



# Marcadores tempranos en el Deterioro Cognitivo

**Fernando Díaz**

Laboratorio de Neurociencia Cognitiva. Facultade de Psicoloxía.  
Universidade de Santiago de Compostela.



31 CONGRESO  
INTERNACIONAL  
DE GERIATRÍA Y  
GERONTOLOGÍA

**SGXX, Pontevedra 27-29 Junio 2019**

# INTRODUCCIÓN



La población mundial envejece



Descenso tasa de natalidad

Aumento esperanza de vida



Aumento de enfermedades neurodegenerativas



Enfermedad de Alzheimer (EA)

**Gran coste social y económico asociado al cuidado de enfermo**

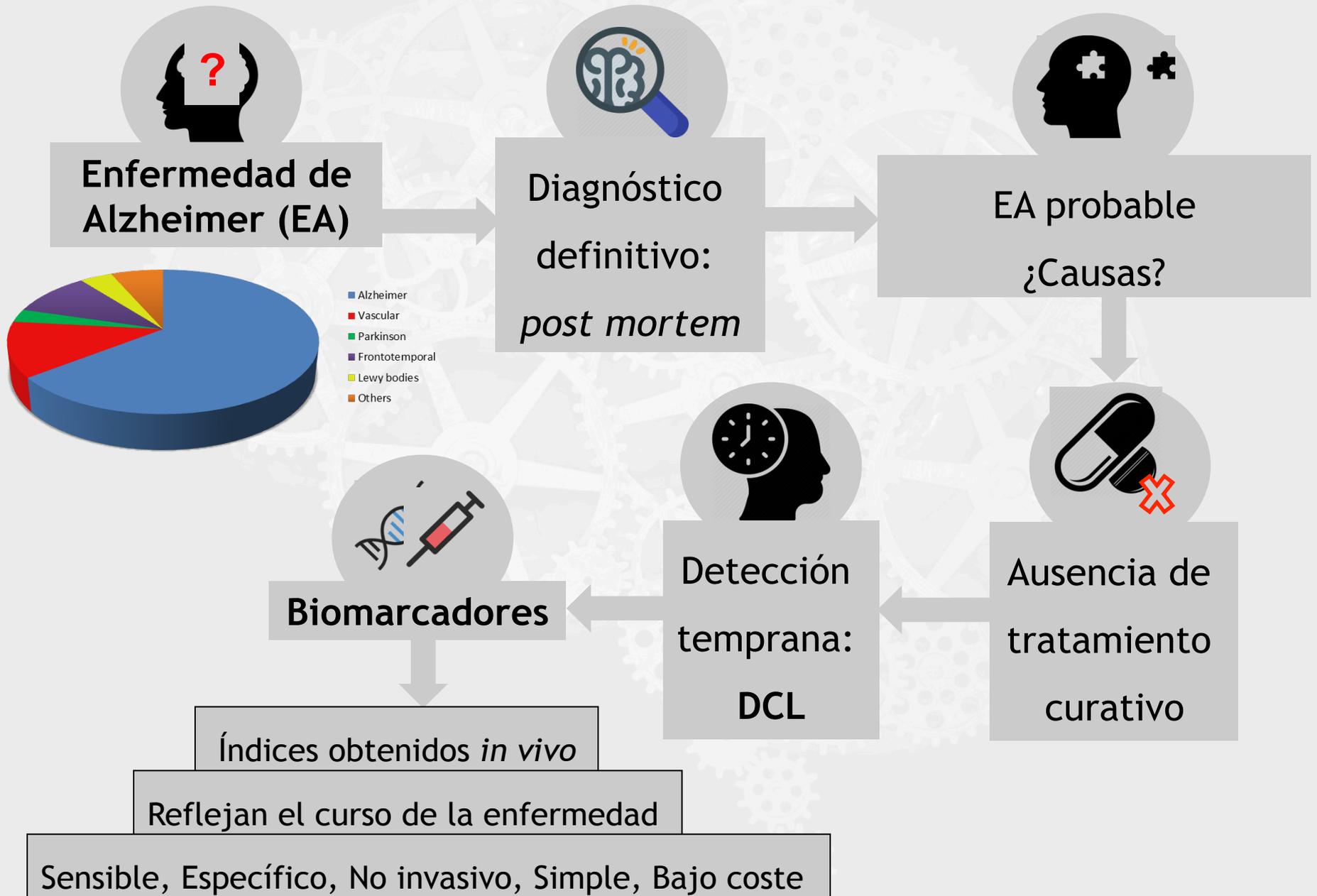
Envejecimiento sano

DCL

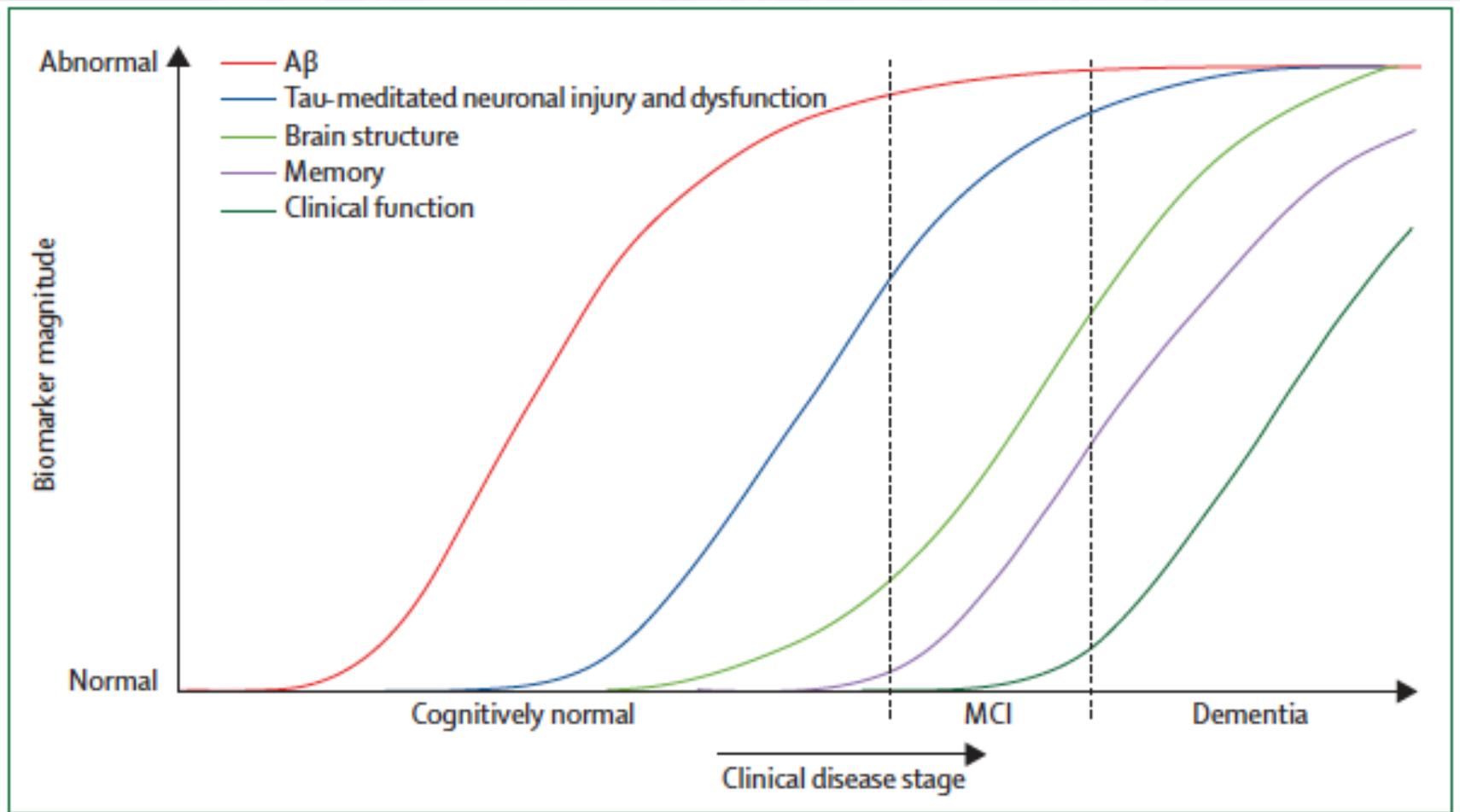
Demencia



# INTRODUCCIÓN



# El curso evolutivo de la EA. Marcadores tempranos



Dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Jack et al., 2010; Sperling et al., 2011

# Diagnóstico en la Fase Prodrómica de EA:

## DCL “debido a” EA (NIA-AA, 2011)

(Albert et al., (2011). *Alzheimer's & Dementia*, 7, 270-279).

