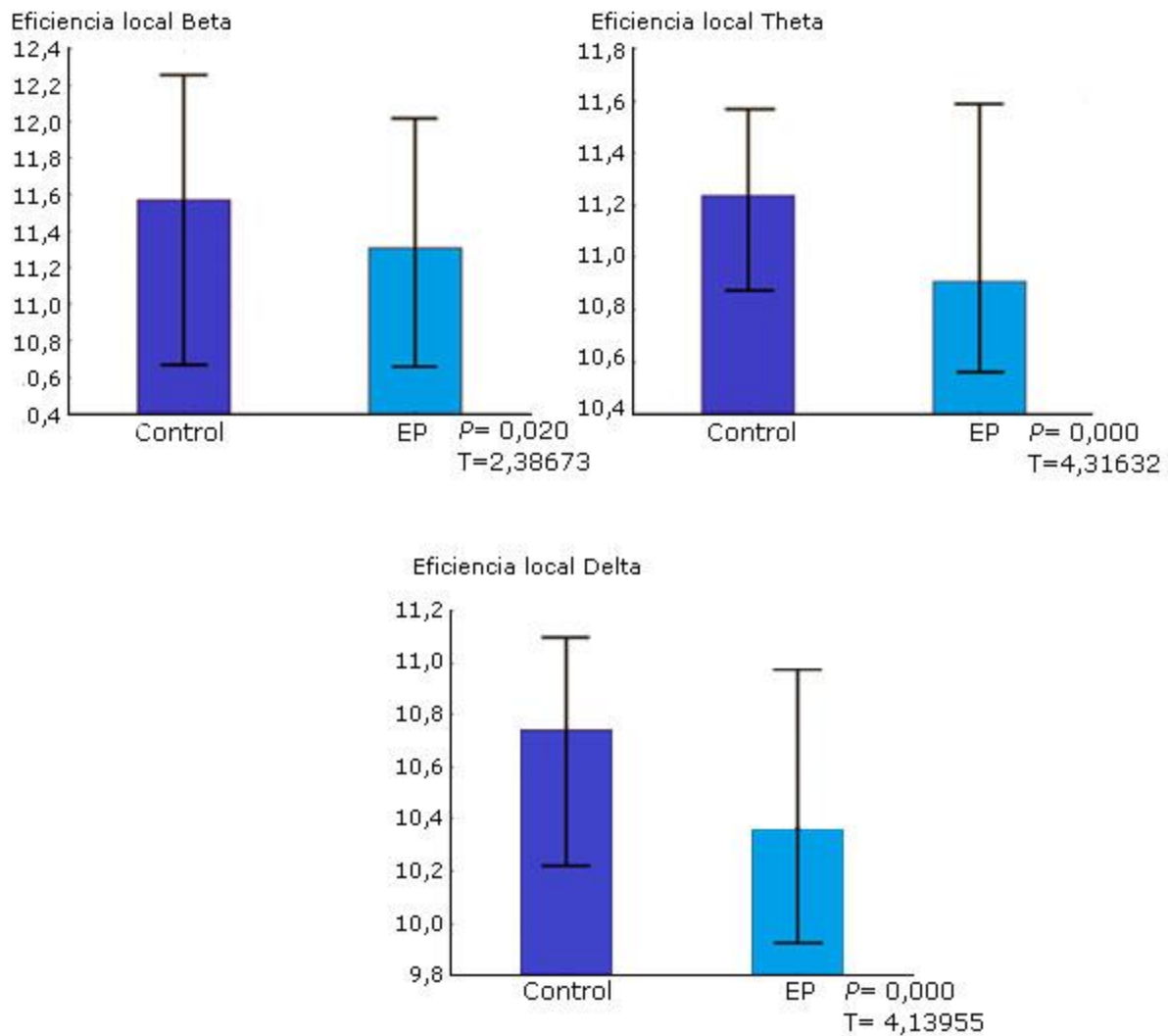


Fig. 3 - Diferencias en la eficiencia local Beta, Theta y Delta en función de los dos grupos controles sanos y con enfermedad de Parkinson. Nótese que la eficiencia local para las bandas de frecuencia Beta, Theta y Delta es menor en los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles sanos. T-test $p < 0,05$ para todos los caso

