ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

Alba
Fernández Rodríguez

Tese de doutoramento

Relación do ritmo alfa coa memoria de traballo e a demanda de recursos cognitivos no envellecemento san e con deterioración cognitiva lixeira

Santiago de Compostela, 2022

Programa de Doutoramento en Neurociencia e Psicoloxía Clínica

TESE DE DOUTORAMENTO

RELACIÓN DO RITMO ALFA COA MEMORIA DE TRABALLO E A DEMANDA DE RECURSOS COGNITIVOS NO ENVELLECEMENTO SAN E CON DETERIORACIÓN COGNITIVA LIXEIRA

Alba Fernández Rodríguez

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN NEUROCIENCIA E PSICOLOXÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D./Dna. **Montserrat Zurrón Ocio**

En condición de: **Titor/a e director/a**

Título da tese: **Relación do ritmo alfa coa memoria de traballo e a demanda de recursos cognitivos no envellecemento san e con deterioración cognitiva lixeira**

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna Alba Fernández Rodríguez, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **12 de Xullo de 2022**

Sinatura electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D./Dna. **Diego Pinal Fernández**

En condición de: **Director/a**

Título da tese: **Relación do ritmo alfa coa memoria de traballo e a demanda de recursos cognitivos no envellecemento san e con deterioración cognitiva lixeira**

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna Alba Fernández Rodríguez, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **12 de Xullo de 2022**

Sinatura electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

D./Dna. **Alba Fernández Rodríguez**

Título da tese: **Relación do ritmo alfa coa memoria de traballo e a demanda de recursos cognitivos no envellecemento san e con deterioración cognitiva lixeira**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela**, **13 de Xullo de 2022**.

Sinatura electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ASPECTOS ÉTICOS

O proxecto de investigación no que se engloba a presente Tese de Doutoramento foi aprobado polo Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia (Xunta de Galicia, España). Ademais, os catro estudos que compoñen a tese foron realizados de acordo cas normas éticas establecidas na declaración de Helsinki de 1964.

Título do Proxecto: Estudo lonxitudinal do deterioro cognitivo no envellecemento normal, DCL e EA. Efectos dun programa integrado de estimulación cognitiva por videoxogos e estimulación eléctrica transcranial.

Código de Rexistro: 2017/498
Dictamen do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia.
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

CONFLITO DE INTERESES

A doutoranda declara non ter ningún conflito de interese en relación coa tese de doutoramento.

FINANCIAMENTO

A doutoranda foi financiada durante o desenvolvemento da presente tese de doutoramento por unha bolsa FPI do Ministerio de Ciencia e Innovación con referencia PRE2018-085514; asociada ao proxecto "*Estudo lonxitudinal do deterioro cognitivo no envellecemento normal, DCL e EA. Efectos dun programa integrado de estimulación cognitiva por videoxogos e estimulación eléctrica transcranial*" con referencia PSI2014-55316-C3-3-R; PSI2017-89389-C2-R; PID2020-114521RB-C21/C22.

A maiores, os estudos que conforman a presente tese de doutoramento contaron con financiación do Ministerio de Ciencia e Innovación do Goberno de España (referencias: PSI2014-55316-C3-3-R; PSI2017-89389-C2-2-R; PID2020-114521RB-C21/C22); e con financiación da Xunta de Galicia: Axudas para a Consolidación e Estruturación de Unidades de Investigación Competitivas do Sistema Universitario de Galicia (referencias: ED431-2017/27; ED431C-2021/04); todos con fondos ERDF/FEDER.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECEMENTOS

Non se me da moi ben isto de abrirme ao mundo e poñelo por escrito para a perpetuidade, pero aínda se me da peor rendirme con algo, así que vou intentalo.

En primeiro lugar, quero agradecer aos meus directores de tese, Montserrat Zurrón e Diego Pinal. A vosa guía, axuda, comprensión, apoio e infinita paciencia durante todos estes anos é a razón pola que fun capaz de chegar ata aquí. Sen vos todo isto non tería sido posible, e síntome moi afortunada de ter podido contar convosco como directores de tese, xa non só a nivel académico, se non tamén a nivel persoal.

Á miña muller e mellor amiga, Sonia. Aínda non teño moi claro se isto foi máis duro para min ou para ti. Só ti sabes todo o que pasaches para que eu puidera estar escribindo isto hoxe. Fuches a miña Sam. Graciñas. Hai moi poucas cousas que teño claras na miña vida, pero se en algo teño unha certeza absoluta é en que quero compartila contigo. *Melinye.* Ámote.

Aos meus compañeires, tanto aquí como en Roma, por acollerme cos brazos abertos e axudarme en absolutamente todo o posible e o imposible. Non podería ter dado con mellores persoas coas que compartir esta viaxe nin querendo. Graciñas por todo.

Aos meus pais, polo voso apoio incondicional, en tódolos sentidos. Sei que no seu momento non tivemos a mellor relación do mundo, pero alégrame moito que isto cambiara e que nos atopemos no lugar no que estamos agora mesmo.

Aos meus amigues, por estares ahí sempre. Sabedes me costa moito pedir axuda, pero de algunha maneira sempre conseguides estar ahí, aínda que sexan as 3 da mañá. Sexa comentando Eurovisión, nunha partida de rol, nun maratón de pelis malas, xogando online, ou simplemente estando ahí, graciñas.

A Kai e a Nanaki, as miñas boliñas de pelo antiestrés. Sen vos ronroneándome enriba tampouco tería acabo a tese. Non só lle dades cor á miña vida, tamén unha compañía e cariño dificilmente igualables. É incrible como dous animaliños poden saber como estás, e aínda máis incrible que sepan calmarte nos peores momentos.

A Sombriña, o meu *daemon*. Non deches chegado ata aquí, e dende que non estás fáltame unha parte de min. Sen ti nada bo do que teño na miña vida tivera sido posible. Grazas por abrirme os ollos e por ensinarme todo do que era capaz. Sempre vas a estar comigo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



Toby Fox – *Undertale*

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS **1**

ABSTRACT **3**

1. INTRODUCIÓN **7**

1.1 ENVELLECEMENTO E DETERIORO COGNITIVO **7**

1.2 MEMORIA DE TRABALLO **11**

1.2.1 Memoria de traballo no envellecemento san e con deterioración cognitiva. **13**

1.3 A TÉCNICA EEG **14**

1.4 A ACTIVIDADE OSCILATORIA ALFA NO PROCESAMENTO COGNITIVO **16**

1.4.1 A actividade alfa no mantemento en memoria de traballo **17**

1.4.1.1 Alfa no mantemento en memoria de traballo no envellecemento san 20

4.1.1.2 Alfa no mantemento en memoria de traballo no envellecemento con DCL 21

1.5. A ACTIVIDADE OSCILATORIA ALFA EN REPOUSO NO ENVELLECEMENTO SAN E CON DETERIORO COGNITIVO **22**

2. OBXECTIVOS XERAIS **25**

3. METODOLOXÍA XERAL **27**

3.1. MOSTRAS DE PARTICIPANTES **27**

3.1.1 Mostra de participantes adultos mozos **27**

3.1.2 Mostra de participantes adultos maiores con envellecemento san e con DCL **28**

3.1.2.1 Diagnose do DCL. 28

3.2 TAREFA DE MEMORIA DE TRABALLO **29**

3.3. REXISTRO DO SINAL EEG **31**

4. ESTUDOS EXPERIMENTAIS **33**

4.1 ESTUDO 1 ..... **33**

4.1.1 Obxectivos e hipóteses **33**

4.1.2 Metodoloxía **33**

4.1.2.1 Participantes 33

4.1.2.2 Datos condutuais 34

4.1.2.3 Procesamento do sinal EEG 34

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.2.4 Análises de densidade de corrente e estimación de fontes neurais 35
4.1.2.5 Análises estatísticas 36
4.1.3 Resultados 37
4.1.3.1 Resultados condutuais 37
4.1.3.2 Densidade de corrente en alfa 37
4.1.4 Discusión de resultados 39
4.2 ESTUDO 2 43
4.2.1 Obxectivos e hipóteses 43
4.2.2 Metodoloxía 43
4.2.2.1 Participantes 43
4.2.2.2 Datos condutuais 44
4.2.2.3 Procesamento do sinal EEG 44
4.2.2.4 Análises de densidade de corrente 44
4.2.2.5 Análises estatísticas 45
4.2.3 Resultados 45
4.2.3.1 Resultados condutuais 45
3.2.3.2 Densidade de corrente en alfa 46
4.2.4 Discusión de resultados 48
4.3 ESTUDO 3 55
4.3.1 Obxectivos e hipóteses 55
4.3.2 Metodoloxía 56
4.3.2.1 Participantes 56
4.3.2.2 Datos condutuais 57
4.3.2.3 Procesamento do sinal EEG 57
4.3.2.4 Estimación de fontes neurais con eLORETA 58
4.3.2.5 Delimitación do rango de alfa 59
4.3.2.6 Análises estatísticas 59
4.3.3 Resultados 60
4.3.3.1 Datos condutuais 60
4.3.3.2. Actividade alfa 60
4.3.4 Discusión de resultados 61
4.4 ESTUDO 4 67

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.1 Obxectivos e hipóteses **67**
4.4.2 Metodoloxía **68**
4.4.2.1 Participantes 68
4.4.2.2 Datos neuropsicolóxicos 68
4.4.2.3 Datos condutuais 69
4.4.2.3.1 Tarefa de memoria episódica *69*
4.4.2.4 Procesamento do sinal EEG 70
4.4.2.5 Estimación de fontes neurais con eLORETA 70
4.4.2.6 Delimitación do rango de alfa 70
4.4.2.7 Análises estatísticas 71
4.4.3 Resultados **72**
4.4.3.1 Actividade alfa normalizada nos grupos MC e DCLa 72
4.4.3.2. Correlación da actividade alfa co rendemento nas tarefas de memoria 74
4.4.3.3. Correlación da actividade alfa coas puntuacións neuropsicolóxicas 75
4.4.3.4. Diferenzas entre os grupos DCLa e MC nos coeficientes de correlación 77
4.4.4 Discusión de resultados **78**
5. DISCUSIÓN FINAl **83**
6. CONCLUSIONS **91**
REFERENCIAS **93**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AB: Área de Brodmann

ACI: Análise de compoñentes independentes

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

BVA: Brain Vision Analyzer

CA: Condición de carga alta en memoria de traballo nas tarefas ED e EDM

CAMCOG-R: *Cambrigde Cognitive Assessment – Revised*

CB: Condición de carga baixa en memoria de traballo nas tarefas ED e EDM

CM: Condición de carga media en memoria de traballo nas tarefas ED e EDM

CompAS: *Compostela Aging Study*

DCL: Deterioro Cognitivo Lixeiro

DCLa: DCL amnésico

DCLmd: DCL multidominio

DCLna: DCL non amnésico

DCLud: DCL unidominio

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Desordes Mentais (Quinta Edición)

DT: Desviación típica

EA: Enfermidade de Alzhéimer

ED: Tarefa de emparellamento demorado

EDM: Tarefa de emparellamento demorado adaptada a maiores

EEG: Electroencefalografía

eLORETA: *exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*

EOG-H: Electrooculograma horizontal

EOG-V: Electrooculograma vertical

FAI: Frecuencia de Alfa Individual

FT: Frecuencia de Transición

IGE: Instituto Galego de Estatística

MC: Maiores Controis

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

MMSE: *Mini Mental State Examination*

N/V: Tarefa de recoñecemento novo/vello

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

OMS: Organización Mundial da Saúde

ONU: Organización das Nacións Unidas

PE: Potenciais evocados

RDI: Rexión de Interese

rsEEG: Rexistro EEG en estado de repouso cos ollos pechados

sLORETA: *standarized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*

SnPM: *Mapping* estatístico non paramétrico

TMT: *Trail Making Test*

TRF: Transformada Rápida de Fourier

ua: Unidades arbitrarias

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABSTRACT

This thesis' work deals with the characterization of the alpha rhythm (8 – 12 Hz) across healthy and pathological aging, specifically amnestic mild cognitive impairment (aMCI). Particularly, we aim to study the role of this activity through one of the most affected cognitive functions in aging: working memory.

Alpha oscillations have consistently been found related to higher cognitive functions (Klimesch, 1999). Specifically in working memory, alpha activity has been regarded as a gatekeeping mechanism that would inhibit cortical regions not involved in the processing of information (Klimesch et al., 2007). Supporting this view, numerous studies have found increases in alpha activity in irrelevant cortical regions during working memory maintenance (for a review see Klimesch, 2012). Moreover, the fact that increases in alpha activity are found related to increases in working memory load has further consolidated this inhibitory role for alpha activity (for a review see Jensen & Mazaheri, 2010).

However, reductions in alpha activity have also been found in cortical regions that are actually involved in information processing when compared with non-memory conditions (for a review see van Ede, 2018). This has recently led to further consider the role of alpha activity in cognitive function beyond its inhibitory capacity. Thus, it has been proposed that such reductions in alpha activity in working memory maintenance might also act as a facilitation mechanism for neural communication (for a review see Clayton et al., 2018; van Ede, 2018) or as a mechanism of cognitive control in working memory (see de Vries et al., 2020).

However, this knowledge about alpha oscillatory activity has been obtained studying young populations, and thus not much is known about alpha activity and its role in healthy aging and in aMCI. Very few studies have been published about the role of alpha oscillations in cognitive processing in aging populations. This gap of knowledge is even more pronounced in populations with aMCI.

Working memory is one of the most studied cognitive functions, especially regarding alpha oscillations; and is also one of the first and most affected functions in both healthy aging and aMCI. Therefore, studying alpha activity during working memory maintenance should bring new knowledge to the field, both about its functional role and about healthy aging and aMCI.

To this end, in this dissertation we have conducted 4 studies that pursued the following objectives:

1. To further our knowledge in the relationship of alpha activity with increased cognitive demands (i.e., higher working memory loads). To this end, we conducted 2 studies in which we analyze alpha activity and its neural sources during working memory

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

maintenance in college - aged people (**Study 1**) and in cognitively healthy seniors (**Study 2**), independently.