- Criterios de Petersen (clínicos y psicométricos) +
- Etiología consistente con proceso patofisiológico de EA +
- Biomarcadores para EA:
  1. genéticos: Alelo  $\epsilon 4$  de la APOE;
  2. de deposición de proteína  $\beta$  amiloide, en cerebro (PET, SPECT) o en LCR;
  3. de lesión neuronal: tau/tau fosforilada, en LCR;
  4. atrofia de hipocampo o LTM (RMN);
  5. otros: PET-FDG; fMRI (**No constan: EEG; ERP; MEG; Test neuropsicológicos específicos**).
  - **Cambios bioquímicos asociados** (biomarcadores inflamatorios: citokinas; de estrés oxidativo: isoprostanos; otros)



# ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE MARCADORES COGNITIVOS Y NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO, DCL Y EA (2008-2015)

## **DOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN (USC)**

**1. Marcadores Cognitivos.** O. Juncos, A. Pereiro, D. Facal, N. Rodríguez, M.C. Prieto, J.M. Caamaño, J. Sueiro, J. Bóveda, P. Eiroa, C. Lojo, J.M. Aldrey

**2. Marcadores Neurocognitivos (EEG).** F. Díaz, M. Zurrón, M. Lindín, S. Galdo, A. Buján, J. Cespón, D. Pinal, S. Cid, M. Ramos, K. Correa

### **4 Proyectos de Investigación Coordinados, sucesivos:**

1. 2008-2010. MICINN + Xunta de Galicia
2. 2011-2014. MINECO + Xunta de Galicia  
(Fondos FEDER)

# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS (PE): TAREAS ESPECÍFICAS

1. Tarea auditivo-visual de atención/distracción Go/NoGo.
2. Tarea Stroop, de congruencia/incongruencia palabra/color.
3. Tarea Simon, de compatibilidad espacial estímulo-respuesta.

Registro simultáneo de la actividad eléctrica cerebral relacionada con los estímulos o respuestas de dichas tareas cognitivas. Obtención de los potenciales evocados (PE)

Medidas (latencia y amplitud) de componentes de los PE como biomarcadores del envejecimiento sano y del DCL



# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO Y DCL

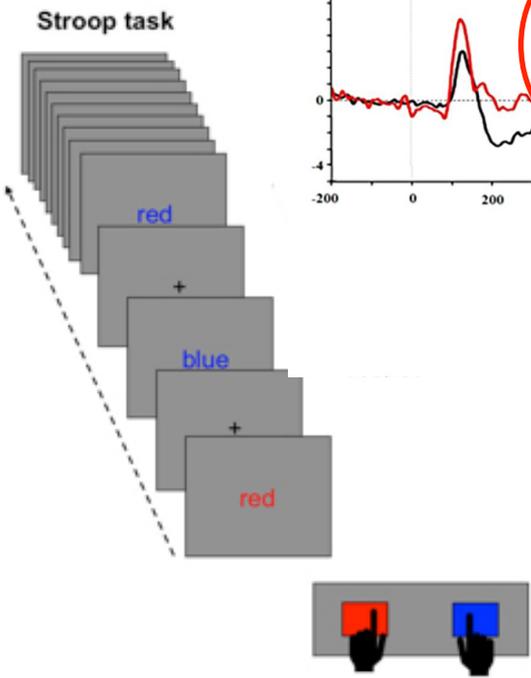
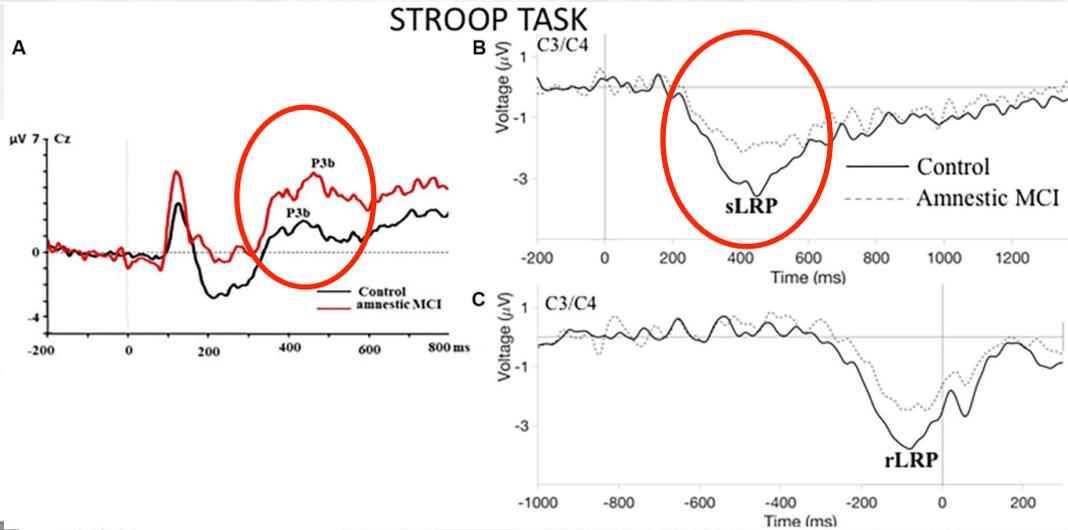
**145 Participantes (intervalo de edad: 50-87 años)**

**86 Grupo Control**

**59 Grupo DCL:**

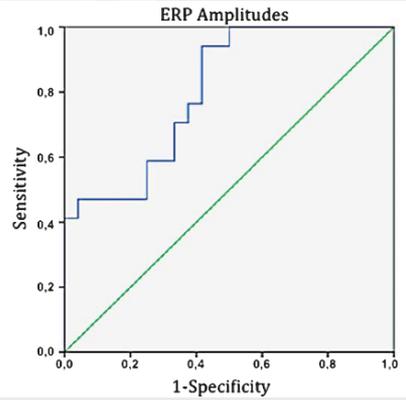
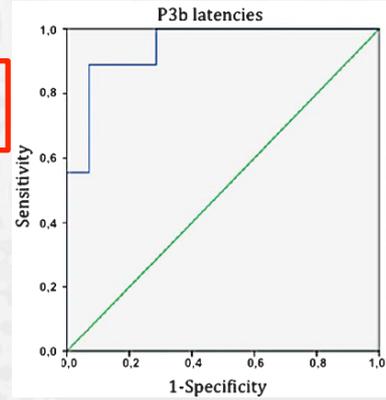
- 27 DCL<sub>au</sub>
- 17 DCL<sub>amd</sub>
- 2 DCL<sub>nau</sub>
- 13 DCL<sub>namd</sub>

# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO Y DCL



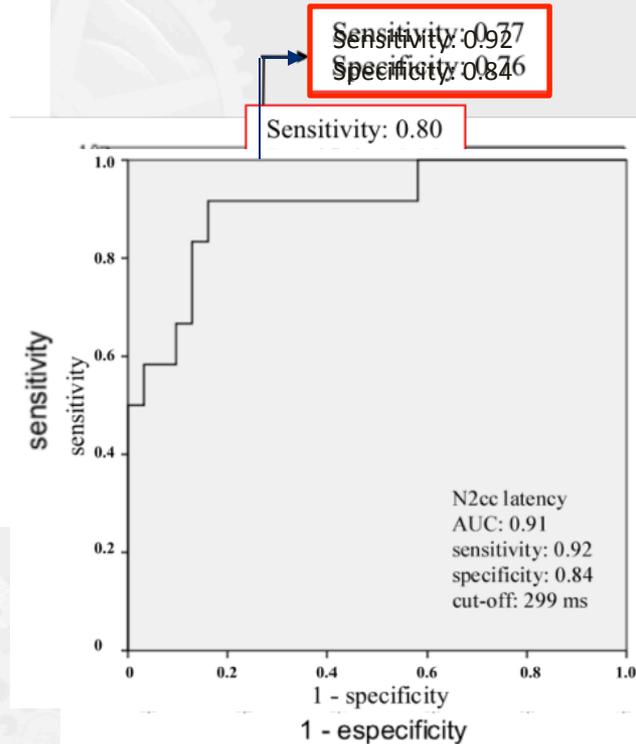
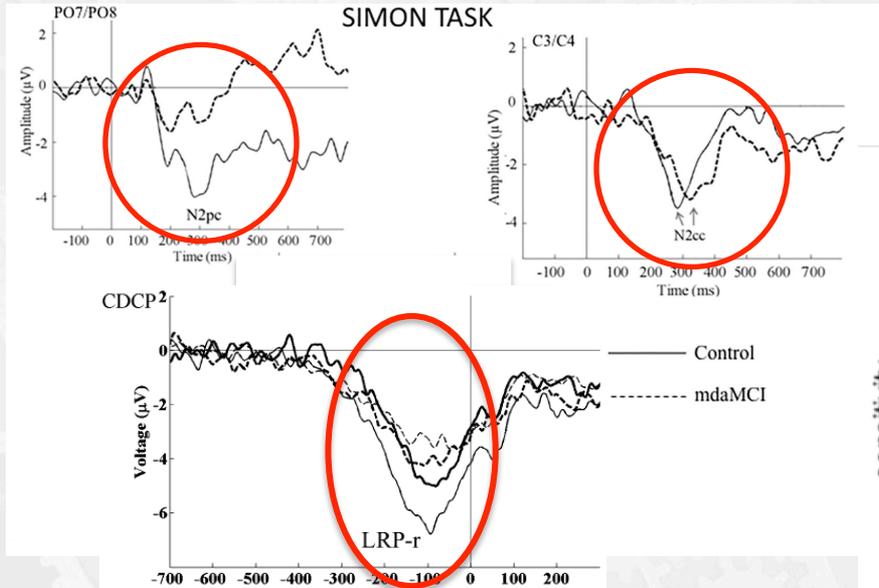
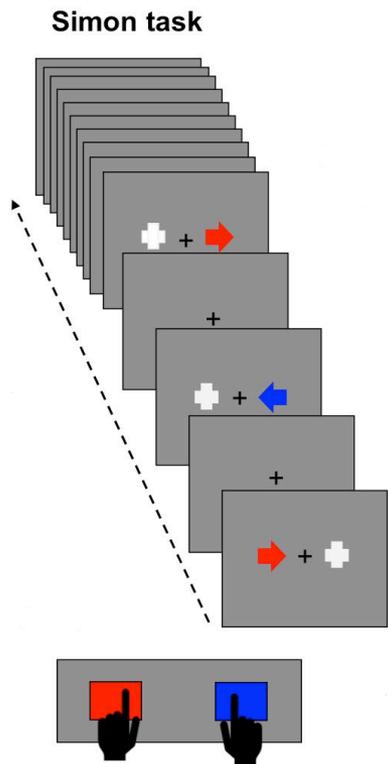
Sensitivity: 0.7  
Specificity: 0.7

Sensitivity: 0.9  
Specificity: 0.9



Ramos-Goicoa et al., (2016). J. of Alzheimer's Disease  
Zurrón et al., (2018). Frontiers in Psychology

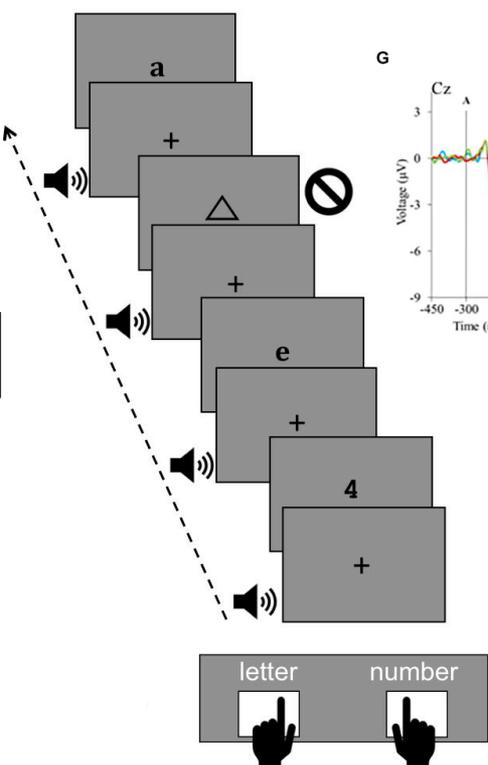
# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO Y DCL



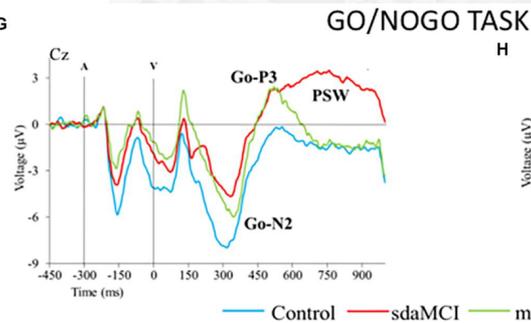
- Cespón et al., 2013, Plos One
- Cespón et al., 2015, J. of Alzheimer's Disease
- Cespón et al., 2015, Frontiers in Aging Neurosci.
- Cespón et al., 2018, Frontiers in Human Neurosci.

# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO Y DCL

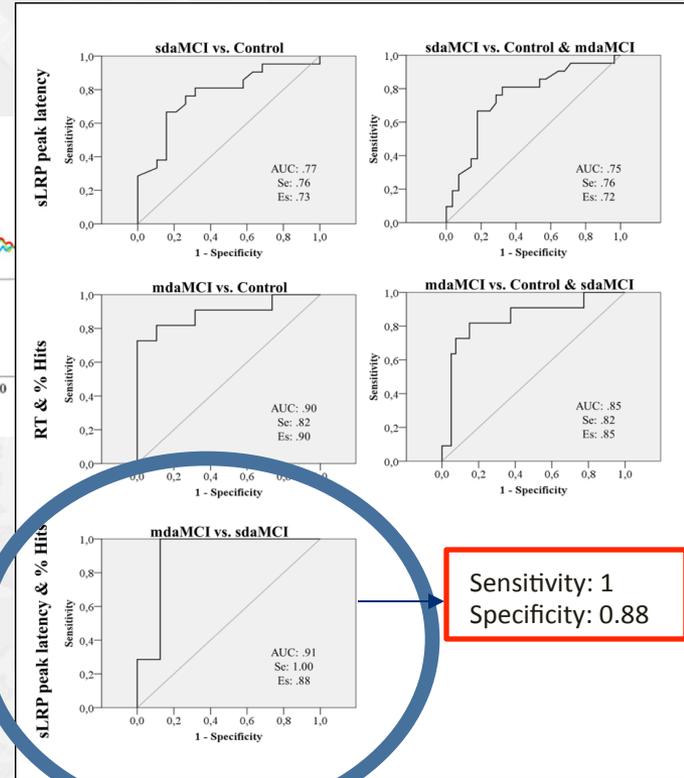
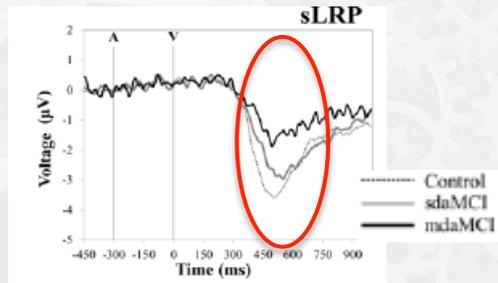
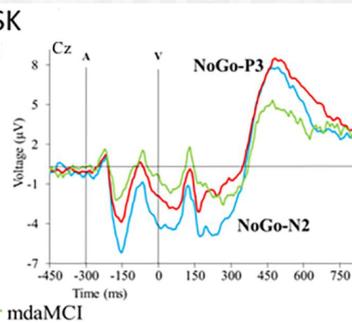
## Go/NoGo task



G



H



# MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE ENVEJECIMIENTO SANO Y DCL

## Conclusiones

- Los participantes DCLa presentaron alteraciones neurofuncionales en el funcionamiento ejecutivo
- Los déficit neurofuncionales en los participantes DCLa aparecen antes de que se manifiesten los déficit conductuales
- Los valores de sensibilidad y de especificidad para diferentes componentes de los PE muestran que pueden ser considerados biomarcadores diagnósticos de DCLa y de sus subgrupos (uni / multi-dominio); así como posibles predictores de la conversión de DCLa a EA.

# **NUEVO ESTUDIO LONGITUDINAL (2016-2020)**

**Estudio longitudinal del proceso de envejecimiento sano y el que cursa con deterioro cognitivo ligero y enfermedad de Alzheimer. Marcadores cognitivos, neurocognitivos y biológicos**

**+**

**Estudio piloto de intervención integrada cognitiva y de EET**

Proyecto Coordinado (PSI2017-89389-C2-2-R). 2018-2020

C1: Arturo Pereiro, Onésimo Juncos,..., J.M. Aldrey

C2: Fernando Díaz, Montserrat Zurrón,...