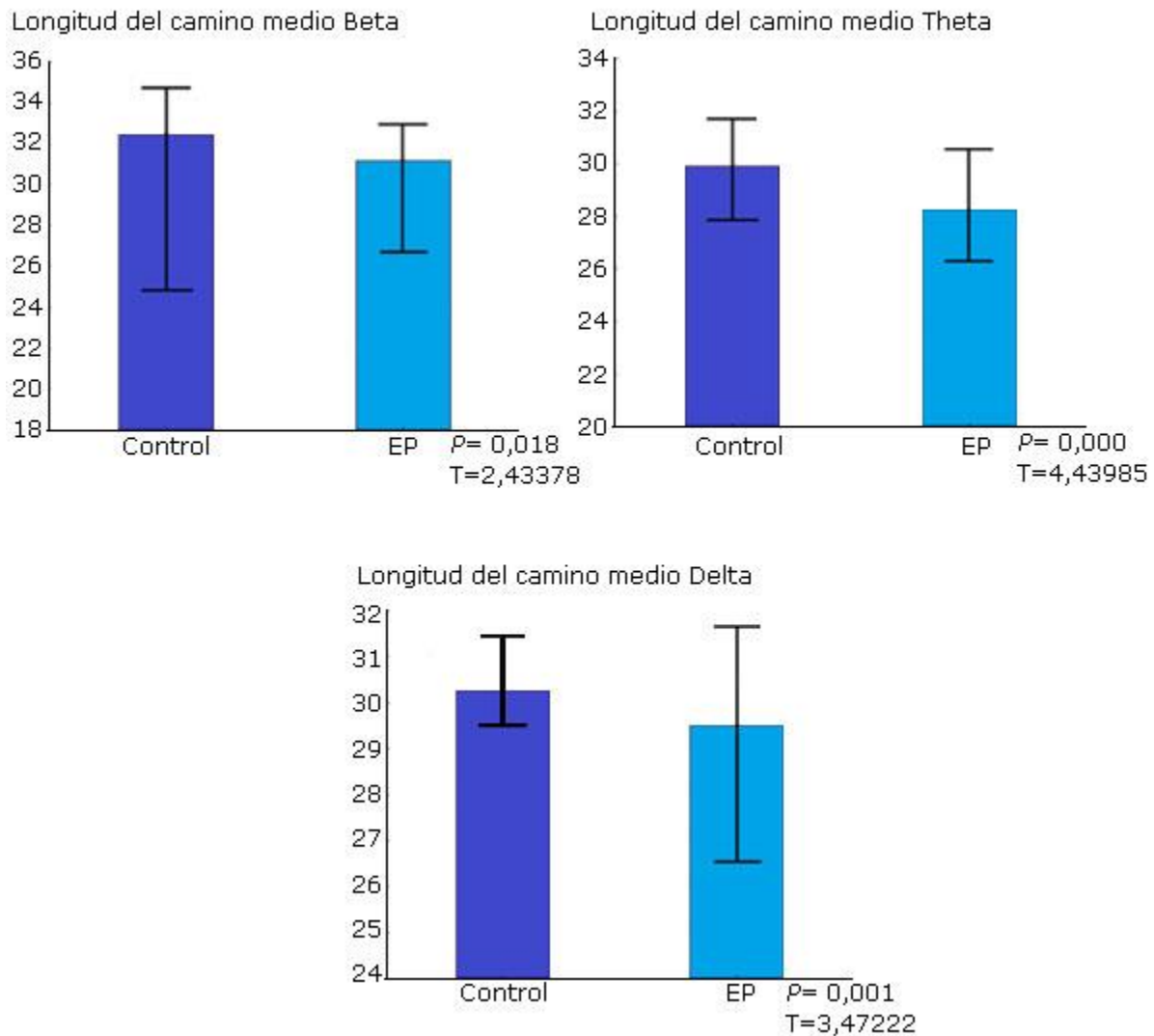


Fig. 4 - Diferencias en la longitud del camino medio Beta, Theta y Delta en función de los dos grupos controles sanos y con enfermedad de Parkinson. Nótese que la longitud del camino medio para las bandas de frecuencia Beta, Theta y Delta, es menor en los pacientes con EP en comparación con los controles sanos. T-test $p < 0,05$ para todos los casos.

Discusión

En este estudio se pretende evaluar la CF de las redes cerebrales en las enfermedades neurológicas específicamente en la EP-SD desde los estadios iniciales de la enfermedad. Los pacientes con EP-SD mostraron una disminución en los patrones de CF estadísticamente significativas al compararlos con el grupo control en todas las bandas de frecuencias estudiadas excepto la frecuencia Beta donde se constató un incremento de los patrones de CF.