2. To gain more evidence in the relationship of alpha activity with cognitive deterioration, specifically with that observed in aMCI. To pursue this, we compared alpha activity in three regions of interest during working memory maintenance in healthy seniors and people diagnosed with aMCI (**Study 3**).
3. Given that most studies with aMCI population are done in resting state with eyes closed, we aimed to explore the relationship of alpha activity at rest with the cognitive deterioration in healthy aging and aMCI. To this end we analyzed alpha activity at rest in healthy and aMCI seniors, and correlated their activity to their performance in previous memory tasks; as well as with their scores in neuropsychological tests (**Study 4**).

Two samples of people participated in these studies:

1. A sample of healthy college – aged young adults (**Study 1**) comprised by 25 adults (13 women) with a mean age of 21.1 (±2.7) years.
2. A sample of seniors comprised of 40 (32 women) cognitively unimpaired seniors with a mean age of 63.0 (±8.0) years, and 40 (23 women) people diagnosed with aMCI with a mean age of 69.2 (±9.0) years (**Studies 2, 3 and 4**).

For all of the studies, electroencephalographic (EEG) activity was recorded with 60 active electrodes positioned according to the 10-10 system while the participants were doing a delayed match to sample task that engaged visuospatial working memory. For this task, participants memorize the positions of 1 to 4 dots within one, two or three domino tiles and a few seconds later when presented with a new group of domino tiles they must answer whether both groups of domino tiles were exactly the same or differed in the position of one of the dots within one of the domino tiles. This allowed us to create three working memory load categories: Low Memory Load (LML), when only one domino tile contained dots to be memorized; Medium Memory Load (MML), when two domino tiles contained dots; and, High Memory Load (HML), when the three domino tiles were filled with dots. Further, this task had two versions that only differed in the number of difficult trials: the young adults sample did a version with 30 LML trials, 40 MML trials and 50 HML trials; while the cognitively healthy and aMCI seniors did a version with reduced difficulty to adapt it to their cognitive characteristics and reduce frustration. Hence, they completed 30 LML trials, 36 MML trials and 37 HML trials. Additionally, for cognitively unimpaired and aMCI participants, we also studied EEG activity at rest with eyes closed recorded 5 minutes after the participants finalized 2 memory tasks (one of which was the delayed match to sample working memory task).

In all of these studies we estimated alpha activity in neural sources with the software sLORETA (**Study 1** and **2**) and eLORETA (**Study 3** and **4**). This software calculates the inverse solutions by identifying the current densities in a three-dimensional distribution of 6239 5x5

mm voxels representing cortical grey matter and the hippocampus. Hence, it produces a smoothed (i.e., smallest difference between contiguous voxels) current source density map that allow to explain the power observed on the surface of the scalp.

The results found in these 4 studies provide more knowledge about the role that the alpha rhythm might be playing in working memory.

In the first place, we found in both young people and healthy seniors, evidence in support of the role of alpha activity as a gatekeeping mechanism, since we observed alpha activity increased with higher working memory loads in cortical regions, mostly left lateralized, not involved in the processing of visuospatial working memory. Furthermore, in cognitively healthy seniors, alpha activity also showed a reduction with higher working memory loads in cortical regions, mostly right lateralized, relevant for the processing of visuospatial information. Thus, in cognitively unimpaired seniors, the inhibitory role of alpha activity may coexist with a role as a facilitator of neural processing, whereby reductions in alpha power in relevant brain regions are thought to ease neural communication and information processing.

Notably, in healthy seniors we also found diminished alpha activity in irrelevant cortical regions, which might be a compensation mechanism to deal with the increase in cognitive demands by recruiting *a priori* irrelevant regions as support.

Furthermore, we found that in aMCI seniors alpha activity appears to inhibit cortical regions involved with visuospatial processing during working memory maintenance. Thus, we found that compared to healthy seniors, aMCI participants showed greater alpha activity in occipital and parietal regions. This could be an indication that aMCI seniors are incapable of effectively modulating alpha activity to meet cognitive demands. Instead, these aMCI participants seem to be inhibiting relevant areas for information processing. Finally, we found an unexpected result with alpha activity at rest: no differences were observed in posterior alpha activity at rest between healthy and aMCI seniors. However, there were significant correlations between posterior alpha activity at rest and performance in two previous memory tasks only in healthy seniors. Only in healthy seniors, as well, there was a significant correlation between parietal alpha at rest and global cognitive function. In both cases, a better performance and better global cognitive function correlated with lesser alpha activity at rest.

Probably, alpha power at rest after the executions of two memory tasks might be affected by the cognitive effort involved in those tasks. Furthermore, such effect of cognitive engagement with the memory tasks may be differential between the two studied populations. This might indicate a differential effect in the background alpha activity of these populations related to prior cognitive effort when the participants were doing the memory tasks. The fact that correlations were only found in the healthy aging group supports this interpretation.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. INTRODUCIÓN

No presente século a sociedade atópase ante un cambio demográfico sen precedente na nosa historia: o crecente e rápido envellecemento da poboación. Segundo a Organización Mundial da Saúde (OMS) o número de persoas maiores de 60 anos xa é maior que o número de nacementos; e no último reporte da Organización das Nacións Unidas (ONU) sobre o crecemento da poboación global, este grupo de idade é o estrato de poboación con maior crecemento proxectado para o período de 1950 a 2100 (Nations et al., 2019).

Esta situación demográfica vén dada non só como consecuencia da diminución da taxa de nacementos, se non tamén do aumento global da esperanza de vida a causa dos avances médicos e hixiénicos acadados nos séculos XIX e XX (Bloom & Luca, 2016).

A tendencia a unha poboación cada vez máis envellecida pódese notar xa no entorno máis inmediato xa que, de feito, nos últimos 20 anos a poboación galega seguiu esta tendencia global. Segundo a información recollida na base de datos pública do Instituto Galego de Estatística (IGE), a proporción de adultos maiores de 65 anos na Galiza foi aumentando progresivamente: dende un 21% sobre a poboación total en 2001, un 23% no 2011, ata chegar ao 26% no 2021; algo máis dun cuarto da poboación total (*IGE - Instituto Galego de Estatística*, 2021).

Aínda que unha maior esperanza de vida é un indicador do desenvolvemento dun país (Sagar & Najam, 1998) e, sen dúbida algunha, carrexa consigo innumerables beneficios para a sociedade; a outra cara da moeda é a aparición dunha das grandes problemáticas deste século: o aumento das enfermidades asociadas ao envellecemento e, en concreto, o aumento de enfermidades neurodexenerativas e demencias (Murman, 2015). Estas enfermidades neurodexenerativas e demencias producen unha grande afección na calidade de vida dos doentes e do seu círculo de achegados. En resposta a esta problemática, un dos retos máis importantes da investigación neste século céntrase no mantemento das capacidades cognitivas e da integridade intelectual a idades avanzadas, xunto á detección temperá de posibles cadros clínicos.

Neste contexto, unha das maneiras nas que a neurociencia pode contribuír a este reto é avanzando no coñecemento sobre os mecanismos neurais que se atopan detrás do declive cognitivo propio do envellecemento san e do envellecemento patolóxico.

USC

1.1 ENVELLECEMENTO E DETERIORO COGNITIVO

Dende o comezo deste campo de investigación, a principal dificultade atopouse na liña tan fina que separa o envellecemento cognitivamente san do envellecemento patolóxico, especialmente nos estadios temperáns deste último. Este problema reside no feito de que o envellecemento

cognitivamente san tamén leva consigo cambios en dominios cognitivos tales como a memoria, a atención ou as funcións executivas (Fabiani, 2012). Polo tanto, unha das grandes preguntas na investigación do envellecemento é: en que punto a deterioración das funcións cognitivas deixa de ser propia do envellecemento e pasa a considerarse patolóxica?

Tratando de dar resposta a esta pregunta, nos últimos anos foise facendo cada vez máis evidente que a simple diferenciación entre envellecemento san e demencia era insuficiente, tanto no contexto clínico como no da investigación (Petersen, 2016). Deste xeito, xurdiu unha distinción máis fina entre estas categorías coa conceptualización do Deterioro Cognitivo Lixeiro (DCL).

O DCL trátase dunha condición caracterizada por un declive significativo nas capacidades cognitivas respecto a persoas da mesma idade e anos de educación formal. Porén, esta deterioración non se ve reflectida na capacidade de manter a autonomía persoal, pois séguese podendo levar a cabo as actividades da vida diaria (Petersen, 2004; Petersen et al., 2014; Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999).

A miúdo, esta condición é considerada un estadio intermedio entre os cambios cognitivos propios do envellecemento e o inicio dos síntomas clínicos da demencia (Petersen, 2016).

O concepto de DCL como entidade clínica comeza a desenvolverse a finais dos anos 90. É nesta época cando Petersen et al. (1999), nun estudo sobre o envellecemento na comunidade, observaron un grupo de participantes con problemas de memoria máis serios do esperado para a súa idade pero que non chegaban a cumprir os criterios diagnósticos da demencia. En base a estas observacións propuxeron os primeiros criterios para a diagnose do DCL (ver táboa 1).

Táboa 1. Primeiros criterios diagnósticos do DCL (Petersen et al., 1999).

1)	Queixas de memoria.
2)	Actividades da vida diaria normais.
3)	Función cognitiva xeral normal.
4)	Déficits de memoria para a súa idade e escolarización.
5)	Ausencia de demencia.

Coa aceptación destes criterios pola comunidade médica e científica fíxose posible levar a cabo unha investigación máis rigorosa e profunda sobre esta condición, así como das súas implicacións de cara á predición dunha posible demencia no futuro.

Así e todo, co avance da investigación viuse que o foco inicial que o grupo de Petersen lle dera aos problemas de memoria e ao progreso á Enfermidade de Alzhéimer (EA) non se cumpría en tódolos casos de DCL: tamén había individuos nos que outras funcións cognitivas se vían afectadas ou que evolucionaban a outras demencias (Petersen et al., 2001). Neste punto, fíxose patente a necesidade de revisar os criterios diagnósticos propostos por Petersen et al. (1999), co obxectivo de amplialos para incluír a afectación doutros dominios cognitivos; así

como as posibles etioloxías que puideran levar á evolución de distintos tipos de demencias (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004) (ver táboa 2).

Táboa 2. Criterios diagnósticos revisados da DCL (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004).

1) Confirmar que o individuo non alcanza o nivel cognitivo do seu grupo de idade nin cumpre os criterios de demencia segundo o DSM-IV ou CIE-10.
2) Existir evidencia de deterioro cognitivo progresivo referido polo propio paciente ou por un informador externo, e un deterioro no rendemento en tarefas cognitivas obxectivas; e/ou evidencia de deterioro cognitivo a través de exploracións obxectivas seriadas no tempo.
3) Permanecer intactas as actividades da vida diaria, ou existir un deterioro mínimo nas actividades instrumentais complexas.

Ademais, nesta revisión dos criterios diagnósticos propostos por Petersen et al. (1999), pódense definir 4 subtipos de DCL unha vez establecida a diagnose (ver figura 1). Para chegar á diagnose de cada un destes subtipos tense en conta, por un lado, se a memoria está ou non deteriorada e, polo outro cantos dominios cognitivos están afectados.

Deste xeito, segundo a memoria estea deteriorada distínguense: o DCL amnésico (DCLa) cando se atopa afectada, e o DCL non amnésico (DCLna) cando non o está. Así mesmo, segundo o número de dominios cognitivos afectados distínguense o DCL unidominio (DCLud), cando soamente se ve afectado un dominio cognitivo, do DCL multidominio (DCLmd) cando a deterioración se observa en máis dun dominio cognitivo. Estes termos que clasifican o DCL ademais poden combinarse entre si ao facer o xuízo clínico para definir 4 subtipos de DCL (ver figura 1).

Ata o presente, houbo unha serie de novas revisións dos criterios diagnósticos do DCL para engadir novos avances científicos. Así, nas revisións de Albert et al. (2011) e Jack et al. (2018) o DCL e a demencia conceptualízanse dentro dun continuo de envellecemento patolóxico, recoñecendo así a variabilidade clínica e etiolóxica destas diagnoses. Nestas novas revisións inclúense dentro da diagnose do DCL novos descubrimentos en biomarcadores tales como medidas de líquido cefalorraquídeo, técnicas de neuroimaxe e a predisposición xenética. Ao engadir estes biomarcadores conseguiuse un posicionamento máis preciso dos individuos dentro do continuo do envellecemento patolóxico, segundo posúan certos biomarcadores acompañados, ou non, de síntomas clínicos. Un fito importante neste sentido foi a aparición do concepto de DCL debido á EA, ao ser posible identificar biomarcadores propios da EA en persoas diagnosticadas con DCL.

Ao mesmo tempo, a Asociación Americana de Psiquiatría (APA) publica no 2013 a quinta edición do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Desordes Mentais (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), na cal se engade o concepto de DCL como "Trastorno Neurocognitivo Leve" e se propón unha diagnose baseada nos síntomas clínicos (ver táboa 3).