1. 2015-2017. MINECO + Xunta de Galicia

2. 2018-2020. MINECO + Xunta de Galicia

Fondos FEDER



# PROCEDIMIENTO

1. Derivación por parte de los médicos de familia (Centros de Salud del A.S. Santiago). Criterios de inclusión y de exclusión.
2. Evaluación Diagnóstica, Psicológica y Neuropsicológica (C1).
3. Evaluación Psicofisiológica: EEG en reposo y PE ante **tareas de memoria de trabajo y memoria episódica (C2)**.
4. Evaluación con RMN (estructural/ DTI/ funcional en reposo y ante tarea de M. Episódica) (C2).
5. Evaluación Neurológica y extracción de sangre (y LCR), para genética (ApoE) y bioquímica (general,  $\beta$ -Amiloide y Tau) (C1).

- Estudio Longitudinal: 3 evaluaciones separadas 24 meses

+ Estudio de Intervención integrada (estimulación cognitiva y EET)



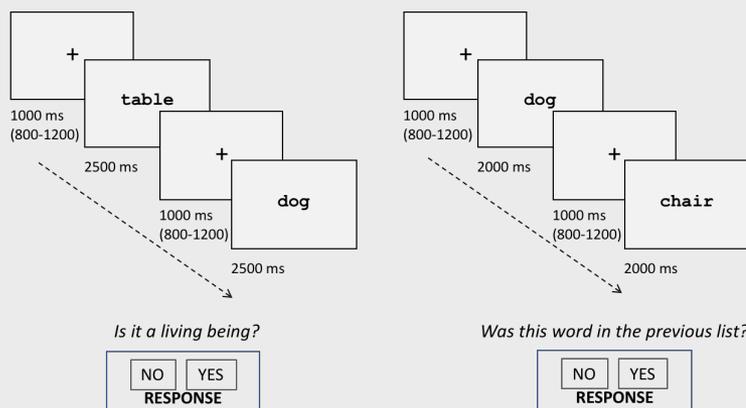
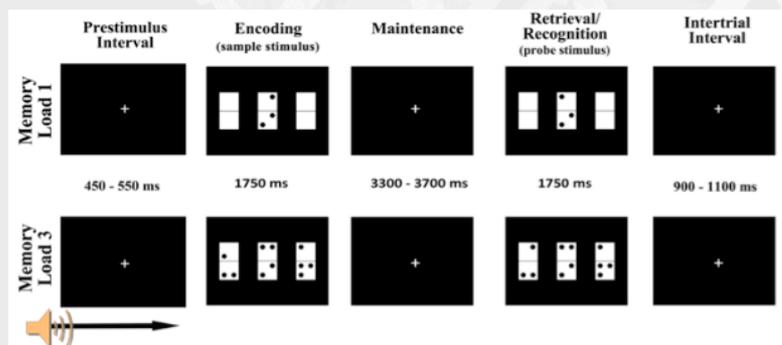
# Estudio 2 (Compostela Study): Estudio Longitudinal de marcadores de DCL con EEG/PE y RMN, usando tareas de memoria



	Cognitive Unimpaired	Subjective Memory Complaints	MCI	Total
<b>EEG/ERP</b>	85 (70F, 15M)	119 (88F, 31M)	110 (70F, 40M)	<b>314</b>
<b>MRI (structural/ DTI/ functional)</b>	79 (64F, 15M)	117 (86F, 31M)	99 (60F, 39M)	<b>295</b>

## EEG/ERP

- Tarea de memoria de trabajo visoespacial
- Tarea de memoria episódica verbal



## RMN

- **RMN Estructural** (secuencias T1, T2, Flair) (Estudios Volumétricos y Morfométricos)
- **Imágenes por Tensor de Difusión (DTI)** (Estudios de conectividad cerebral)
- **RM Funcional (fMRI) en reposo:** (Default mode network)
- **RM Funcional (fMRI) ante tarea de memoria episódica.** (Redes de MLP)

# Estudio 2 (Compostela Study): Estudio Longitudinal de marcadores de DCL con EEG/PE y RMN, usando tareas de memoria



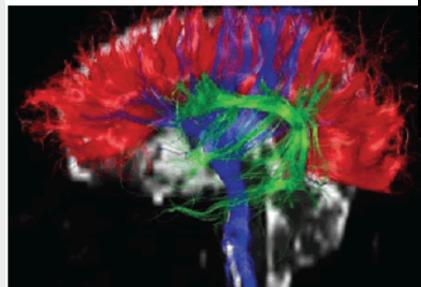
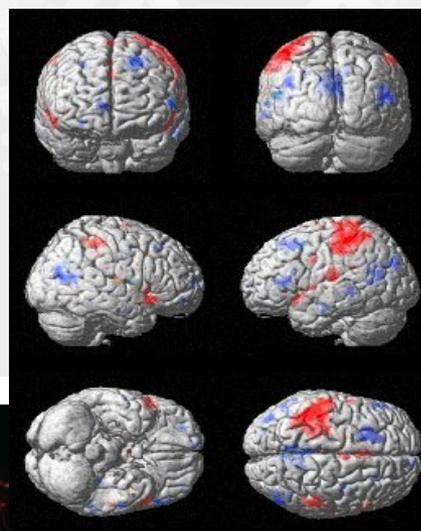
	Cognitive Unimpaired	Subjective Memory Complaints	MCI	Total
<b>EEG/ERP</b>	85 (70F, 15M)	119 (88F, 31M)	110 (70F, 40M)	<b>314</b>
<b>MRI (structural/ DTI/ functional)</b>	79 (64F, 15M)	117 (86F, 31M)	99 (60F, 39M)	<b>295</b>

## EEG/ERP

- Tarea de memoria de trabajo visoespacial
- Tarea de memoria episódica verbal

## RMN

- **RMN Estructural** (secuencias T1, T2, Flair) (Estudios Volumétricos y Morfométricos)
- **Imágenes por Tensor de Difusión (DTI)** (Estudios de conectividad cerebral)
- **RM Funcional (fMRI) en reposo:** (Default mode network)
- **RM Funcional (fMRI) ante tarea de memoria episódica.** (Redes de MLP)



# MÉTODO. Estudio Longitudinal. Cronograma

	2016-2017	2018-2019	2020-2021
	<b>1ª Evaluación</b>	<b>2ª Evaluación</b>	<b>3ª Evaluación</b>
<b>Registro, Procesado y Análisis</b>	Tests/EEG/PE/RMN/DTI/RMNf/APOE/ $\beta$ -A/Tau/...	Idem que 1ª Evaluación	Idem que 1ª y 2ª + Evaluaciones
<b>Intervención</b>		Intervención integrada, cognitiva y EET * (Muestra seleccionada) + Evaluación Pre/Post intervención	

(\* ) Intervención integrada:

- 1) Intervención a través de entrenamiento cognitivo con ordenador (ECC)
- 2) Intervención a través de Vídeo-juego de elaboración propia
- 3) Estimulación eléctrica transcraneal (EET/TES). Se utilizará la estimulación transcraneal con corriente eléctrica directa (tDCS) online, real vs placebo.

# Datos preliminares: Potenciales Evocados (PE) relacionados con la memoria episódica en personas sanas y con DCLa

MUESTRA: N= 55 (51 - 84 años)

✓ Equiparados en edad, género y años escolarización

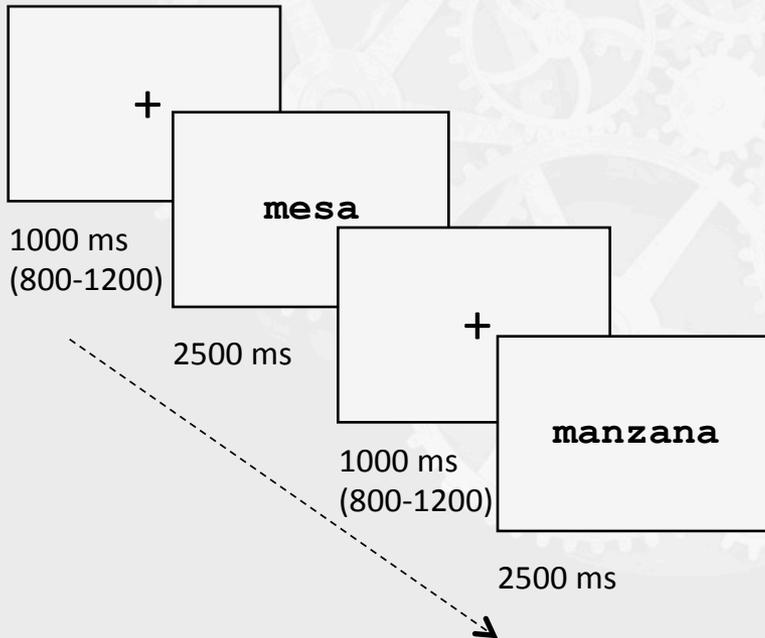
	<b>DCLa Muldidominio (N= 26)</b>	<b>Control (N= 29)</b>	<b>p*</b>
<b>Edad</b>	69,8 (8,3)	69 (8,7)	0,74
<b>Años de escolarización</b>	7,5 (3,2)	8,34 (2,7)	0,30