En los últimos años se han realizado varios estudios de CF en la EP, sin embargo, existen pocos artículos en la literatura que estudien los patrones de CF derivados del EEG en este grupo de pacientes. Solo un autor informa una disminución para la frecuencia Alfa intra- e interhemisférica de igual manera en los pacientes con EP y enfermedad de Alzheimer.⁽¹²⁾ Otros investigadores, después de realizar una revisión sistemática, encuentran un incremento de la CF en la frecuencia Beta y una disminución en las bandas de frecuencias Alfa, Delta en pacientes con EP-SD, patrón que se va reforzando con la progresión de la enfermedad y llega ser más distintivo en los pacientes con EP-D.⁽¹³⁾ También se documenta una disminución de la coherencia en la región parietal para la frecuencia Alfa en pacientes que se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad y un incremento de la coherencia para las frecuencias Delta y Theta.⁽²⁷⁾

En estudios derivados de la resonancia magnética funcional (RMF) se encuentra un aumento de la coherencia en la banda de frecuencia Beta en pacientes con EP-SD.^(28,29,30)

Si bien existen similitudes entre los resultados aquí encontrados con los de la literatura, las diferencias están dadas en gran medida por la diversidad en los métodos de análisis utilizados para la obtención de la CF así como por la heterogeneidad de la muestra entre los diferentes estudios. Por este motivo resulta difícil comparar los resultados alcanzados con las investigaciones realizadas por otros autores.

No obstante, los hallazgos de esta investigación hablan a favor de una alteración de la red funcional para todas las bandas de frecuencias estudiadas en los pacientes con EP-SD al compararlos con los sujetos sanos. El incremento de la CF para la banda Beta en los pacientes con EP se asocia con los trastornos motores, que mejora considerablemente con la terapia dopaminérgica,^(30,31) además, las alteraciones cognitivas se relacionan con una disminución de la CF para las bandas de frecuencia Alfa, Theta y Delta y son estos resultados muy similares a los encontrados en nuestra investigación.⁽³²⁾

Estas modificaciones en los patrones de conectividad demuestran que desde los estadios más tempranos de la enfermedad ya existen alteraciones de las redes cerebrales funcionales en este grupo de pacientes que pudieran constituir un primer acercamiento para conformar un marcador para diagnóstico, pronóstico y control terapéutico precoz en pacientes con EP.

La teoría de grafos permite hacer un análisis macroscópico de las conexiones cerebrales a nivel local y global, así como la forma en que los nodos (neuronas, núcleos neuronales, columnas

corticales y otros) y sus enlaces funcionales están organizados a diferentes escalas. Los pacientes con EP-SD estudiados mostraron una disminución de la segregación para todas las bandas de frecuencia, por otra parte, mostraron una mayor integración dado por una disminución de la longitud del camino medio en las bandas de frecuencia Beta, Theta y Delta, lo que evidencia una mayor eficiencia de esta red a nivel global si se compara con los sujetos sanos.

Se localizó un estudio de teoría de grafos derivado del EEG en la EP. Se describe un aumento de las conexiones locales y de la eficiencia global (disminución de la longitud del camino medio) en los pacientes con EP-SD, por el contrario, en los pacientes con EP-D, se produce una disminución de las conexiones locales.⁽¹⁴⁾

Un grupo de autores, realizan un estudio derivado de la magnetoencefalografía (MEG) que muestra una disminución de la clusterización local sin cambios en la longitud del camino medio Delta en pacientes con EP en comparación con el grupo control. Años después realizan el mismo estudio con la misma muestra y encuentran una mayor disminución de la clusterización local en múltiples bandas de frecuencias y solo disminución de la longitud del camino medio para la banda de frecuencia Alfa y asocian estos cambios de las redes cerebrales a largo plazo con el deterioro de las funciones motoras y cognitivas.⁽³³⁾

Las redes cerebrales en el grupo control de este estudio muestran una estructura de mundo pequeño (*small-world networks*), una alta densidad de conexiones neuronales a nivel local combinado con la existencia de algunas conexiones de largo alcance, muy congruente con lo descrito en la literatura.^(34,35)

Esta red topológica es considerada la más eficiente dado que tiene un balance entre las dos redes de integración y segregación que caracterizan al cerebro humano normal,⁽³⁶⁾ sin embargo, los resultados de la teoría de grafos que muestran los pacientes con EP-SD desde los estadios iniciales de la enfermedad difieren mucho del grupo control, lo que implica una desestructuración de la red funcional hacia una red más aleatoria donde la disminución de la segregación y el incremento de la integración de las redes neurales la alejan de lo que sería una red funcional óptima.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Sería importante que para futuras investigaciones se pudiera incrementar el número de pacientes. Existen pocos estudios de conectividad funcional en la literatura que utilicen el mismo método de procesamiento de las señales aplicado en esta investigación.