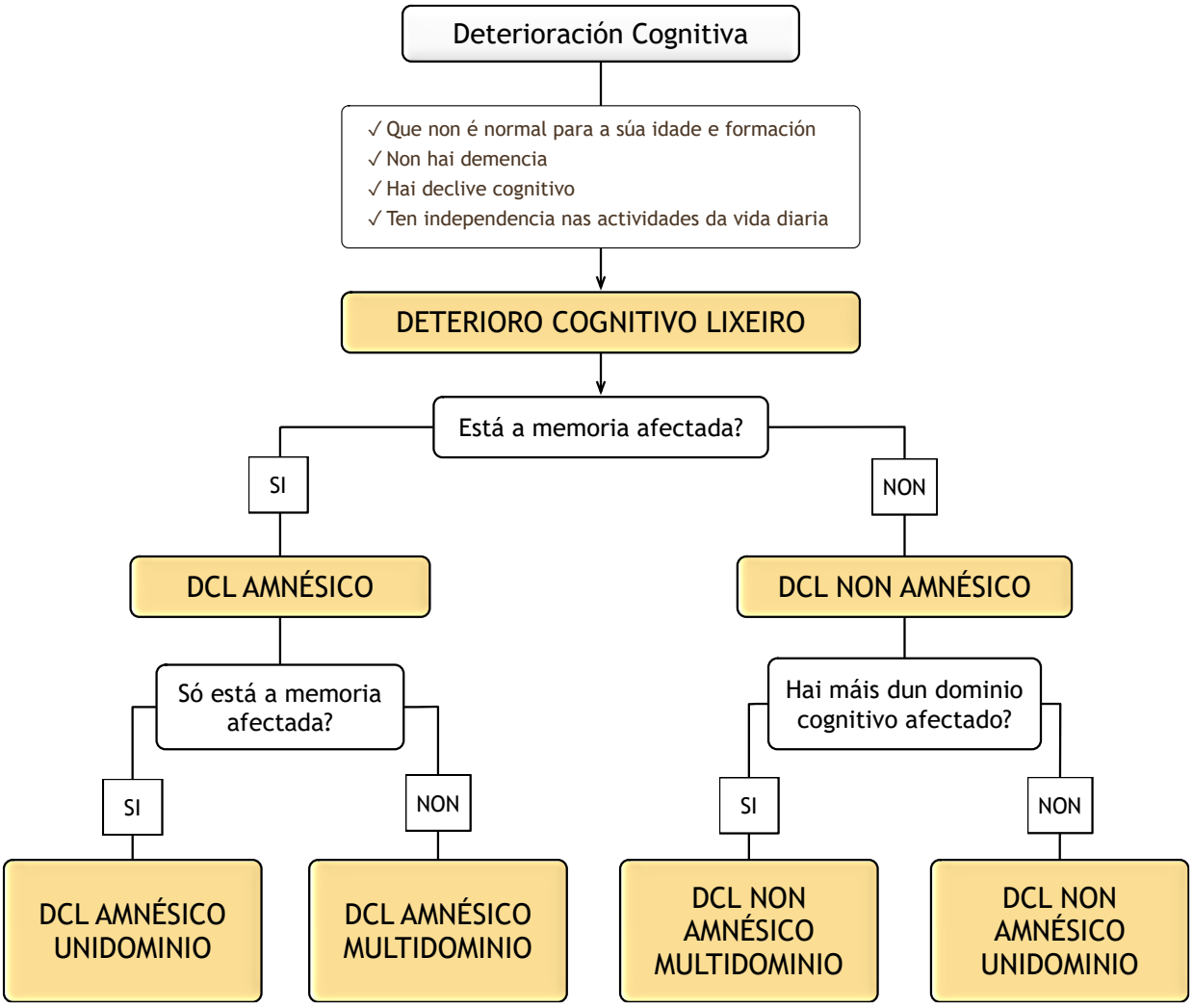


Figura 1. Clasificación dos subtipos de DCL.

Táboa 3. Criterios diagnósticos do trastorno neurocognitivo leve no DSM-5

A) Presenza dun declive modesto dende un nivel previo de maior desempeño en un ou máis dos dominios cognitivos referidos, evidenciado por:

1. Preocupación do individuo, dun terceiro ou do facultativo con respecto a un declive modesto nas funcións cognitivas.
2. Declive no desempeño neuropsicolóxico implicando un desempeño nos test do rango de unha a dúas desviacións estándar por debaixo do esperado na avaliación neuropsicolóxica ou ante unha avaliación clínica equivalente.

B) Os déficits cognitivos son insuficientes para interferir coa independencia, podendo ser preciso esforzarse mais, empregar estratexias compensatorias ou facer unha acomodación para manter a independencia.

C) Os déficits cognitivos non se dan exclusivamente no contexto dun *delirium*.

D) Os déficits cognitivos non son atribuíbles de forma primaria á presenza doutros trastornos mentais.

Buscando a maneira de unificar a investigación (pasada e presente) e a clínica, os criterios diagnósticos propostos por Jack et al. (2018) contan tamén co xuízo clínico de síntomas de deterioración cognitiva, independentemente da presenza ou non de biomarcadores (Jack et al., 2018). Desta maneira, o marco teórico de Jack et al. (2018) permite agrupar os síntomas cognitivos no que chama o "estadio cognitivo" empregando os criterios diagnósticos propostos anteriormente por Petersen et al. (2001) e Winblad et al. (2004) para realizar o xuízo clínico. Así, é posible prescindir de biomarcadores e clasificar aos individuos avaliados en tres categorías: maiores non afectados cognitivamente, DCL e demencia (Jack et al., 2018). Ademais, dentro da categoría de DCL mantéñense os subtipos definidos por Petersen et al. (2001) e Winblad et al. (2004) (ver figura 1).

O mantemento destes subtipos baseados no xuízo clínico non responde só ao feito de manter criterios comúns coa investigación pasada, pois esta división do DCL pode engadir información sobre a súa posible progresión. Por exemplo, dentro dos subtipos de DCL o máis relacionado coa EA parece ser o DCL amnésico (DCLa), independentemente da súa presentación como unidominio ou multidominio (Albert et al., 2011; Petersen, 2016). Por esta razón, para a realización desta tese de doutoramento, nos estudos que contaron coa participación de voluntarios maiores de 50 anos con DCL, seleccionáronse unicamente aqueles que foran diagnosticados con DCLa para conformar o grupo experimental (**Estudos 3** e **4**).

A pesar de que no DCLa a deterioración máis visible e que causa máis preocupación nos achegados da persoa é o declive da memoria episódica ou autobiográfica, dentro dos tipos de memoria que se ven afectados tamén se atopa a memoria de traballo (De Tollis et al., 2021; Kirova et al., 2015). Este tipo de memoria é un dos mais estudados tanto na investigación básica como na investigación dos procesos neurodexenerativos da DCL e das demencias, e será no que se centre esta tese de doutoramento.

1.2 MEMORIA DE TRABALLO

Antes de comezar esta sección cómpre aclarar o marco no cal se encadra este traballo respecto á distinción entre a memoria a curto prazo e a memoria de traballo.

A diferenciación destes dous conceptos aínda é obxecto de debate na comunidade científica. Hai autores que defenden que a memoria de traballo é un tipo de memoria xerarquicamente superior á memoria a curto prazo, pois ademais de almacenar a información por un curto período de tempo, tamén implicaría a manipulación da información retida (Baddeley, 2012). Mais na literatura tamén se atopa o uso dos dous termos indistintamente, razoado en base a que os modelos cognitivos da memoria de traballo inclúen mecanismos de almacenamento a curto prazo da información; polo tanto, ámbolos dous tipos de memoria serían dificilmente separables (Cowan, 2008; Jonides et al., 2008).

É polo tanto importante clarificar que neste traballo, en favor da sinxeleza e de acordo co segundo modelo teórico presentado, empregarase o termo memoria de traballo indistintamente para falar de ambos os dous conceptos; pois ambos comparten mecanismos en común que se recollen no termo "*memoria de traballo*".

Unha vez feita esta aclaración, cómpre logo definir a memoria de traballo no marco desta tese de doutoramento: referirémonos á memoria de traballo como á capacidade para reter na mente por un breve período de tempo e/ou manipular información que xa non se atopa dispoñible no entorno (Baddeley, 1998, 2003).

Dentro da memoria de traballo pódense diferenciar distintos procesos: a codificación da información en pegadas de memoria nun almacén temporal; o mantemento activo e/ou manipulación destas pegadas de memoria (i.e., información) durante breves períodos de tempo e; por último, a recuperación destas pegadas de memoria para o seu uso. Este traballo centrarase especialmente no mantemento da información como pegadas na memoria de traballo.

Un concepto importante ao falar da memoria de traballo trátase da carga en memoria de traballo. Esta refírese á cantidade de información a codificar e manter en memoria de traballo. Trátase dun concepto de especial interese na investigación, xa que é unha variable moi doada de manipular nunha tarefa, por exemplo introducindo varias condicións cunha cantidade distinta de elementos a memorizar. A carga en memoria de traballo ademais reflicte o esforzo cognitivo necesario para realizar con éxito unha tarefa, pois se ten observado un peor rendemento en tarefas con cargas altas en memoria de traballo en comparación con cargas máis baixas (Alvarez & Cavanagh, 2004; Vogel et al., 2001). Este fenómeno tense interpretado como un reflexo do límite da capacidade intrínseca da memoria de traballo para almacenar información (Delvenne & Bruyer, 2004; Zhang & Luck, 2008), ademais de como unha limitación do recrutamento de recursos de procesamento (Bays & Husain, 2008).

Unha das tarefas máis empregadas para estudar tanto a memoria de traballo como a carga en memoria de traballo é a tarefa de emparellamento demorado (John et al., 1996). Este tipo de tarefa ten a seguinte estrutura: comezase coa codificación dun estímulo mostra, continuase co mantemento en memoria de traballo dese estímulo e, por último, procédese á recuperación do estímulo.

Así, este tipo de tarefas comezan presentándolle ao participante un estímulo mostra durante un breve período de tempo. Este estímulo mostra pode consistir en un ou varios elementos a memorizar, e debe ser codificado na memoria de traballo. Seguidamente o estímulo mostra desaparece durante uns poucos segundos, nos que o participante debe mantelo activamente na memoria de traballo. Tras este período de mantemento preséntase un estímulo proba, que o participante debe xulgar como igual ou distinto do estímulo mostra. Para facer este xuízo o participante debe recuperar o estímulo mostra da memoria de traballo e comparalo co estímulo proba.

Deste xeito, a estrutura da propia tarefa permite illar os procesos de codificación, mantemento e recuperación da información en memoria de traballo e estudalos independentemente. Ademais, permite estudar a influencia da carga en memoria de traballo en cada un destes procesos, pois admite modificar en cada ensaio o número de elementos que forman o estímulo mostra.

Respecto ás bases neurais da memoria de traballo, en estudos de neuroimaxe viuse a implicación da actividade neural sincronizada dos córtex frontal, parietal e temporal

(D'Esposito & Postle, 2015; Khan & Muly, 2011; Owen et al., 2005). Cando se realiza unha tarefa de memoria de traballo, esta rede fronto-parietal recruta rexións con certa especialización funcional (Owen et al., 2005).

Así, o procesamento sensorial inicial, xunto co almacenamento das representacións internas en memoria, comezaría nas rexións que pertencen ás correntes ventral e dorsal de procesamento (Baddeley, 2003; Müller & Knight, 2006; Passaro et al., 2013; Todd & Marois, 2004; Xu & Chun, 2006). Cada unha destas correntes especialízase nun tipo de procesamento. En termos xerais, a corrente ventral procesaría as características físicas dos obxectos almacenados en memoria, como a súa forma ou a súa cor; mentres que a corrente dorsal ocuparíase de procesar a información espacial das representacións almacenadas en memoria de traballo (Ungerleider & Haxby, 1994).

Ambas as redes parten das áreas inferiores do córtex visual, pero mentres que a corrente ventral diríxese ao córtex temporal, rematando no xiro temporal inferior; a corrente dorsal encamiñase cara o córtex parietal inferior e superior (Ungerleider & Haxby, 1994).

Como se sinalou anteriormente, na memoria de traballo tamén se encontran implicadas rexións frontais. Estas encárganse da actualización da información almacenada, así como do control executivo sobre as rexións posteriores (Corbetta & Shulman, 2002). De maneira máis concreta, os xiros frontais inferior e superior parecen estar implicados no refresco do material almacenado. Esta función, ademais, está especializada segundo a modalidade das representacións en memoria; de tal maneira que o xiro frontal inferior procesaría a información visual, mentres que o xiro frontal superior faría o propio coa información espacial (Corbetta & Shulman, 2002; Postle et al., 2003). Por último, o córtex prefrontal lateral xunto co xiro cingular anterior e o córtex orbitofrontal ocuparíanse do control executivo sobre rexións posteriores (Khan & Muly, 2011).

1.2.1 Memoria de traballo no envellecemento san e con deterioración cognitiva.

O envellecemento cognitivamente san acompáñase dunha deterioración de dominios cognitivos como a atención, as funcións executivas ou a memoria, incluíndo a memoria de traballo (Lezak et al., 2012). Esta última ademais é unha das funcións cognitivas que máis sofren o paso da idade (Fabiani, 2012), especialmente na súa capacidade de almacenamento (Craik, 1968).

A redución da capacidade da memoria de traballo relaciónase cunha maior influencia da interferencia, posiblemente froito dunha diminución na capacidade para inhibir información distractora (Fabiani, 2012; Rabbitt, 1965). No marco experimental, estes cambios reflíctense a nivel condutual nunha menor taxa de acertos e maiores tempos de reacción ao realizar tarefas de memoria de traballo (Alvarez & Cavanagh, 2004; Vogel et al., 2001).

Á súa vez, a deterioración na memoria de traballo en persoas maiores tense asociado a súa activación cerebral (Tagliabue & Mazza, 2021). Así, ao comparar persoas maiores con mozos ao facer unha tarefa de memoria de traballo, observouse que os primeiros xa implicaban máis

áreas cerebrais para manter o mesmo nivel de rendemento nas condicións con cargas baixas en memoria de traballo (ver revisión en Fabiani, 2012; Murman, 2015).

Ademais disto, en maiores cognitivamente sans obsérvase unha activación bilateral do córtex prefrontal en tarefas de memoria de traballo tanto verbais como visuais; mais en mozos esta activación atópase lateralizada ao córtex prefrontal esquerdo e dereito, respectivamente. Esta meirande activación cerebral nos maiores sans pénsase que podería tratarse dun mecanismo para compensar a deterioración cognitiva propia do envellecemento (Kirova et al., 2015; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

No envellecemento con DCL o declive na memoria de traballo, funcións executivas e atención é moito mais acusado (Clément et al., 2013; Kochan et al., 2010; Saunders & Summers, 2011). As persoas con DCL mostran disfuncións executivas frontais que dificultan a súa capacidade para realizar con éxito tarefas de memoria de traballo (Brandt et al., 2009; Johns et al., 2012; Zheng et al., 2012; Zheng et al., 2014; Zurron et al., 2018). Ademais, amosan un padrón semellante ao dos maiores cognitivamente sans na súa activación cerebral; coa particularidade de que os maiores con DCL chegan ao pico de activación cerebral ante cargas de memoria aínda mais baixas que os maiores sans (Tagliabue & Mazza, 2021).

Este coñecemento sobre as bases neurais da memoria de traballo e como o DCL afecta aos mecanismos neurais que sosteñen esta función, tense acadado grazas a técnicas tales como a resonancia magnética e a electroencefalografía (EEG). Na presente tese de doutoramento centrarémonos na técnica EEG.