# Nuestra tarea de Memoria a largo plazo declarativa

Tres bloques de estímulos (Fase de Estudio + Prueba Inmediata)

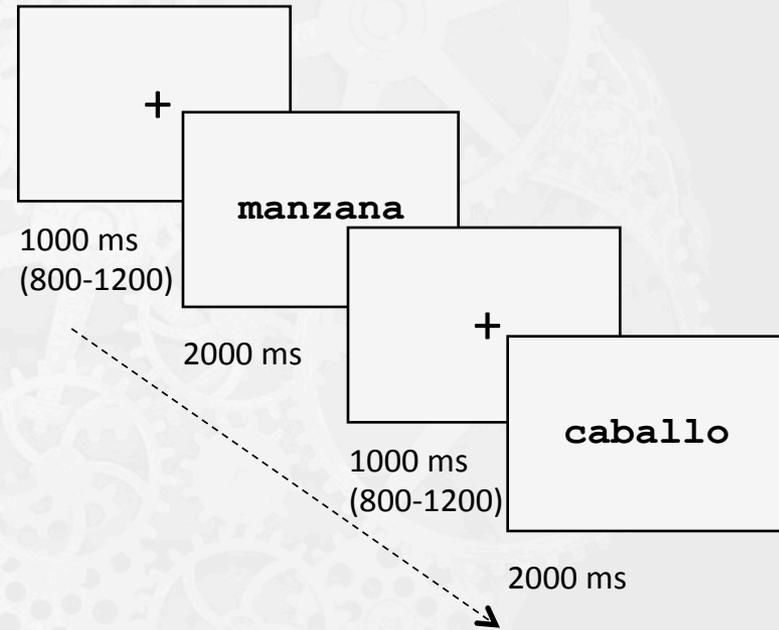
Estudio/Codificación en Mem.  
(30 palabras)

Prueba Inmediata/Reconocimiento V/N  
(30 palabras "Viejas" / 30 "Nuevas")



*¿La palabra se refiere a un ser vivo?*

NO	SI
Respuesta	

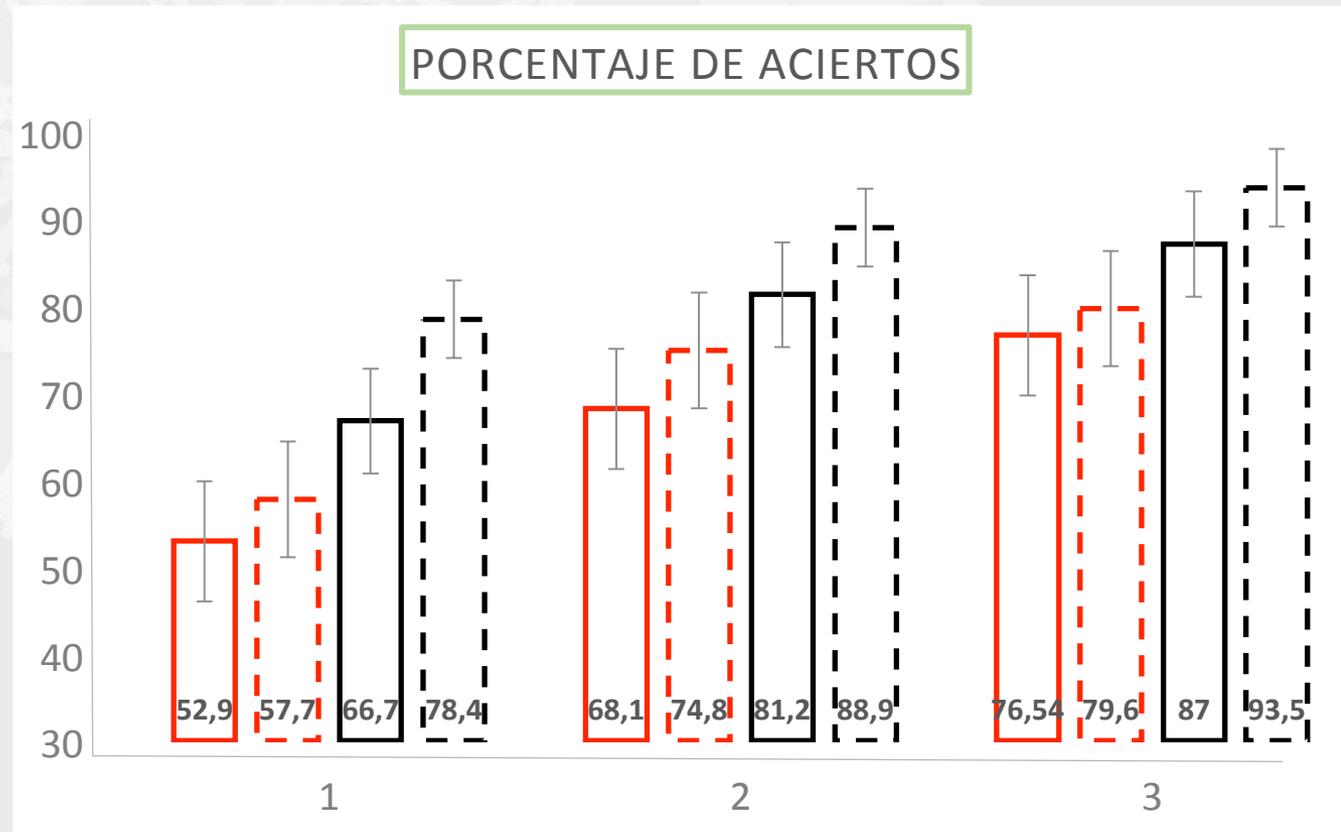
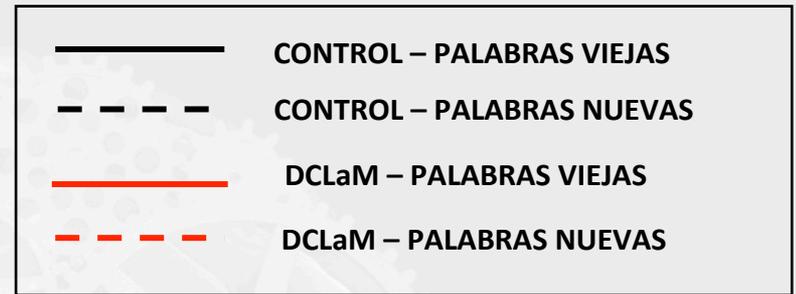