Se concluye que las alteraciones de la conectividad funcional y de la teoría de grafos para todas las bandas de frecuencia del electroencefalograma en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia muestran una desestructuración de la red funcional hacia una más aleatoria, por consiguiente, se piensa que desde estadios muy tempranos de la enfermedad ya existen alteraciones de las redes cerebrales funcionales.

Referencias bibliográficas

1. Zhan WZ, Lin-ZL, Yu HE, Xin WJ, Lin L, Lin LH. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2018;1-9. DOI:[10.1111/cns.12838](https://doi.org/10.1111/cns.12838)
2. Taberero ME, Musich F, Cossini FC, Politis DG. Cognición social en demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y en demencia frontotemporal variante conductual. *Rev Neurol.* 2017;65:539-45. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6512.2017126>
3. Ansari M, Moradi SA, Sherbaf FG, Hedayatnia A, Aarabi MH. Comparison of structural connectivity in Parkinson's disease with depressive symptoms versus non-depressed: a diffusion MRI connectometry study. *Internat Psychogeriatr Ass.* 2018;1-8. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1041610218000170>
4. Akram H, Chengyuan W, Hyam J, Foltynie T, Limousin P, Vita ED. L-Dopa Responsiveness is Associated with Distinctive Connectivity Patterns in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Dis.* 2017;1-10. DOI: [10.1002/mds.27017](https://doi.org/10.1002/mds.27017)
5. Babiloni C, Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S. Levodopa may affect cortical excitability in Parkinson's disease patients with cognitive deficits as revealed by reduced activity of cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms. *Neurobiol Aging.* 2019;73:9-20. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.010)
6. Singh A. Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2018;1-10. DOI: [10.1111/ejn.13853](https://doi.org/10.1111/ejn.13853)
7. Salazar Tortolero G, Espanol G, Estevez M, Rey A. EEG Findings in Diffuse Lewy Body Disease and Parkinson's Disease with Dementia. *Brain Dis Ther.* 2015;4:1. DOI: [10.4172/2168-975X.1000156](https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000156)

8. Hassan M, Chaton L, Benquet P, Delval A, Leroy C, Plomhause L, *et al.* Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2017;14:591-601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.002>
9. Engels VA, McCoy B, Scherder E, Douw L. Dynamic Functional Connectivity and Symptoms of Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:388. DOI: [10.3389/fnagi.2018.00388](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00388)
10. Maestú Unturbe F, Pereda de Pablo E, Pozo Guerrero F. *Conectividad Funcional y Anatómica en el Cerebro Humano.* España Elsevier; 2015.
11. Steiger BK, Muller AM, Spirig E, Toller G, Jokeit H. Mesial temporal lobe epilepsy diminishes functional connectivity during emotion perception. *Epilepsy Rev.* 2017;134:33-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.05.004>
12. Martina Bocková IR. Impairment of brain functions in Parkinson's disease reflected by alterations in neural connectivity in EEG studies: A viewpoint. *Clin Neurophysiol.* 2019;130:239-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.013>
13. Babiloni DPC, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A. Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(4):766-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.009>
14. Utianski RL, Cviness JN, van Straaten EC, Beach TG, Dugger B, *et al.* Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(85):2228-36. DOI: [10.1016/j.clinph.2016.02.017](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.017)
15. Peláez Suárez AA, Berrillo Batista S, Pedroso Ibáñez I, Casabona Fernández E, Fuentes Campos M, Chacón LM. EEG-Derived Functional Connectivity Patterns Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Behav Sci.* 2021;11:40. DOI: <https://doi.org/10.3390/bs11030040>
16. Gibb W, Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1988;51(6):745-52.
17. Villeneuve S, Rodrigues-Brazete J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease

- and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):210-7. DOI: [10.1159/000326212](https://doi.org/10.1159/000326212)
18. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement dis*. 2012;27(3):349-56.
19. Stam CJ, Dijk BW van. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Phys Dis*. 2002;163:236-41.
20. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, Mcgonigal A, Jirsa V, Guye M, *et al*. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017;1-17. DOI: [10.1111/epi.13791](https://doi.org/10.1111/epi.13791)
21. Castillo JA, Suarez OY, Carmona HB. Análisis electroencefalográfico de la conectividad funcional en habituación por teoría de gráficas. *Rev Mexicana Ingenier Bioméd*. 2016;37(3):181-200. DOI: <https://doi.org/10.17488/rmib.37.3.3>
22. Morales Chacón LM, Galan Garcia L, Berrillo Batista S, González González J, Sánchez Coroneaux A. Functional Connectivity Derived from Electroencephalogram in Pharmacoresistant Epileptic Encephalopathy Using Cannabidiol as Adjunctive Antiepileptic Therapy. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:604207. DOI: [10.3389/fnbeh.2021.604207](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.604207)
23. Carbonia M, De Stefano P, Bernd J., Vorderwülbeckea, Sebastien T, Mullierd E. Abnormal directed connectivity of resting state networks in focal epilepsy. *NeuroImag: Clin*. 2020;27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102336>
24. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez-Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102:240-7.
25. Herrera-Díaz A, Mendoza-Quiñones R, Melie-Garcia L, Martínez-Montes E, Sanabria-Diaz G, Romero-Quintana Y, *et al*. Functional connectivity and quantitative EEG in women with alcohol use disorders: a resting-state study. *Brain Topogr*. 2016;29:368-81. DOI: [10.1007/s10548-015-0467-x](https://doi.org/10.1007/s10548-015-0467-x)
26. Declaración de Helsinki de la AMM- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Pamplona, Navarra: Departamento de Humanidades Biomédicas Universidad de Navarra; 2013.

27. Carmona J, Suarez J, Ochoa J. Brain Functional Connectivity in Parkinson's disease – EEG resting analysis. Springer Nat Singapore. 2017;60:185-8. DOI: [10.1007/978-981-10-4086-3_47](https://doi.org/10.1007/978-981-10-4086-3_47)
28. Silberstein PA, Kuhn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*. 2005;128(6):1277-91.
29. Moazami-Goudarzi SJ, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of Parkinsonian patients. *Neuroimage*. 2008;41(3):985-97.
30. George JS, Strunk J, Mak-McCully R, Houser M, Poizner H, Aron AR. Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *NeuroImage: Clin*. 2013;3:261-70.
31. Herz DM, Siebner HR, Hulme OJ, Florin E, Christensen MS, Timmermann L. Levodopa reinstates connectivity from prefrontal to premotor cortex during externally paced movement in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2014;90:15-23. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2013.11.023](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.023)
32. Carmona Arroyave JA, Tobón Quintero CA, Pineda Salazar DA. Marcadores electroencefalográficos y fenotipo cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Una revisión sistemática. *Medicina*. 2018[acceso 01/05/2021];40(3):332-48. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1371>
33. Olde Dubbelink KT, Hillebrand A, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: A longitudinal magnetoencephalography study. *Brain*. 2014;137(1):197-207. DOI: [10.1093/brain/awt316](https://doi.org/10.1093/brain/awt316)
34. Stam CJ, Straaten ECW van. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(6):1067–87.
35. Sporns ZJ. The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*. 2004;2(2):145-62.
36. Bonzanni M, Bockley KM, Kaplan DL. On the effect of neuronal spatial subsampling in small-world networks. *Eur J Neurosci*. 2020:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.14937>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Sheila Berrillo Batista, Lilia María Morales Chacón.

Curación de datos: Sheila Berrillo Batista.

Análisis formal: Sheila Berrillo Batista.

Investigación: Sheila Berrillo Batista, Abel Sánchez Coroneaux, Maydelin Alfonso Alfonso.

Metodología: Sheila Berrillo Batista.

Administración del proyecto: Sheila Berrillo Batista, Lilia María Morales Chacón.

Recursos: Ivonne Pedroso Ibáñez, Alejandro Armando Peláez Suárez.

Supervisión: Lilia María Morales Chacón.

Visualización: Sheila Berrillo Batista.

Redacción – borrador original: Sheila Berrillo Batista.

Redacción – revisión y edición: Sheila Berrillo Batista.