1.3 A TÉCNICA EEG

O EEG é unha técnica non invasora para o rexistro da actividade cerebral que permite o rexistro directo de fenómenos biofísicos ao nivel de poboacións neuronais (Cohen, 2014). Ademais, é un procedemento moi empregado na investigación en neurociencia cognitiva, pois é unha técnica segura e confortable para os participantes e comporta un baixo custo económico (Luck, 2014).

O EEG baséase na suma dos potenciais postsinápticos simultáneos de milleiros de neuronas para poder medir a actividade eléctrica cerebral con eléctrodos colocados no coiro cabeludo. Un potencial postsináptico é o cambio da voltaxe que se da, especialmente nas dendritas e no corpo celular, nunha neurona postsináptica cando os neurotransmisores se unen aos seus receptores de membrana (Buzsáki et al., 2012). Os potenciais postsinápticos, a diferenza dos potenciais de acción, son máis longos no tempo e poden chegar a durar varios centos de milisegundos. É esta calidade a que fai posible que, baixo certas condicións, se poida rexistralos de maneira non invasora; é dicir, con eléctrodos no coiro cabeludo. As condicións que fan isto posible son: en primeiro lugar, que unha poboación suficiente de neuronas estea a emitir potenciais postsinápticos de maneira simultánea; e en segundo lugar, que os seus dipolos estean aliñados espacialmente. Como a ocorrencia destas condicións é máis probable nas células piramidais do córtex, co EEG rexistrarase en maior medida a actividade destas neuronas (Luck, 2014).

As condicións que fan o rexistro EEG posible son tamén as que fan que sexa unha técnica cunha gran resolución temporal. Así, co EEG pódense observar cambios na actividade eléctrica cerebral nunha escala de milisegundos, practicamente en tempo real (Cohen, 2014). Grazas a isto, co EEG é posible rexistrar cambios no procesamento neural causados pola manipulación de variables experimentais, e extrapolalos aos procesos cognitivos subxacentes. Isto convérteo nunha técnica moi valiosa para a investigación das funcións cognitivas (Cohen, 2014; Luck, 2014). Porén, tras este mecanismo tamén se atopa unha das desvantaxes do EEG: a súa baixa resolución espacial. Non obstante, o EEG conta cunha resolución espacial suficiente como para poder localizar a actividade rexistrada nunha macro rexión cerebral (como por exemplo o córtex parietal) ou en grandes rexións coma os diferentes xiros. Así mesmo, tamén é posible estimar as fontes neurais da actividade adquirida empregando distintos algoritmos (Luck, 2014).

Un dos fenómenos que se pode rexistrar co EEG son as oscilacións neurais: flutuacións rítmicas na excitabilidade das respostas neurais que forman a base da comunicación neural e que están detrás dos distintos procesos cognitivos (Varela et al., 2001).

O sinal EEG é un sinal multidimensional. Isto referido ás oscilacións neurais implica que existen varios parámetros para definilas: a súa frecuencia, a súa fase, e a súa amplitude ou potencia.

A frecuencia da actividade oscilatoria correspóndese co seu número de ciclos por segundo e mídese en hercios (Hz). A fase refírese ao punto, ou ángulo, ao longo dun ciclo no que se atopa unha oscilación nun momento específico, e mídese en graos ou radiáns. Por último, a amplitude tratase da intensidade da actividade oscilatoria e é medida en microvoltios (μV), sendo a potencia o cadrado da amplitude e, polo tanto, medíndose en μV^2. Nalgúns casos, como ao facer reconstrucións da actividade cortical ou estimacións da actividade en fontes neurais, mídese a potencia da actividade oscilatoria por unidades de distancia, no que é chamado densidade de corrente (medida en $\mu V/cm^2$).

Un concepto importante no estudo das oscilacións neurais é o tipo de actividade a analizar. Unha das taxonomías máis empregadas distingue tres tipos de actividade oscilatoria: actividade evocada, actividade inducida e actividade espontánea ou de fondo (Galambos, 1992).

A actividade evocada trátase da actividade neural que é provocada por un estímulo externo (como por exemplo un estímulo dunha tarefa experimental) e que ademais se atopa sincronizada na súa fase con dito estímulo. Esta actividade sería equivalente á que poderíamos observar coa técnica de potenciais evocados (PE).

A actividade inducida é aquela que é provocada por un estímulo externo pero que non se atopa sincronizada na súa fase con dito estímulo (coma por exemplo a actividade que habería no período de mantemento dunha tarefa de emparellamento demorado). Este tipo de actividade achega información sobre os mecanismos neurais detrás dun proceso cognitivo que non se pode observar cos PE, ao non estar sincronizada na súa fase cun estímulo concreto. Tanto na actividade evocada coma na inducida pódense observar cambios nos seus parámetros en función da implicación dos procesos cognitivos.

Por último, a actividade de fondo ou espontánea é aquela que non se atopa asociada a estímulos, sendo independente da tarefa realizada. A actividade de fondo adoitase investigala en estudos en estado de repouso, nos que os participantes non realizan ningunha actividade cognitiva e se rexistra a súa actividade cerebral mentres se atopan coa "*mente en branco*".

Tradicionalmente, as oscilacións neurais agrúpanse nas seguintes bandas de frecuencia: delta (de 1 a 4 Hz), theta (de 4 a 8 Hz), alfa (de 8 a 12 Hz), beta (de 13 a 30 Hz), e gamma (dende os 30 Hz) (Cole & Voytek, 2017). Destas bandas de frecuencia, as oscilacións na banda alfa son de especial interese xa que inflúen activamente en procesos cognitivos como a memoria de traballo (Klimesch, 1997). Ademais, son un dos trazos mais prominentes da actividade EEG en repouso, especialmente en rexións parieto–occipitais (Chen et al., 2008). Estas oscilacións están relacionadas coa función cerebral normal (Ikezawa et al., 2011), de tal maneira que os cambios na actividade alfa considéranse un dos principais índices no estudo do avellentamento, tanto san como patolóxico (ver revisións en Ishii et al., 2018; Jafari et al., 2020).

Nesta tese de doutoramento, analizarase a densidade de corrente da actividade inducida na banda alfa durante o mantemento en memoria de traballo nos **Estudos 1**, **2** e **3**; mentres que no **Estudo 4** analizarase a densidade de corrente da actividade alfa espontánea en estado de repouso.

1.4 A ACTIVIDADE OSCILATORIA ALFA NO PROCESAMENTO COGNITIVO

A actividade oscilatoria na banda alfa rexistrouse por primeira vez no ano 1929 por Berger (1929). Esta actividade aparece no EEG en repouso como actividade espontánea, e tamén durante a execución de tarefas cognitivas (para unha revisión ver Ishii et al., 2018).

A actividade alfa durante o procesamento cognitivo pódese observar en tarefas asociadas a varias funcións cognitivas como a memoria, tanto de traballo coma episódica (Hanslmayr et al., 2016; Hanslmayr et al., 2012; Jensen et al., 2002); a atención selectiva (Foxe & Snyder, 2011) ou o control executivo (Foxe et al., 2014). Do mesmo xeito, tamén se observa en tarefas de distintas modalidades sensoriais, como en tarefas auditivas (Leske et al., 2014), visuais (Proskovec et al., 2016) ou sensoriomotoras (Haegens et al., 2015). Por esta razón, pénsase que a actividade alfa podería cumprir un papel fundamental no procesamento cognitivo, apoiando o funcionamento cognitivo normal (para unha revisión ver Clayton et al., 2018).

Tradicionalmente, a actividade alfa durante o procesamento cognitivo interprétase como un mecanismo inhibidor. Este mecanismo funcionaría inhibindo rexións cerebrais irrelevantes para tarefa que se está a facer nese momento (Klimesch, 1999). Desta maneira, o aumento da potencia da actividade alfa facilitaría o procesamento cognitivo de dúas maneiras: en primeiro lugar inhibindo áreas sensoriais que procesarían estímulos externos non relevantes, protexendo deste xeito ás representacións almacenadas na memoria da interferencia que causarían estes estímulos externos; e en segundo lugar inhibindo áreas de procesamento non implicadas na tarefa, permitindo así dirixir máis recursos neurais cara rexións relevantes para acadar unha boa execución (ver revisións en Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007).

Neste sentido, varios estudos dan apoio a esta hipótese ao atopar que a potencia de alfa aumenta:

1. En áreas irrelevantes para a tarefa, cando se compara a actividade alfa ao memorizar coa actividade alfa cando non se memoriza (Jensen et al., 2002).
2. En tarefas de atención selectiva, en áreas do córtex visual que procesan o lado contrario ao que se está a atender (Kelly et al., 2006).
3. No córtex visual dorsal, cando se orienta a atención a propiedades visuais dos estímulos que se procesan na corrente ventral de procesamento (Snyder & Foxe, 2010).

Non obstante, recentemente estase a ver que o papel de alfa no procesamento cognitivo é moito máis complexo do considerado nesta hipótese, pois ademais do observado nos estudos mencionados anteriormente, varios traballos tamén atopan resultados aparentemente contraditorios con esta interpretación.

Así, por exemplo, demostrouse que a potencia de alfa diminúe co incremento da carga en memoria de traballo nas rexións implicadas na memorización de cores (de Vries et al., 2017), obxectos (Boonstra et al., 2013) ou localizacións (Poch et al., 2018). Do mesmo xeito, tamén se observou que durante a recuperación da información en memoria episódica a actividade alfa diminúe, e que esta redución amosa unha distribución topográfica diferente segundo o tipo de información recuperada (ver revisión en Hanslmayr et al., 2012). Por exemplo, viuse que a potencia de alfa ao recoñecer caras redúcese en zonas temporo-parietais dereitas, mentres que ao recoñecer palabras faino en rexións temporo-parietais esquerdas (Burgess & Gruzelier, 2000).

Ademais, tamén se reportou que a potencia da actividade alfa diminúe durante a codificación de palabras en memoria episódica no córtex prefrontal esquerdo (Hanslmayr et al., 2011; Long et al., 2014); e ao cambiar o foco da atención entre estímulos visuais e auditivos, de tal forma que a potencia de alfa é menor ao cambiar de modalidade sensorial dun ensaio a outro que entre ensaios da mesma modalidade sensorial (Foxe et al., 2014; Mansfield et al., 2012).

Este fenómeno obrigou a reinterpretar a concepción da actividade alfa soamente como un inhibidor de rexións irrelevantes. O feito de que a actividade alfa se reduza en función do incremento da carga en memoria de traballo suxire que, ademais da súa función inhibitoria, alfa podería ter unha implicación activa no mantemento da información en memoria de traballo.

1.4.1 A actividade alfa no mantemento en memoria de traballo

Respecto ao comportamento da actividade alfa durante o mantemento en memoria de traballo especificamente, replícanse os resultados aparentemente contraditorios existentes para o procesamento cognitivo en xeral.

Así, durante moitos anos, a visión tradicional desta actividade no mantemento da información en memoria de traballo foi a da súa función como inhibidor das áreas cerebrais non relevantes para a tarefa. Esta visión estivo baseada nos estudos nos que se atopaba o

aumento da potencia da actividade alfa durante o mantemento da información en memoria de traballo (Bonnefond & Jensen, 2012; Haegens et al., 2010; Jensen et al., 2002; Johnson et al., 2011; Klimesch, 1999; Obleser et al., 2012; Spitzer & Blankenburg, 2012; Tuladhar et al., 2007); así como nos estudos que amosaban que este aumento da actividade alfa relacionábase con maiores cargas en memoria de traballo (Jensen et al., 2002; Tuladhar et al., 2007) e coa expectativa de estímulos distractores (Bonnefond & Jensen, 2012). Todo isto levou ao consenso de que a actividade alfa tiña un rol de inhibición sensorial na memoria de traballo. Deste xeito, a través da inhibición das áreas cerebrais que procesarían estímulos sensoriais potencialmente distractores, a actividade alfa protexería as representacións almacenadas en memoria destes estímulos irrelevantes (para unha revisión ver Klimesch et al., 2007).

Non obstante, noutros estudos demostrouse que a potencia da actividade alfa non só se vía modulada nas rexións irrelevantes para o mantemento da información en memoria de traballo, senón que tamén cambiaba en rexións cerebrais consideradas relevantes para o mantemento da información, xeralmente diminuíndo a súa potencia. Nunha revisión recente na que se analizou a actividade oscilatoria durante o mantemento en memoria de traballo visoespacial nas distintas bandas de frecuencia; atopouse que o 60% dos estudos que analizaron a banda alfa reportaban un aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo, mentres que o 40% encontraron unha redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo (Pavlov et al., 2020).

Neste sentido, a redución da actividade alfa localizouse en diferentes áreas corticais dependendo do tipo de material a memorizar (Burgess & Gruzelier, 2000), por exemplo, a potencia de alfa diminuía en rexións occipitais durante o mantemento de información visoespacial na memoria de traballo (van Ede, 2018).

Na mesma liña, en estudos nos que se presentaban estímulos en distintas modalidades sensoriais, observouse que a potencia de alfa diminuía ante información sensorial relevante (i.e. a memorizar) en comparación coa información irrelevante (Spitzer & Blankenburg, 2012; van Ede et al., 2017). Así, cando se pedía aos participantes que memorizaran estímulos visuais fronte a estímulos auditivos ou táctiles, a potencia de alfa en áreas visuais atopábase diminuída soamente ao memorizar estímulos visuais (Spitzer & Blankenburg, 2012). Do mesmo xeito, durante o mantemento en memoria de traballo de información somatosensorial e visual, viuse que a actividade alfa diminuía en rexións somatosensoriais ao manter información somatosensorial, e en rexións visuais ao manter información visual (van Ede et al., 2017). Neste último estudo tamén se observou que, nas dúas modalidades sensoriais, a potencia de alfa diminuía en función da carga en memoria de traballo (van Ede et al., 2017). Esta redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo tamén se ten atopado en zonas parieto-occipitais durante o mantemento de estímulos visoespaciais (Erickson et al., 2017; Fukuda et al., 2015).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ao poñer en relación os estudos que reportan a diminución da actividade alfa ao incrementar a carga en memoria de traballo con aqueles nos que se observa o aumento da actividade alfa, pódese observar que esta actividade semella estar relacionada co mantemento da información en memoria de traballo, pois en tódolos casos se ve modulada neste proceso

pola carga en memoria de traballo. Non obstante, a dirección desta modulación parece depender da natureza dos estímulos a memorizar: nos estudos que analizaron a actividade alfa en localizacións posteriores e atoparon que aumentaba en función da carga en memoria de traballo, os estímulos a memorizar eran verbais (Jensen et al., 2002; Tuladhar et al., 2007); mentres que ao memorizar estímulos visuais, a potencia de alfa nas mesmas rexións diminuía (Erickson et al., 2017; Fukuda et al., 2015; Medendorp et al., 2007; van Ede et al., 2017).