*¿La palabra estaba en la serie de estudio?,  
¿es una palabra "vieja"?*

NO	SI
Respuesta	

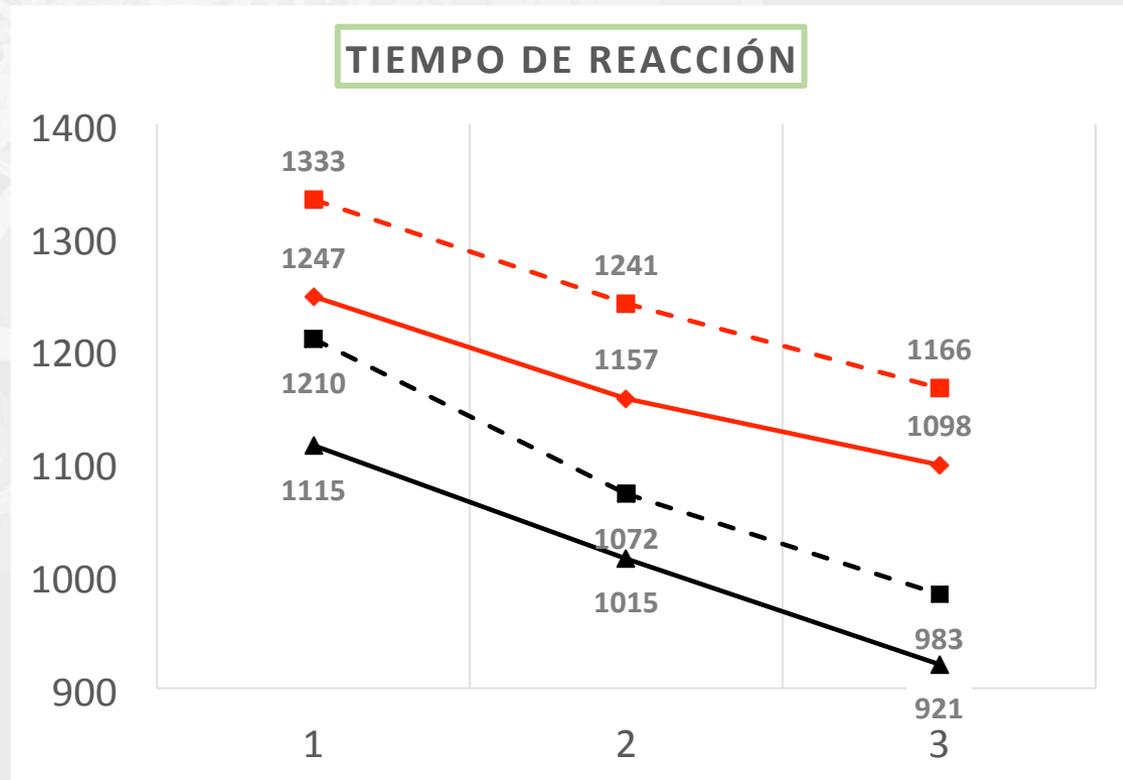
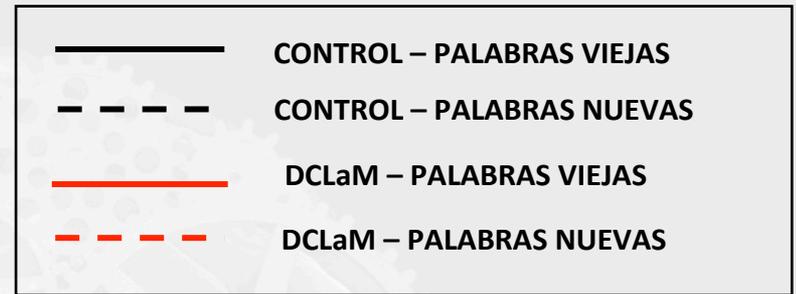
# RESULTADOS

- Efecto Bloque:  
 $1 < 2 < 3$  ( $p < 0.0001$ )
- Efecto Estímulo:  
Nuevas > Viejas  
( $p < 0.0001$ )
- Efecto Grupo:  
Control > DCLam  
Multidominio  
( $p < 0.0001$ )  
 $83,0 > 68,3$



# RESULTADOS

- Efecto Bloque: 1 > 2 > 3 (p<0,0001)
- Efecto Estímulo:
- Nuevas > Viejas (p<0,0001)
- **Efecto Grupo: DCLam > Controles (p=0,004)**



1207ms > 1046ms

# ELECTRODO X GRUPO

300 – 500 ms

F3

Fz

F4

C3

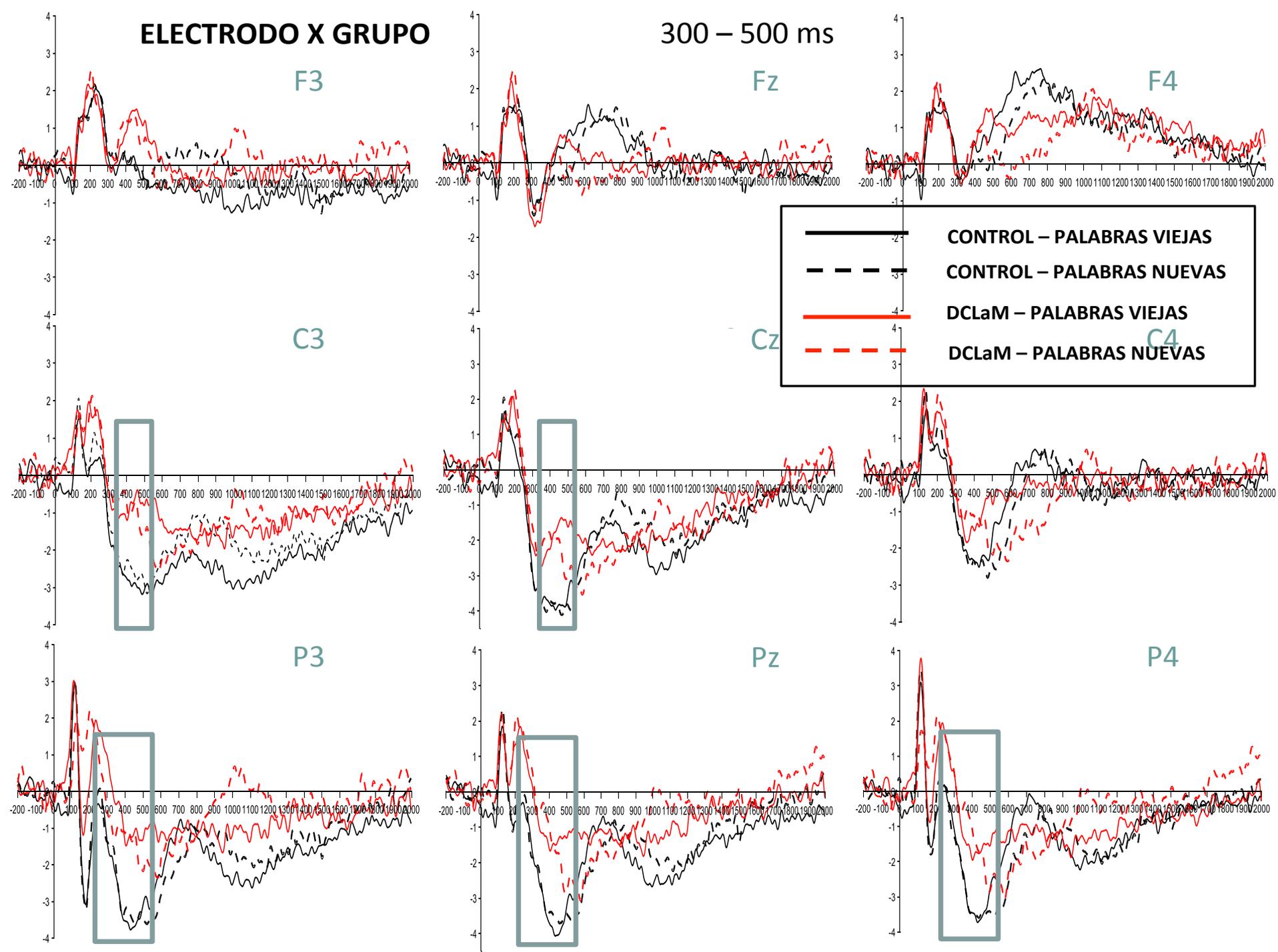
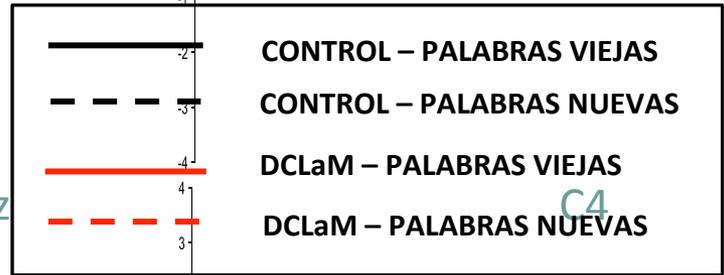
Cz

C4

P3

Pz

P4



# Conclusiones Preliminares

---

- ✓ **Efecto Grupo** en la ejecución de la tarea (% de aciertos y TR), con mejor rendimiento en Grupo Control que el DCLam
- ✓ Se ha observado **efecto Bloque** en la ejecución, en ambos grupos y para los dos tipos de estímulos (Mejora con la práctica) y **efecto estímulo**, con mayor % de aciertos para palabras nuevas, pero con mayor TR
- ✓ Para la amplitud del componente N400 de los PEs, se ha obtenido una **interacción Electrodo x Grupo**. Las amplitudes son mayores para el Grupo Control que para el DCLam en electrodos centrales y parietales.