Para estudar a actividade alfa, tamén se teñen empregado tarefas de emparellamento demorado lateralizadas, nas que os participantes teñen que xulgar se un estímulo proba é igual a un estímulo mostra pero coa particularidade de que se lles índica o lado da pantalla que teñen que memorizar (tal e como se describe en Vogel & Machizawa, 2004). Con estas tarefas observouse que, durante o período de mantemento, a actividade alfa era menor nas áreas visuais do hemisferio contralateral á localización dos estímulos a memorizar (é dicir, nas áreas corticais onde se procesarían os estímulos memorizados) respecto ás áreas visuais do hemisferio ipsilateral (Grimault et al., 2009; Lozano-Soldevilla et al., 2014; Sauseng et al., 2009).

Nestes estudos suxeriuse que este comportamento da actividade alfa podería ser complementario ao seu papel inhibitorio, posto que tamén se observou que a lateralización da actividade alfa era sensible ao número de estímulos irrelevantes (Sauseng et al., 2009); e que ademais podíase predicir o rendemento na tarefa a partir da potencia de alfa nas áreas visuais contralaterais aos estímulos memorizados, de tal xeito que a menor potencia de alfa predicía unha mellor execución na tarefa (Spitzer & Blankenburg, 2012; van Ede et al., 2017).

Todo o comentado ata agora apoia que a actividade alfa cumpriría, de maneira complementaria, un papel inhibidor da interferencia co seu aumento en áreas irrelevantes para a tarefa; e un papel activo no mantemento da información na memoria de traballo, como facilitador da comunicación neural, coa diminución da súa potencia en rexións corticais relevantes (ver revisións en Clayton et al., 2018; de Vries et al., 2020; van Ede, 2018).

En resumo, semella que a relación entre a actividade alfa e o mantemento da información en memoria de traballo é modulada tanto pola natureza dos estímulos a memorizar como pola rexión cortical que se estea estudando. Desta maneira, se unha rexión cerebral non se atopa involucrada no mantemento da información en memoria de traballo, a actividade alfa nela pode verse aumentada para suprimir a interferencia sensorial; do mesmo xeito, cando se require o mantemento de información detallada das representacións en memoria de traballo, as áreas que procesarían esa información poderían implicarse a través da diminución da actividade alfa (para unha revisión ver van Ede, 2018).

Así e todo, os achados descritos ata agora sobre o papel da actividade alfa no mantemento da información en memoria de traballo foron atopados en estudos con adultos mozos. Neste sentido os traballos sobre a actividade alfa na memoria de traballo en persoas maiores, tanto cognitivamente sans coma con DCL, son escasos.

USC DE COMPOSTELA

1.4.1.1 Alfa no mantemento en memoria de traballo no envellecemento san

O estudo da actividade alfa nos procesos cognitivos, especificamente no mantemento da información en memoria de traballo, ao longo do envellecemento cognitivamente san é moito mais escaso que en mozos. Destes estudos, a maioría foron feitos con tarefas de memoria de traballo lateralizadas, nas que aos participantes se lles indica en cada ensaio en que lado da pantalla estarán os estímulos que deben memorizar.

Nestas tarefas viuse que, comparados cos mozos, os maiores cognitivamente sans tiñan unha menor potencia da actividade alfa durante o mantemento en memoria de traballo no hemisferio contralateral aos estímulos memorizados, respecto á actividade alfa no hemisferio ipsilateral (Mok et al., 2016; Sander et al., 2012; Tran et al., 2016).

Ademais, nun estudo con tres condicións de carga en memoria de traballo, observouse que nos mozos a diferenza entre a actividade alfa contralateral aos estímulos memorizados e a ipsilateral so era significativa na condición de carga máis alta; mentres que os participantes maiores amosaban esa diferenza soamente na condición de carga intermedia (Sander et al., 2012). Isto interpretouse como que, coa idade, hai unha menor capacidade de inhibición a medida que aumentan as demandas cognitivas (Sander et al., 2012). De igual maneira, nun estudo cunha tarefa de emparellamento demorado lateralizada viuse que, durante o período de mantemento, nos maiores apenas había lateralización da actividade alfa: a potencia de alfa víase reducida bilateralmente respecto ao intervalo que antecedía ao estímulo mostra, mentres que nos mozos a potencia de alfa diminuía nas rexións contralaterais ao estímulo mostra (Leenders et al., 2018).

Non obstante, noutra tarefa de emparellamento demorado (non lateralizada) observouse un aumento da actividade alfa con cargas en memoria de traballo máis altas, tanto en mozos como en maiores. Neste traballo non se atoparon diferenzas entre grupos, mais viuse que a actividade alfa nos maiores se localizaba en rexións máis anteriores ca nos mozos (Pinal et al., 2015). De forma similar, nunha tarefa na que os participantes tiñan que memorizar a localización espacial dun estímulo respecto a un punto fixo, observouse unha diminución da potencia de alfa en mozos e maiores durante o período de mantemento respecto ao intervalo que antecedía ao estímulo mostra, pero non diferenzas entre ambos os dous grupos (Rondina et al., 2019).

Polo tanto, non está claro ata que punto os resultados atopados sobre o papel de alfa en mozos poden xeneralizarse a adultos maiores, incluso a aqueles con envellecemento cognitivamente san. Esta incerteza débese a que non está claro ata que punto os déficits en memoria de traballo asociados ao envellecemento san se reflicten na potencia e distribución da actividade alfa (Leenders et al., 2018). Unha limitación neste campo é a falta de estudos que investiguen en adultos maiores o comportamento da actividade alfa ante o aumento das demandas cognitivas, xunto coas rexións corticais implicadas.

Nesta liña, os **Estudos 1** e **2** da presente tese de doutoramento investigan os cambios na actividade alfa ante distintas cargas en memoria de traballo, xunto coa estimación das fontes neurais nas que se atopan ditos cambios. O **Estudo 1** céntrase en mozos de idade universitaria, mentres que o **Estudo 2** faino en persoas maiores con envellecemento san.

4.1.1.2 Alfa no mantemento en memoria de traballo no envellecemento con DCL

Respecto aos maiores con DCL, a literatura que estuda a relación entre a actividade alfa e o procesamento cognitivo é incluso máis escasa. Nunha revisión recente, Lejko et al. (2020) atoparon un total de 15 traballos publicados nos que se estudara a actividade alfa durante tarefas cognitivas en maiores con DCL e con envellecemento san; e destes 15 estudos, soamente 7 deles incluían tarefas de memoria de traballo.

En xeral, estes estudos atoparon unha actividade alfa máis atenuada en maiores con DCL en comparación cos maiores con envellecemento san durante tarefas de memoria de traballo. Por exemplo, comparados cos maiores cognitivamente sans, os maiores con DCLa tiñan menor actividade alfa evocada (i.e., sincronizada en fase cos estímulos a memorizar) durante a codificación en memoria de traballo nunha tarefa Stenberg (Fodor et al., 2018). Tamén durante a codificación, pero nunha tarefa de emparellamento demorado, os maiores con DCLa amosaron menor actividade alfa evocada ante os estímulos ignorados que os maiores sans (Deiber et al., 2011).

Neste sentido, un resultado interesante encontrouse durante unha tarefa de memoria de traballo *2-back*. Nesta tarefa móstranse unha serie de estímulos secuencialmente, e débese responder se o estímulo que se está a ver nese momento é igual ca o que se presentou fai 2 ensaios. Con esta tarefa observouse unha menor potencia da actividade alfa evocada nos maiores con DCLa que nos maiores sans, o cal relacionárono cun recrutamento ineficiente de áreas relevantes para a tarefa nos maiores con DCLa (Fraga et al., 2018).

O mantemento da información en memoria de traballo só se estudou en 3 traballos: en 2 destes estudos non se atoparon diferenzas significativas entre maiores sans e maiores con DCL (Fodor et al., 2018; van der Hiele et al., 2011). No terceiro atopouse que, en comparación aos maiores cognitivamente sans, os maiores con DCLa diminuían menos a súa actividade nas frecuencias máis lentas da banda alfa (i.e., 8 a 10 Hz) durante o mantemento en memoria de traballo dunha imaxe respecto á actividade alfa en repouso (van der Hiele, Vein, Kramer, et al., 2007).

Como se pode apreciar, a investigación sobre o papel da actividade alfa no mantemento da información en memoria de traballo é un dos puntos pendentes da investigación sobre o envellecemento, tanto cognitivamente san como con DCL. Existen moi poucos estudos, e entre os que hai, estes contan cunha gran diversidade de tarefas e de resultados. Isto dificulta a xeneralización dos resultados para poder acadar un maior coñecemento no rol que cumpre a actividade alfa na cognición, e na memoria de traballo en concreto, nestes grupos de poboación. Nesta liña, na presente tese de doutoramento, no **Estudo 3** analizarase a actividade alfa durante o mantemento de información visoespacial en memoria de traballo en maiores cognitivamente sans e con DCLa.

A escaseza de estudos con este tipo de poboación ven dada, en parte, polo feito de que nos traballos sobre envellecemento patolóxico adoita a estudarse a actividade espontánea adquirida en rexistros EEG en repouso.

1.5. A ACTIVIDADE OSCILATORIA ALFA EN REPOUSO NO ENVELLECEMENTO SAN E CON DETERIORO COGNITIVO

No EEG en estado de repouso, a actividade alfa en rexións posteriores é de especial interese para a investigación posto que é a actividade oscilatoria predominante neste estado (Chen et al., 2008). Ademais parece estar relacionada coa función cerebral saudable e coa activación cortical (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). De feito, un dos cambios principais na actividade alfa que se pode observar no EEG en estado de repouso é a súa diminución no envellecemento, que se fai máis acusada a medida que aumenta a deterioración cognitiva (para unha revisión ver Ishii et al., 2018; e tamén Jafari et al., 2020).

Como se mencionou anteriormente, a actividade alfa espontánea é o tipo de actividade oscilatoria máis estudada no envellecemento con DCL e demencia. Esta actividade obtense con rexistros EEG en estado de repouso, nos que os participantes non realizan ningunha tarefa cognitiva e teñen instrución de manter a mente "*en branco*". Isto constitúe unha gran vantaxe fronte ao estudo doutros tipos de actividade oscilatoria, xa que non se precisa que os participantes resolvan correctamente tarefas que lles requiririan un gran esforzo cognitivo.

Este tipo de rexistros pódense levar a cabo pedíndolle aos participantes que manteñan os ollos abertos ou pechados. Non obstante, como a potencia da actividade alfa en repouso diminúe ao ter os ollos abertos pola activación de redes corticais visoespaciais (Babiloni et al., 2010; Wan et al., 2019), polo xeral adoita a estudarse a actividade alfa en repouso cos ollos pechados (Babiloni et al., 2020). Por este motivo, nesta tese de doutoramento sempre que falemos da actividade oscilatoria en repouso referirémonos aos rexistros EEG en estado de repouso con ollos pechados (rsEEG).

No envellecemento obsérvase unha diminución gradual na potencia da actividade alfa a medida que se vai progresando dende o envellecemento san ao DCL (Babiloni et al., 2015; Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Cordone, Lopez, Soricelli, Ferri, Pascarelli, Nobili, Arnaldi, Famà, et al., 2017; Babiloni, Ferri, et al., 2021; Babiloni et al., 2011; Lizio et al., 2018; Michels et al., 2017; Musaeus et al., 2018). Esta perda na potencia da actividade alfa no DCL é especialmente acusada en rexións parieto-occipitais, aínda que tamén se ten observado noutras rexións cerebrais (Babiloni et al., 2013; Hsiao et al., 2013; Roh et al., 2011; Vecchio et al., 2014).

En estudos lonxitudinais tamén se ten visto que a diminución na potencia de alfa é maior naqueles participantes con DCL que logo progresan a EA, incluso dous anos antes da diagnose de EA (Gouw et al., 2017; Huang et al., 2000; Luckhaus et al., 2008; Poil et al., 2013). Ademais da redución da actividade alfa nos maiores con DCL que logo progresan a EA, esta actividade tamén tende a mudar cara rexións máis anteriores (Ishii et al., 2010; Osipova et al., 2006).

Os cambios na actividade alfa no rsEEG téñense asociado consistentemente con demencias dexenerativas, especialmente coa EA (Jeong, 2004). Así, a diminución da actividade alfa no rsEEG tense relacionado con biomarcadores específicos de deterioración cognitiva e demencia, tales como a atrofia da materia gris hipocampal (Babiloni et al., 2013; Babiloni et al., 2015;

Babiloni et al., 2009), maior carga de proteína beta-amiloide (Michels et al., 2017) e incluso a predisposición xenética á EA (Babiloni et al., 2006; Jelic et al., 1997).

Ademais, a redución da actividade alfa no rsEEG tamén se relaciona consistentemente coa función cognitiva global, medida con probas neuropsicolóxicas. Neste sentido, atopouse que unha menor actividade alfa no rsEEG relaciónase con peores puntuacións no *Minimental State Examination* (MMSE) e polo tanto cunha peor función cognitiva (Babiloni, Binetti, et al., 2006; Babiloni et al., 2013; Babiloni et al., 2015; Babiloni et al., 2014; Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Cordone, Lopez, Soricelli, Ferri, Pascarelli, Nobili, Arnaldi, Famà, et al., 2017; Babiloni et al., 2011; Lizio et al., 2018; Musaeus et al., 2018; Roh et al., 2011; Stam et al., 2006).