**Conclusión: DCLam: Déficit neurocognitivo en la recuperación de memoria basada en el reconocimiento (para palabras viejas/nuevas)**

# Datos preliminares: Recuperación de memoria episódica en un grupo Control sano y un grupo DCLam (amMCI). Estudio con RMf

Preprocesado y Análisis de datos de fMRI: MATLAB, con software SPM12

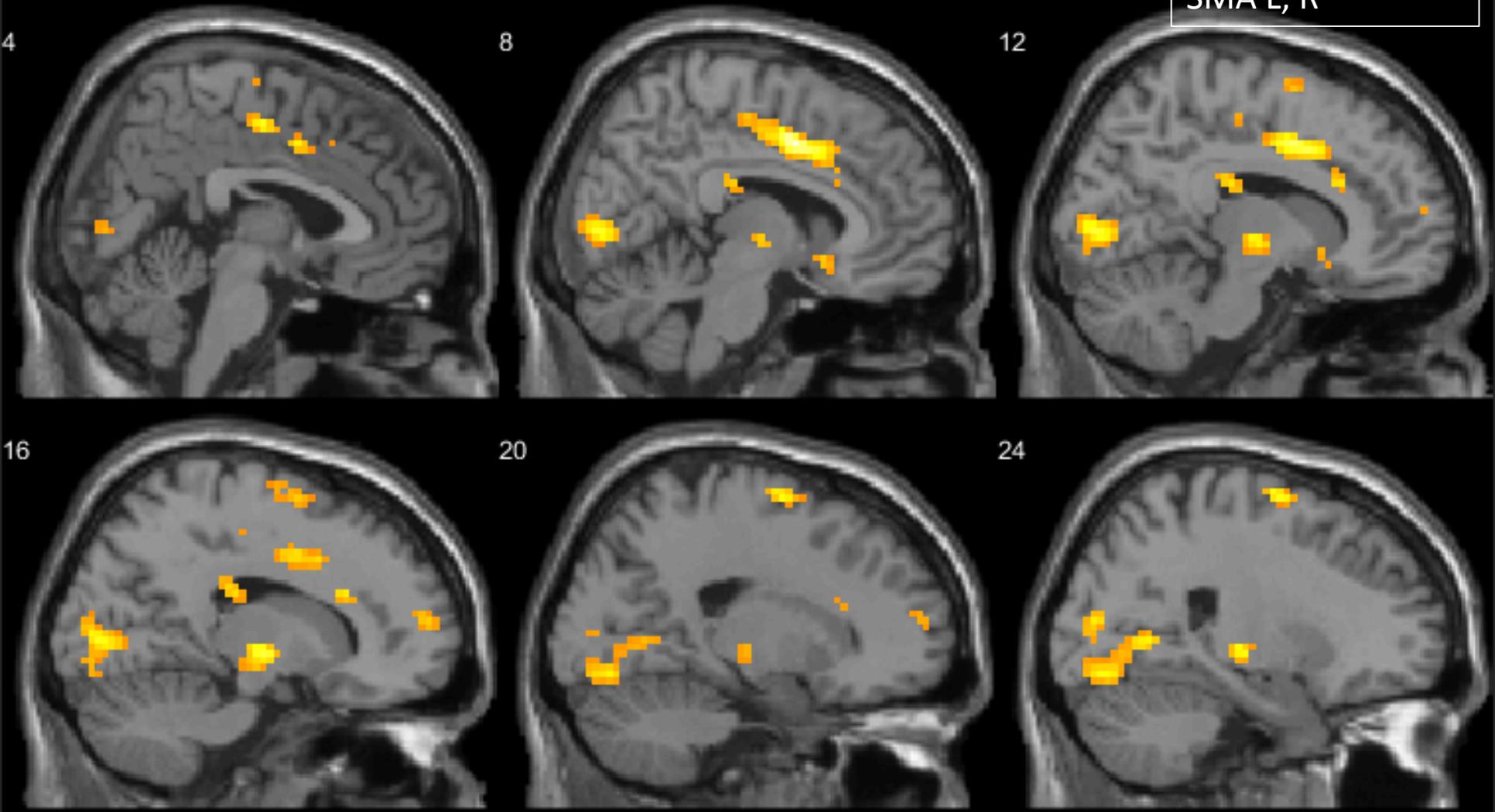
- **Grupo Control sano vs Grupo con DCLam** (equiparados en edad, sexo, años escolarización)
- **Grupo DCLam de alta ejecución vs Grupo DCLam de baja ejecución** (equiparados en edad, sexo, años escolarización, con respectivos grupos Control sanos)