Todo isto levou a propoñer que a diminución na potencia de alfa no rsEEG sería unha característica propia do declive cognitivo (Lejko et al., 2020). Polo tanto, podería empregarse como un índice temperá para predicir a neurodexeneración que acompaña ao deterioro cognitivo e a súa posible progresión á EA (para unha revisión ver Babiloni, Arakaki, et al., 2021). Así e todo, aínda que nalgúns estudos se consegue unha boa clasificación entre maiores cognitivamente sans e doentes de EA (Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Cordone, Lopez, Soricelli, Ferri, Pascarelli, Nobili, Arnaldi, Aarsland, et al., 2017; Huang et al., 2000; Lizio et al., 2015); os resultados non son tan prometedores en maiores con DCL (Babiloni et al., 2014; Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Cordone, Lopez, Soricelli, Ferri, Pascarelli, Nobili, Arnaldi, Famà, et al., 2017; Babiloni et al., 2018; Lizio et al., 2018; Michels et al., 2017).

Unha limitación nos estudos sobre a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG no envellecemento, tanto san como con DCL, é que resulta difícil atopar un significado funcional á diminución da potencia de alfa durante o repouso. Pénsase que esta redución podería estar relacionada cunha disfunción colinérxica, xa que esta se ten descrito en demencias neurodexenerativas coma a EA ou o Párkinson (Hampel et al., 2018; Tata et al., 2014; Zanardi et al., 2002), así como en persoas con DCL que logo progresaron a EA (Haense et al., 2012; Herholz et al., 2005). Pero debido á escaseza de estudos sobre a actividade alfa durante o procesamento cognitivo no envellecemento, tanto san como con DCL, non está claro se existe unha relación funcional entre a diminución da potencia de alfa en repouso co declive cognitivo e o procesamento cognitivo destas persoas.

Recapitulando, coñécese que a actividade alfa durante o procesamento cognitivo cumpre un papel complexo, tanto inhibindo a comunicación neural en áreas cerebrais non relevantes como facilitándoa en rexións relevantes para o procesamento cognitivo levado a cabo. Así mesmo, tamén se sabe que o comportamento da actividade alfa sofre cambios co declive cognitivo, tanto o propio do envellecemento san como o do DCL.

Isto súmase ao feito de que os cambios na actividade alfa en repouso son un dos grandes índices da deterioración cognitiva, posto que esta actividade sofre unha marcada redución coa idade que se acrecenta cando o envellecemento é patolóxico (ver revisión en Jafari et al., 2020). Non obstante, apenas existe investigación sobre se estes cambios na actividade alfa en repouso no envellecemento san e con DCL, levan consigo cambios no comportamento da actividade

alfa nestas persoas durante o proceso cognitivo do mantemento da información en memoria de traballo.

Todo isto lévanos, inevitablemente, a preguntarnos sobre as implicacións a nivel funcional da redución da actividade alfa coa idade, tanto en repouso como na memoria de traballo; xa que sendo conscientes dos cambios da actividade alfa coa idade, non sería cauto extrapolar os resultados atopados en mozos a distintos grupos de idade.

A maiores, dado que o comportamento da actividade alfa durante a memoria de traballo tende a ser máis complexo que en estado de repouso, isto implica que existe unha falta de coñecemento sobre o comportamento da actividade alfa ante o aumento das demandas cognitivas na memoria de traballo durante o envellecemento.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. OBXECTIVOS XERAIS

O obxectivo desta tese de doutoramento foi o estudo do envellecemento cognitivamente saudable e con DCLa, a través da caracterización do ritmo EEG alfa en relación á demanda de recursos cognitivos na memoria de traballo.

Para acadar este obxectivo, nesta tese consideráronse 3 obxectivos principais, que dividen este traballo en 3 partes:

1. Dous estudos nos que o obxectivo foi analizar a actividade alfa e as súas fontes neurais, de maneira independente en adultos mozos e maiores cognitivamente sans, durante o mantemento da información en memoria de traballo ante diferentes niveis de carga en memoria de traballo (**Estudo 1** e **Estudo 2**).
2. Un terceiro estudo no que o obxectivo foi analizar a actividade alfa en maiores cognitivamente sans e maiores con DCLa durante o mantemento da información en memoria de traballo (**Estudo 3**).
3. Un cuarto estudo no que o obxectivo foi analizar a actividade alfa en estado de repouso en maiores cognitivamente sans e con DCLa; e poñela en relación co seu rendemento previo en tarefas de memoria, así como coas puntuacións obtidas en probas neuropsicolóxicas para medir a súa función cognitiva global (**Estudo 4**).

Para acadar estes obxectivos, en primeiro lugar no **Estudo 1** estudarase a densidade de corrente normalizada na banda de frecuencia alfa durante o mantemento en memoria de traballo visoespacial en mozos de idade universitaria. Neste estudo, empregarase unha tarefa de emparellamento demorado con 3 condicións de carga en memoria de traballo para analizar as diferenzas na actividade alfa e as súas fontes neurais entre os distintos niveis de carga en memoria de traballo. A continuación, no **Estudo 2** seguirase o mesmo procedemento cunha mostra de adultos maiores con envellecemento cognitivamente san, pero cunha tarefa de emparellamento demorado na que se adaptou a dificultade para estes participantes. Do mesmo xeito que no **Estudo 1**, analizaranse as diferenzas na actividade alfa e nas súas fontes neurais entre tres condicións de carga en memoria de traballo.

Con estes dous estudos búscase cumprir o primeiro obxectivo da tese e caracterizar o papel inhibitorio e/ou facilitador da comunicación neural que se atribúe á actividade alfa na literatura, de maneira independente en cada grupo de idade; así como determinar as fontes neurais nas que esta actividade alfa amosa cambios en función da carga en memoria de traballo en cada grupo de idade.

Para cumprir o segundo obxectivo desta tese de doutoramento, no Estudo 3 analizarase en maiores cognitivamente sans e maiores con DCLa a densidade de corrente normalizada na

banda alfa durante o período de mantemento da tarefa de emparellamento demorado adaptada aos maiores. Para isto estimaranse as fontes neurais da actividade alfa empregando rexións de interese. Con este estudo búscase afondar na posible relación entre a actividade alfa inducida e o declive cognitivo, pois a maior parte de estudos con maiores con DCLa estudan a actividade alfa en repouso (é dicir, a actividade alfa espontánea).

Por este motivo, no **Estudo 4** estudarase a densidade de corrente normalizada na banda alfa, rexistrada en estado de repouso cos ollos pechados, en maiores cognitivamente sans e con DCLa. Dado que na literatura atópanse diferenzas de maneira bastante consistente na actividade alfa entre estes dous grupos poboacionais, no **Estudo 4** ademais buscouse afondar na relación entre a actividade alfa en repouso e o declive cognitivo. Isto fíxose poñendo en relación a actividade alfa en repouso co rendemento dos participantes en dúas tarefas de memoria e coa súa función cognitiva global, empregando como índice desta última variable as puntuacións obtidas en tres probas neuropsicolóxicas.

As hipóteses e obxectivos específicos de cada un dos estudos pódense ler de maneira mais pormenorizada nas seccións correspondentes a cada estudo dentro do Capítulo 4 desta tese de doutoramento: "*Estudos Experimentais*".

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. METODOLOXÍA XERAL

No seguinte capítulo describirase a metodoloxía común aos catro estudos que conforman a presente tese de doutoramento.

En primeiro lugar describiranse as dúas mostras de participantes que colaboraron na realización dos estudos: unha mostra de mozos universitarios para o **Estudo 1**; e unha mostra de persoas maiores cognitivamente sas e diagnosticadas con DCLa nos **Estudos 2, 3** e **4**. Dentro deste apartado tamén se describirán os criterios empregados para a diagnose do DCLa.

Seguidamente describirase a tarefa de memoria de traballo que realizaron tódolos participantes; e por último as características de adquisición da actividade EEG.

As partes da metodoloxía específicas a cada estudo, tales como o procesamento do sinal EEG, as análises realizadas e as características da mostra final; serán descritas como parte da metodoloxía de cada estudo, no apartado correspondente do Capítulo 4 desta tese de doutoramento: "*Estudos Experimentais*".

3.1. MOSTRAS DE PARTICIPANTES

Nos catro estudos que conforman esta tese de doutoramento participaron dúas mostras de persoas adultas. Para o **Estudo 1** contouse cunha mostra de mozos universitarios; e nos **Estudos 2, 3** e **4** participou unha mostra de adultos maiores de 50 anos, que comprendía persoas con envellecemento cognitivamente san e persoas diagnosticadas con DCLa.

As características xerais destas dúas mostras de participantes, así como os criterios empregados para a diagnose dos participantes con DCLa describiranse a continuación. Pola súa parte, as características específicas dos grupos de participantes de cada estudo detallaranse no Capítulo 4 desta tese de doutoramento: "*Estudos Experimentais*", na sección correspondente da metodoloxía dos **Estudos 1, 2, 3** e **4.**

3.1.1 Mostra de participantes adultos mozos

Esta mostra participou no **Estudo 1**. Neste estudo rexistrouse a actividade EEG dun total de 32 participantes mozos, sans e estudantes da facultade de psicoloxía da Universidade de Santiago de Compostela (USC). Todos eles eran destros segundo o Inventario de Lateralidade de Edimburgo (Oldfield, 1971) e tiñan visión normal ou corrixida.

Ningún dos participantes reportou historia clínica de desordes psiquiátricos ou neurolóxicos, nin consumo recente de alcohol ou de drogas recreativas. Ademais, aos

participantes déuselles instrucións de absterse de tomar cafeína e outros estimulantes polo menos 30 minutos antes do rexistro do sinal EEG.

A tódolos participantes explicóuselles en que consistía a proba e proporcionóuselles un formulario de consentimento informado para que o asinaran antes da sesión experimental. O estudo foi aprobado polo comité autonómico de ética de investigación de Galicia (CAEIG, Galicia, España; código: 82017/498).

3.1.2 Mostra de participantes adultos maiores con envellecemento san e con DCL

Os participantes que foron seleccionados para os **Estudos 2, 3** e **4** formaban parte dunha mostra máis ampla recrutada pola USC como parte do estudo lonxitudinal *Compostela Aging Study* (CompAS). Estes participantes foron referidos polos seus centros de saúde da área sanitaria de Santiago de Compostela.

Todos os estudos foron aprobados polo Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (CAEIG, Galicia, España; código: 2017/498), en liña cos estándares éticos da Declaración de Helsinki de 1964 (Lynöe et al., 1991). Os participantes deron o seu consentimento informado para participar nas sesións experimentais e para o almacenamento dos seus datos para estudos posteriores.

Os criterios de exclusión para poder formar parte dos estudos foron os seguintes:

1. Ter unha diagnose de depresión ou outro trastorno psiquiátrico, de acordo cos criterios do DSM-5 .(American Psychiatric Association, 2013).
2. Ter unha diagnose dalgunha doenza neurolóxica, incluíndo posible EA ou algún outro tipo de demencia segundo os criterios do DSM-5 e o *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (Albert et al., 2011; American Psychiatric Association, 2013).
3. Ter historia médica de dano cerebral ou de cirurxía cerebral.
4. Estar en tratamento con quimioterapia.
5. Ter unha diagnose de diabetes tipo II.
6. Ter problemas sensoriais ou motores.
7. Consumir, abusar ou depender de sustancias que puideran afectar á realización correcta das tarefas (por exemplo, alcohol ou outras drogas).

3.1.2.1 Diagnose do DCL.

Todos os participantes pasaron por unha avaliación clínica, neurolóxica e neuropsicolóxica previas á sesión experimental. Estas avaliacións foron levadas a cabo respectivamente polos seus médicos de cabeceira, así como por neurólogos e neuropsicólogos especializados en envellecemento e demencia.

A diagnose de DCL levouse a cabo seguindo os criterios de Petersen (Albert et al., 2011; Petersen, 2004):

1. Evidencia dun cambio na cognición corroborado por un informante.
2. Evidencia dun peor rendemento, en un ou máis dominios cognitivos, do esperado para a idade e formación do participante. Este criterio considerouse cumprido cando un participante obtiña puntuacións nas probas que comprendían a avaliación neuropsicolóxica entre 1 e 2 desviacións estándar por debaixo da norma, segundo a idade e anos de escolarización formal (American Psychiatric Association, 2013).
3. Conservar a independencia nas habilidades instrumentais da vida diaria (Lawton & Brody, 1969).
4. Non cumprir os criterios diagnósticos para demencia do DSM-5 e da NINCDS-ADRDA (Albert et al., 2011; American Psychiatric Association, 2013).

Os participantes incluídos nesta tese de doutoramento, ademais, foron diagnosticados como DCLa, posto que a memoria se atopaba entre os dominios cognitivos afectados pola deterioración.

3.2 TAREFA DE MEMORIA DE TRABALLO

En tódolos estudos os participantes realizaron unha tarefa de emparellamento demorado de memoria de traballo visoespacial. Esta tarefa foi a mesma para as dúas mostras de participantes, a excepción dunha lixeira modificación no número de ensaios na mostra de participantes maiores para acomodar a dificultade da tarefa ás súas características. A partir deste punto, referirémonos á versión da tarefa que realizou a mostra de adultos mozos como tarefa de emparellamento demorado (ED) e á versión que realizou a mostra de adultos maiores, con e sen deterioro cognitivo, como tarefa de emparellamento demorado adaptada a maiores (EDM).

A tarefa consistiu nunha serie de ensaios divididos en tres bloques, cun intervalo de 90 segundos entre bloques. A tarefa ED tivo 120 ensaios, mentres que na tarefa EDM estes reducíronse a 103. En ambas as versións cada ensaio da tarefa comezaba cun son de aviso de 1.000 Hz de frecuencia e 150 ms de duración. Tras este son había un intervalo pre-estímulo cunha duración aleatoria entre 450 e 550 ms, tras o cal comezaba a "fase de codificación". Nesta fase aparecía un estímulo mostra que permanecía durante 1.750 ms en pantalla. Pasado este tempo, o estímulo mostra desaparecía e daba comezo o "período de mantemento", que tiña unha duración aleatoria entre 3.250 e 3.750 ms. Cando remataba o período de mantemento comezaba a "fase de recuperación", na que un estímulo proba aparecía en pantalla durante 1.750 ms. Por último, antes do comezo do seguinte ensaio había un intervalo sen estímulos cunha duración aleatoria entre 900 e 1.100 ms.