mdaMCI High Performers > mdaMCI Low Performers

HIT

IFG L  
Calcarine sulcus R  
MTG L  
Midcingulate area  
SMA L, R

SFG R  
Supramarginal G R  
Postcentral G L  
Rolandic Operculum R

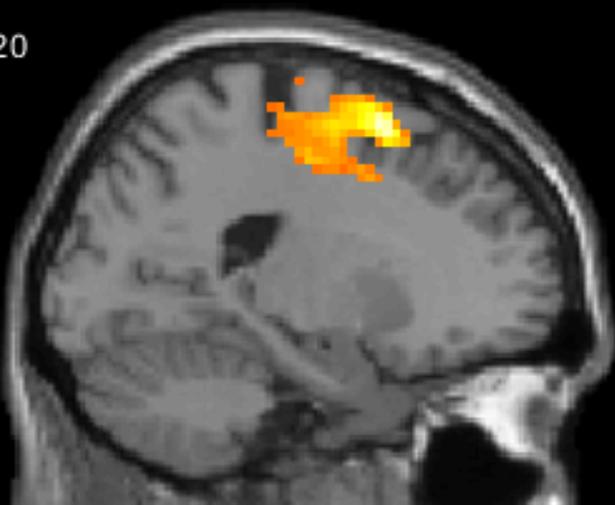


mdaMCI High Performers > CONTROL

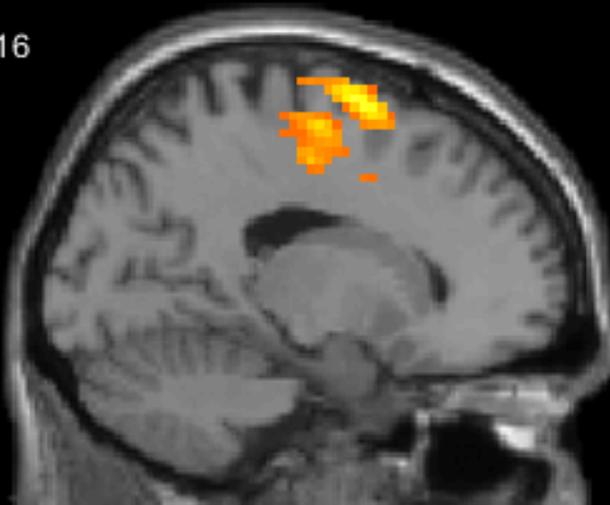
HIT > CR

MFG L  
Precentral G L  
SMA R  
Precentral G R

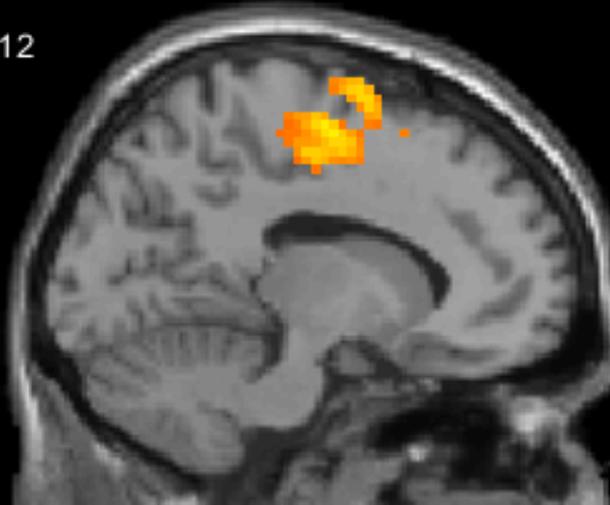
-20



-16



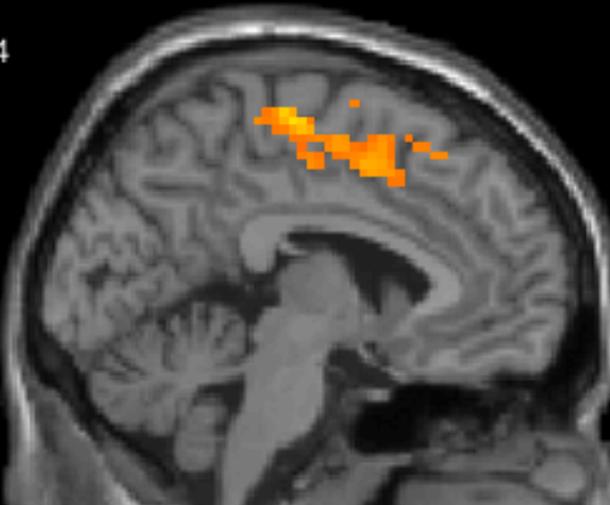
-12



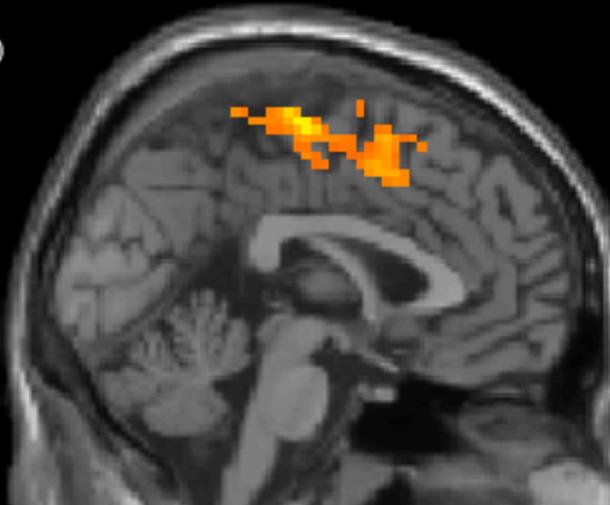
-8



-4



0

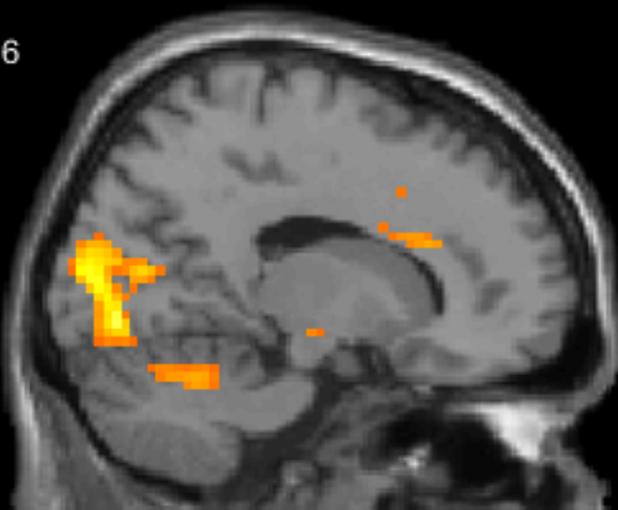


CONTROL > mdaMCI Low Performers

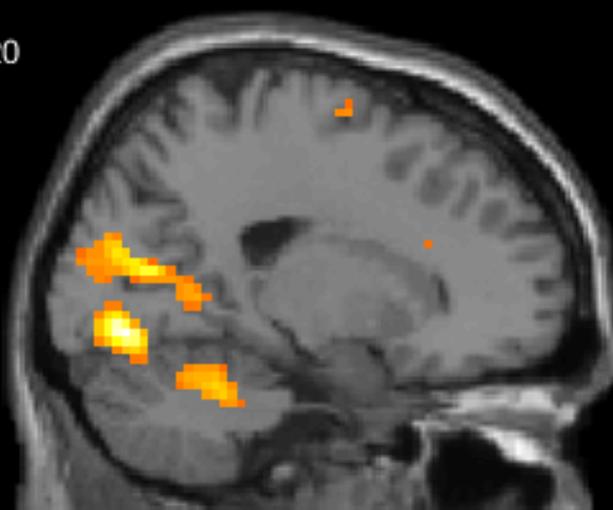
HIT

Calcarine sulcus R, L  
Middle Occip. G

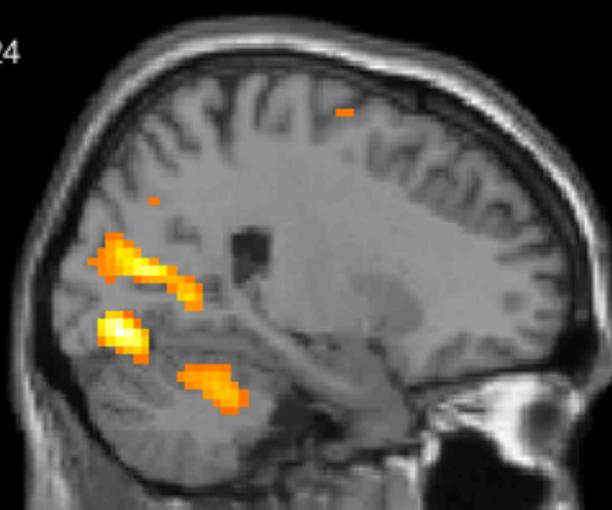
16



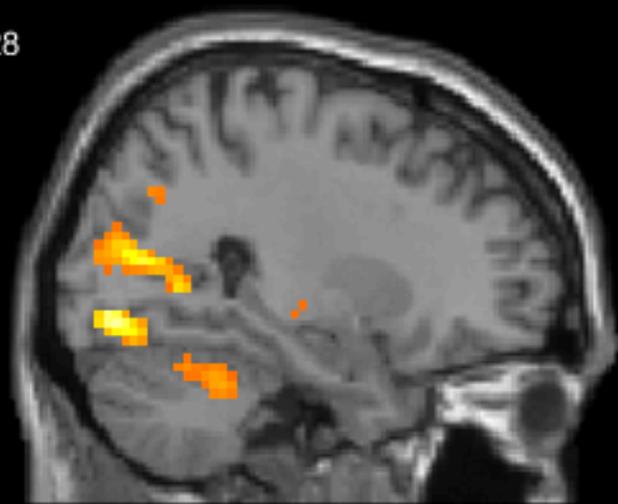
20



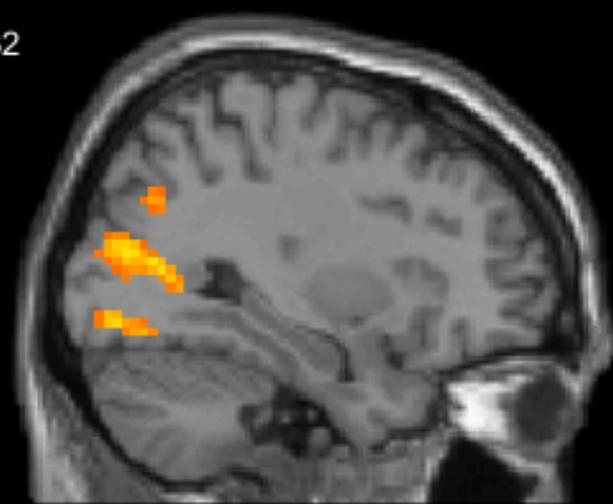
24



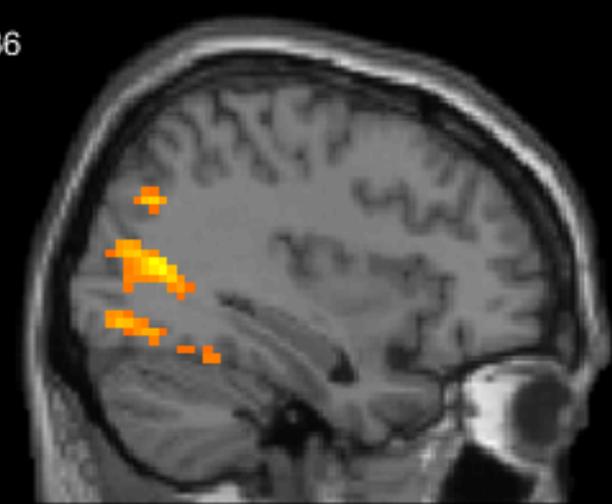
28



32



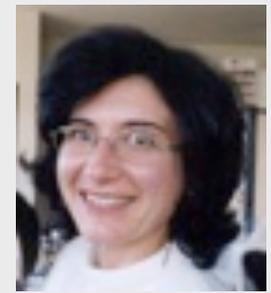
36



# Conclusiones (Provisionales)

- **Los amMCI de alta ejecución** parecen mostrar **reclutamiento compensatorio** de áreas frontales y parietales (mayor activación que su grupo control) en la recuperación de información de memoria episódica.
- **Los amMCI de baja ejecución** muestran un déficit en la ejecución conductual y en la activación cerebral en la tarea de recuperación de memoria (**deterioro neurocognitivo**).
- **Los amMCI de baja ejecución** podrían tener mayor riesgo de conversión a EA.

# Grupo GI-1807- USC (NEUCOG\_Aging)



## Financiación:

- Gobierno de España
- Xunta de Galicia
- Fondos FEDER (UE)

## Y más recientes:

Alba Fernández  
Miguel A. Rivas  
Uxía Ferreiro  
Luis Gil Calzada