Os estímulos mostra e proba da tarefa consistiron en tres fichas de dominó cada un. Cada ficha era un rectángulo de 8 x 4 cm formado por 2 cadrados brancos. As fichas podían ter entre 3 e 4 puntos en total, distribuídos de xeito aleatorio nas esquinas de cada cadrado (é dicir, tiñan 8 posibles localizacións). Os puntos eran de cor negra e estaban situados a 0,5 cm do borde das fichas (ver figura 2).

Os participantes tiñan instrucións de memorizar o número de puntos e a súa localización dentro das fichas durante a fase de codificación. Tras o período de mantemento, na fase de recuperación debían contestar premendo coa man dereita o botón correspondente en función de se o estímulo proba era igual, ou non, ao estímulo mostra. Para isto os participantes tiñan dous botóns de resposta diante deles, un ao lado do outro. Co fin de evitar un posible nesgo de resposta, os botóns que debían premer contrabalanceáronse da seguinte maneira: a metade dos participantes debían premer o botón dereito co dedo medio para indicar que o estímulo proba era igual ao estímulo mostra, e o botón esquerdo co dedo índice para indicar que non eran iguais; pola contra, a metade restante dos participantes fixeron a tarefa premendo o botón esquerdo co dedo índice se xulgaban que os estímulos mostra e proba eran iguais, e o botón dereito co dedo medio se consideraban que non eran iguais.

Respecto ao número de ensaios "iguais" e "non iguais", o 50% dos ensaios precisaban da resposta "iguais", xa que o estímulo mostra e proba eran idénticos; mentres que o 50% restante precisaban da resposta "non iguais", xa que o estímulo mostra e proba non coincidían. Nos ensaios con resposta "non iguais" a diferenza entre os estímulos mostra e proba era a localización dun dos puntos nunha das fichas. A presentación dos estímulos foi semi-aleatoria, de tal xeito que non se presentaron máis de tres ensaios seguidos con resposta "iguais" ou "non iguais".

Para manipular a carga en memoria de traballo modificouse o número de fichas con puntos. Deste xeito creáronse tres condicións de carga en memoria de traballo: unha condición de carga baixa en memoria de traballo (CB), unha condición de carga media (CM) e unha condición de carga alta (CA). O número de fichas con puntos distribuíuse da seguinte maneira: na condición CB as dúas fichas laterais estaban en branco e soamente había puntos a memorizar na ficha do medio; na condición CM as dúas fichas laterais tiñan puntos a memorizar e a ficha do medio estaba en branco; por último, na condición CA as 3 fichas tiñan puntos a memorizar (ver figura 2). Durante a tarefa os ensaios para cada condición de carga en memoria de traballo presentáronse de maneira aleatoria.

A diferenza de ensaios entre as versións ED e EDM da tarefa debeuse á redución dos ensaios nas condicións CM e CA na tarefa EDM, co obxectivo de adaptar a dificultade da tarefa aos participantes maiores. Para isto, na versión EDM seleccionáronse aqueles ensaios das condicións CM e CA que foran respondidos correctamente, polo menos por un 60% dos participantes mozos. Desta forma reduciuse a duración da tarefa e, polo tanto, a fatiga dos participantes maiores. Así mesmo, con isto controlouse a posible frustración dos participantes ao sentir a tarefa como excesivamente complexa, aumentando así a súa motivación para esforzarse en resolvela.

Deste xeito a versión ED da tarefa contou con 30 ensaios na condición CB, 40 ensaios na CM e 50 ensaios na CA. Pola súa parte, na versión EDM o número de ensaios foi de 30 ensaios na condición CB, 36 ensaios na CM e 37 ensaios na CA. As condicións con maior carga de memoria tiveron máis ensaios en ambas as versións xa que só se ían a analizar as épocas de EEG ás que se respondera correctamente, polo que nesas condicións axustouse o número de ensaios contando cun posible maior número de erros.

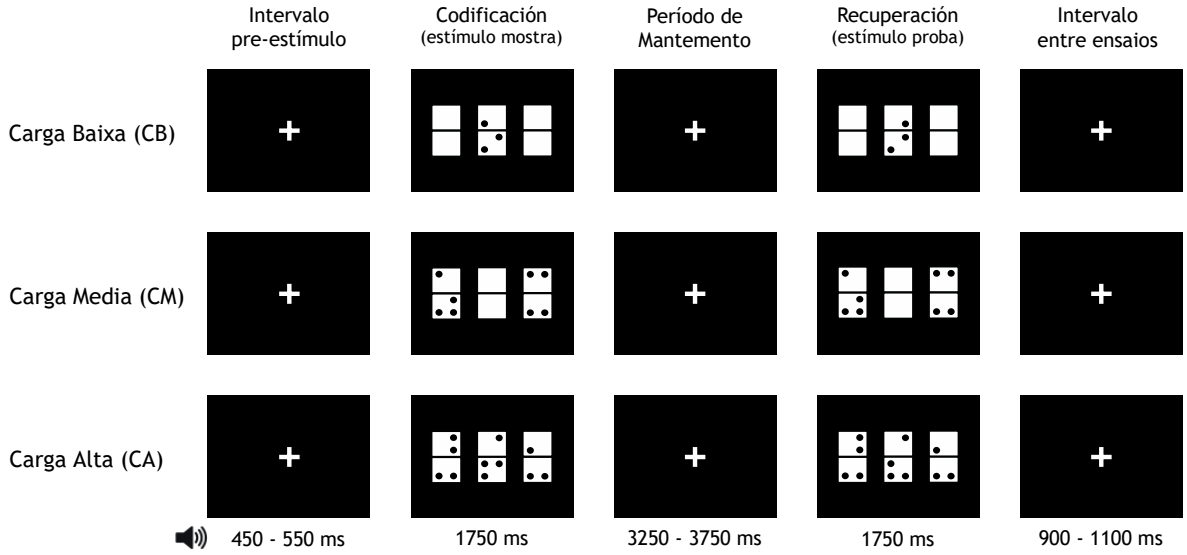


Figura 2. Tarefa de emparellamento demorado empregada no estudo

3.3. REXISTRO DO SINAL EEG

A adquisición da actividade EEG tivo lugar dentro dunha cámara de *Faraday* coa luz e sons atenuados. Dentro desta cámara, os participantes estaban sentados nunha cadeira cómoda a 1 metro de distancia do monitor onde se lles presentaría a tarefa. Os participantes só acudiron a unha sesión experimental para o rexistro da súa actividade EEG.

O rexistro da actividade EEG nos **Estudos 1, 2,** e **3** levouse a cabo mentres os participantes estaban realizando a tarefa ED ou EDM de memoria de traballo. No **Estudo 4,** o rexistro da actividade EEG realizouse mentres os participantes estaban en estado de repouso cos ollos pechados durante 3 minutos. Este rexistro tivo lugar ao final da sesión experimental, despois de que os participantes realizaran dúas tarefas de memoria, unha das cales era a tarefa EDM.

En ambos os tipos de rexistro, a actividade EEG foi rexistrada entre 0,001 e 100 Hz, cun filtro "*notch"* a 50 Hz e cunha taxa de mostraxe de 500 Hz. Para a adquisición empregáronse 60 eléctrodos activos de *Ag-AgCl,* colocados nun gorro elástico sobre o coiro cabeludo, seguindo as posicións do sistema internacional 10-10; co eléctrodo de referencia na punta do nariz e o eléctrodo de terra na localización Fp1. Ademais, para controlar os posibles pestanexos e movementos oculares, rexistrouse o electrooculograma vertical (EOG-V) e horizontal (EOG-H) con 4 eléctrodos colocados da seguinte maneira: 2 eléctrodos situados enriba e embaixo do ollo dereito (EOG-V) e 2 eléctrodos nos cantos dos ollos (EOG-H). Durante todo o rexistro do EEG as impedancias mantivéronse por debaixo dos 10 kΩ.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. ESTUDOS EXPERIMENTAIS

4.1 ESTUDO 1

4.1.1 Obxectivos e hipóteses

O obxectivo principal deste estudo foi un primeiro achegamento ao comportamento da actividade alfa e as súas fontes neurais ante diferentes niveis de demanda cognitiva, durante o mantemento da información en memoria de traballo.

Este estudo levouse a cabo ca mostra de mozos universitarios co obxecto de ter unha primeira visión do comportamento da actividade alfa e a súa topografía ante a tarefa ED que, ademais, puidera ser contrastada coa literatura existente sobre a actividade alfa no mantemento da memoria de traballo e, así, ter maior seguridade nos resultados dos seguintes estudos coa mostra de persoas maiores, posto que a literatura é máis escasa para este segmento da poboación.

Tendo en consideración o dobre papel que xoga alfa como inhibidor de áreas irrelevantes e como facilitador do procesamento nas áreas relevantes, as nosas hipóteses son.

1. Naquelas fontes neurais localizadas en rexións irrelevantes para a tarefa, espérase encontrar un aumento da densidade de corrente de alfa co aumento da carga en memoria de traballo.
2. Naquelas fontes neurais localizadas en rexións relevantes para a tarefa, espérase observar unha redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo.

Para probar estas hipóteses os participantes realizaron a tarefa ED mentres se lles rexistraba a actividade EEG. Cos datos procesados do rexistro EEG computouse a densidade de corrente na banda de frecuencia alfa, empregando o seu rango tradicional: de 8 a 12 Hz. Seguidamente, estimáronse as fontes neurais desta actividade para, posteriormente, calcular a diferenza de densidade de corrente de alfa nas fontes neurais entre as tres condicións de carga de memoria de traballo da tarefa ED.

4.1.2 Metodoloxía

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1.2.1 Participantes

Neste estudo participou a mostra de mozos descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (Sección 3.1.1, páxinas 26 a 27) .

O grupo final foi de 25 participantes, xa que 7 deles tiveron que ser descartados debido a teren demasiados artefactos no trazado continuo do EEG (ver a Sección 4.1.2.3 deste capítulo, para máis detalles).

Na táboa 4 pódese ver a información de idade e a distribución de xénero do grupo final.

Táboa 4. Media (± Desviación Típica) da idade e distribución do xénero do grupo final.

n	25
Idade	21,1 (± 2,7)
Xénero (F:M)	13:12

4.1.2.2 Datos condutuais

A tarefa que realizaron os participantes foi a tarefa ED descrita no Capítulo 3: "*Metodoloxía Xeral*" (Sección 3.2, páxinas 28 a 30). Os datos condutuais recollidos para cada condición de carga en memoria de traballo da tarefa foron: a porcentaxe de respostas correctas (tanto a ensaios con resposta "iguais" como con resposta "non iguais") e o tempo de reacción para as respostas correctas. O tempo de reacción mediuse dende a presentación do estímulo proba ata que o participante premese o botón de resposta.

4.1.2.3 Procesamento do sinal EEG

O procesamento do sinal EEG foi levado a cabo no programa *Brain Vision Analyzer 2.1* (BVA).

En primeiro lugar, os trazados continuos da actividade EEG dos 32 participantes iniciais foron inspeccionados visualmente coa ferramenta integrada en BVA "*Raw Data Inspection*". Isto fíxose para filtrar aqueles rexistros que, pola súa cantidade de artefactos, non reunisen os criterios de calidade suficiente para proseguir coa súa análise. Desta forma, co fin de detectar seccións de pouca calidade en tódalas canles do trazado continuo do EEG empregáronse os seguintes parámetros en "*Raw Data Inspection*":

- Diferenzas de voltaxe maiores de 200 µV entre o punto de voltaxe máis negativo e o punto de voltaxe máis positivo en intervalos de 200 ms.
- Cambios de voltaxe maiores de 50 µV entre dous puntos temporais consecutivos.
- Diferenzas de amplitude iguais ou menores a 0,5 µV en períodos de 100 ms ou máis, co fin de detectar unha posible perda do sinal.

USC DE COMPOSTELA

Con este procedemento, o programa BVA sinala como un segmento de mala calidade aquel que cumpra algunha destas condicións, xunto aos 200 ms previos e posteriores ao artefacto.

Aqueles rexistros que tiveran segmentos de mala calidade en 6 ou máis canles (é dicir, no 10% ou máis do número total de canles), e cunha duración acumulada superior ao 20% da

duración total do rexistro continuo foron descartados do estudo. Isto levou á eliminación dos rexistros de 7 participantes da análise.

Para os datos dos 25 participantes restantes mudouse a taxa de mostraxe de 500 a 512 Hz, co obxectivo de optimizar os datos para a estimación de fontes neurais. Seguidamente, aplicouse un filtro *Butterworth* de paso de banda entre 0,5 e 80 Hz e corrixíronse os artefactos oculares empregando a análise de compoñentes independentes (ACI) incorporada en BVA, rexeitando soamente aqueles compoñentes compatibles con movementos oculares.

O trazado EEG foi segmentado en épocas de 5.500 ms dende a aparición do estímulo mostra, comprendendo así a fase de codificación máis o período de mantemento da tarefa ED. Soamente se analizaron as épocas dos ensaios nos que a resposta fora correcta. Tras este segmentado aplicouse un proceso de rexeitamento de artefactos semiautomático, co cal se eliminaron épocas que contiveran puntos temporais que excederan unha voltaxe de ± 125 μV. Posteriormente, agrupáronse as épocas restantes de cada participante segundo a condición de carga en memoria de traballo (CB, CM, ou CA). A media de épocas en cada condición foi de 27,64 ± 2,14 na condición CB; 32,44 ± 3,20 na condición CM; e 32,84 ± 4,38 na condición CA.

4.1.2.4 Análises de densidade de corrente e estimación de fontes neurais

As épocas orixinais de 5.500 ms de duración acurtáronse a 2.000 ms, eliminando os primeiros e últimos 1.750 ms para incluír soamente o período de mantemento.

Para a estimación de fontes neurais e a análise da actividade oscilatoria empregouse o *software* sLORETA (*standarized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*) (Pascual-Marqui, 2002).

Este programa resolve o problema inverso mediante unha solución discreta, lineal, de distribución tridimensional e con minimización dos pesos normalizados atribuídos aos *vóxeles* da materia gris cortical. Así, neste *software,* os pesos utilizados para o cálculo da solución inversa outorgan ás imaxes de tomografía producidas a propiedade de ter unha localización exacta das fontes de actividade neural. A pesar de xerar imaxes de densidade de corrente con localizacións exactas, estas imaxes teñen unha baixa resolución espacial (i.e., fontes neurais veciñas presentarán altas correlacións).

Polo tanto sLORETA, e versións posteriores do programa como eLORETA, calculan as solucións inversas identificando as densidades de corrente nunha distribución tridimensional de *vóxeles* representando a materia gris cortical que produza o maior "suavizado" (i.e., menor diferenza) entre *vóxeles* contiguos e que permitan explicar os potenciais observados na superficie do coiro cabeludo (Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994). Todas as versións do *software* LORETA realizan estes cálculos empregando un modelo de cabeza realista (Fuchs et al., 2002) baseado no modelo MNI152 do *Montreal Neurological Institute* (Mazziotta et al., 2001).

Para calcular as matrices de espectro-cruzado empregáronse os valores de voltaxe media en cada condición de carga para cada frecuencia e par de eléctrodos. Estes valores promediáronse para tódalas épocas de cada condición de carga en memoria de traballo por

separado; co que se obtiveron tres matrices de espectro-cruzado completas para cada participante (i.e., unha para cada condición de carga en memoria de traballo: CB, CM e CA). Estas matrices introducíronse no algoritmo de sLORETA para calcular a densidade de corrente estimada en fontes neurais para 6.239 *vóxeles* de 5 x 5 mm que representan a materia gris cortical e o hipocampo, e que están rexistrados como localizacións no atlas cerebral de *Talairach* (Pascual-Marqui, 2002).

Para as análises estatísticas, empregáronse as estimacións de densidade de corrente nas fontes neurais no rango de frecuencia de 8 a 12 Hz na banda alfa. Os datos de densidade de corrente estimada para a actividade alfa foron transformados logaritmicamente.

4.1.2.5 Análises estatísticas

Para comprobar os efectos da carga en memoria de traballo nas variables condutuais da tarefa empregouse o *software* comercial SPSS (versión 25). Con este programa realizouse un ANOVA de medidas repetidas co factor intra-participantes **Carga en Memoria de Traballo** con tres niveis (CA, CM, CB). Utilizouse a corrección de Greenhouse-Geisser sempre que non se cumprira o suposto de esfericidade e, ademais, empregouse a corrección de Bonferroni para as comparacións *post hoc*.

Para avaliar as diferenzas na densidade de corrente media entre cada par de condicións de carga de memoria empregouse o paquete estatístico integrado no programa sLORETA. Para isto fixéronse as seguintes comparacións na banda de frecuencia alfa (de 8 a 12 Hz): CA vs. CB, CA vs. CM, e CM vs. CB.

As comparacións leváronse a cabo empregando o *mapping* estatístico non paramétrico (SnPM) tal e como está implementado en sLORETA. Esta técnica foi aplicada aos datos de densidade de corrente de alfa transformados logarítmicamente. Para realizar estas análises independentes os datos de cada participante foron asignados de forma aleatoria a unha das condicións na comparación. Con estes datos aleatorizados realizouse unha proba *t* para mostras relacionadas para cada un dos 6.239 *vóxeles* de materia gris cortical. Os dous valores extremos (i.e., positivo e negativo) entre os 6.239 estatísticos *t* foron almacenados para construír unha distribución de estatísticos *t* extremos repetindo este proceso 5.000 veces. Finalmente, realizouse unha proba *t* para mostras relacionadas cos datos dos participantes sen aleatorizar: asignados á condición de carga en memoria de traballo real.

Para avaliar a súa significación estatística, o estatístico *t* obtido cos datos sen aleatorizar comparouse ca distribución de estatísticos *t* extremos recollidos nas 5.000 aleatorizacións. Así, o estatístico *t* obtido cos datos sen aleatorizar foi considerado estatisticamente significativo se era superior ou inferior ao 95% dos valores da distribución de estatísticos *t* extremos; establecendo, polo tanto, un limiar alfa de $p < 0,05$. Este procedemento permite corrixir para comparacións múltiples ao establecer a significación do valor *t* observado, e non require asumir unha distribución normal (para máis detalles ver Nichols & Holmes, 2002).

4.1.3 Resultados

4.1.3.1 Resultados condutuais

Na táboa 5 pódense atopar as medias e desviacións típicas (DT) dos datos condutuais recollidos nas tres condicións de carga en memoria de traballo.

Atopouse que a carga en memoria de traballo empeora significativamente a execución na tarefa ED, tanto na porcentaxe de acertos: $F(2,48) = 134,0$; $p < 0,001$; como no tempo de reacción: $F(1,5, 36,3) = 139,8$; $p < 0,001$.

Neste sentido, o tempo de reacción dos participantes foi significativamente maior na condición CA que nas condicións CM ($p < 0,001$) e CB ($p < 0,001$). Da mesma maneira, tamén foi significativamente maior na condición CM respecto á CB ($p < 0,001$).

En relación á porcentaxe de acertos, esta diminuíu significativamente ao aumentar a carga de memoria de traballo. Así, na condición CA os participantes tiveron unha porcentaxe significativamente menor de acertos que nas condicións CM ($p < 0,001$) e CB ($p < 0,001$). Da mesma maneira, na condición CM tamén se observou unha porcentaxe significativamente menor de acertos ao comparala coa condición CB ($p < 0,001$).

Táboa 5. Media (± DT) das variables condutuais na tarefa ED.

	Carga Baixa	Carga Media	Carga Alta
Acertos (%)	95,1 (± 5,5)	84,1 (± 8,8)	67,0 (± 9,0)
Tempo de reacción en acertos (ms)	709,4 (± 130,2)	980,7 (± 210,2)	1115,6 (± 234,5)

4.1.3.2 Densidade de corrente en alfa

En relación ás comparacións entre condicións de carga en memoria de traballo na banda de frecuencia alfa: para o contraste entre as condicións CA e CB atopouse unha densidade de corrente significativamente maior na condición CA en relación á condición CB nun *vóxel* do xiro frontal medio esquerdo (ver táboa 6 e figura 3).

Na comparación entre as condicións CA e CM encontrouse maior actividade alfa na condición CA en relación á condición CM. Ademais, esta diferenza significativa de actividade atopouse lateralizada ao hemisferio esquerdo e localizada sobre todo en *vóxeles* de rexións frontais; aínda que cunha distribución topográfica mais ampla que no caso da diferenza entre CA e CB (ver táboa 6 e figura 4).

Por último, non se atoparon diferenzas significativas en ningún *vóxel* ao comparar a actividade alfa entre as condicións CM e CB (ver táboa 6).



Figura 3. Rexións cerebrais que amosan diferenzas significativas nas análises de densidade de corrente na comparación entre as condicións CA e CB na banda de frecuencia alfa. En cores quentes aparecen coloreadas as rexións nas que se atopa maior actividade alfa na condición CA que na CB.

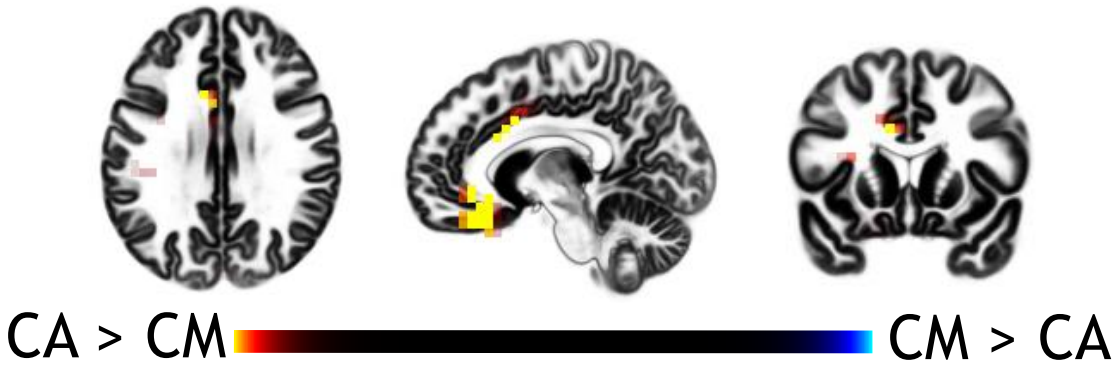


Figura 4. Rexións cerebrais que amosan diferenzas significativas nas análises de densidade de corrente na comparación entre as condicións CA e CM na banda de frecuencia alfa. En cores quentes aparecen coloreadas as rexións nas que se atopa maior actividade alfa na condición CA que na CM.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Táboa 6. Resumo con tódalas comparacións significativas entre condicións de carga de memoria na banda de frecuencia alfa e o valor *p* máis baixo atopado para cada comparación. Apórtase tamén información do *vóxel* de cada rexión con máis significación, a súa localización en coordenadas MNI e a área de Brodmann na que se atopa.

Dirección da actividade	AB	X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	Rexión	*t*	Valor *p* mais baixo
Media > Baixa	Non significativo						
Alta > Media	24	-10	15	30	Xiro cingulado esquerdo	4,65	0,002
	11	-10	30	-20	Xiro recto esquerdo	4,61	
	25	-10	30	-15	Xiro frontal medial esquerdo	4,61	
	32	-10	35	-10	Cingulado anterior esquerdo	4,56	
	11	-15	35	-20	Xiro frontal inferior esquerdo	4,42	
	11	-10	25	-15	Xiro subcaloso esquerdo	4,31	
	47	-15	30	-30	Xiro orbital esquerdo	4,25	
	13	-35	0	20	Insula esquerda	4,23	
	11	-20	40	-20	Xiro frontal superior esquerdo	4,05	
	11	-20	40	-15	Xiro frontal medio esquerdo	4,02	
	40	-50	-40	40	Lobo parietal inferior esquerdo	3,84	
	41	-45	-35	15	Xiro temporal superior esquerdo	3,79	
	2	-40	-30	30	Xiro poscentral esquerdo	3,69	
	41	-45	-30	10	Xiro temporal transverso esquerdo	3,61	
	6	-35	0	30	Xiro precentral esquerdo	3,59	
	18	5	-85	20	Cuneus liña media	3,49	
	22	-50	-35	5	Xiro temporal medio esquerdo	3,46	
Alta > Baixa	11	-35	40	-35	Xiro frontal medio esquerdo	3,44	0,053

4.1.4 Discusión de resultados

Neste estudo o noso obxectivo era caracterizar a actividade alfa ante diferentes niveis de demandas cognitivas durante o mantemento da información en memoria de traballo nunha mostra de mozos universitarios. Para isto comparouse a actividade alfa entre as tres condicións de carga en memoria de traballo da tarefa ED e estimáronse as posibles fontes neurais nas que se localizarían as diferenzas na actividade alfa.

En primeiro lugar, comprobouse que a carga en memoria de traballo fora manipulada con éxito, e que polo tanto as demandas cognitivas da tarefa aumentaran co aumento da carga en memoria de traballo. Neste sentido atopamos que, efectivamente, a execución na tarefa dos participantes viuse modulada pola carga en memoria de traballo. Desta maneira, observouse tanto a redución da porcentaxe de acertos como o aumento do tempo de reacción ante o incremento da carga en memoria de traballo; é dicir, a execución na tarefa sufriu co aumento das demandas cognitivas.

O empeoramento do rendemento na tarefa co aumento da carga en memoria de traballo é un resultado esperable, xa que se trata dun feito observado de maneira consistente na literatura

con tarefas similares á empregada neste estudo (Alvarez & Cavanagh, 2004; Pinal et al., 2015; Vogel et al., 2001).

En segundo lugar, sabendo que a carga de memoria foi manipulada con éxito, procedeuse a comparar a densidade de corrente[1] na banda de frecuencia alfa nas fontes neurais estimadas en sLORETA entre as tres condicións de carga en memoria de traballo da tarefa ED.

Nesta análise observáronse diferenzas na actividade alfa entre as condicións de carga en memoria de traballo alta e baixa; así como entre as condicións de carga en memoria de traballo alta e media. Neste sentido, a maior parte das diferenzas na actividade alfa observáronse nesta última comparación. Pola contra, non se atoparon diferenzas entre as condicións de carga en memoria de traballo baixa e media. En tódalas comparacións significativas encontrouse maior actividade alfa na condición de carga en memoria de traballo alta que nas restantes condicións.

En relación ás fontes neurais nas que a actividade alfa aumentou coa carga en memoria de traballo, observouse unha distribución ampla que involucraba rexións frontais, temporais e parieto-occipitais. De maneira salientable, o aumento da actividade alfa estivo localizado ao hemisferio esquerdo en tódalas rexións; coa excepción do cuneus, no que se atopou preto da liña media. Dada a baixa resolución temporal do método empregado non é posible precisar máis a lateralización desta fonte.

A lateralización da actividade alfa no hemisferio esquerdo é destacable posto que as rexións frontais, temporais e parietais esquerdas, xeralmente, téñense asociado ao procesamento da linguaxe e, no contexto da memoria de traballo, ao procesamento de estímulos verbais. Na tarefa ED os participantes debían manter na memoria a localización dos puntos das fichas de dominó, o que implicaría o procesamento de información espacial non verbal. Neste sentido os resultados obtidos están na liña da chamada "hipótese da inhibición" (Klimesch et al., 2007).

Na literatura, o aumento da actividade na frecuencia alfa tense asociado á inhibición de rexións cerebrais irrelevantes para o rendemento nunha tarefa. Esta inhibición tería o fin de protexer a información memorizada da interferencia e permitir redirixir recursos de procesamento cara rexións corticais relevantes para o procesamento dos estímulos almacenados na memoria de traballo (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Klimesch et al., 2007). Os resultados obtidos neste estudo estarían en liña coa literatura previa na que se ten observado o aumento da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo, aínda que nestes traballos o incremento da actividade alfa xeralmente atopouse en rexións posteriores (ver revisións en Clayton et al., 2015; Jensen & Mazaheri, 2010)

Así, un resultado común é o aumento da actividade alfa en áreas posteriores, especialmente áreas parietais, durante o mantemento de información non verbal en memoria de traballo (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012). No presente estudo atopamos maior actividade alfa na condición de carga alta en memoria de traballo, respecto á condición de carga media, no lobo parietal inferior e no xiro poscentral esquerdos, o cal está en liña cos resultados dos

[1] densidade de corrente: potencia -μV^2- / unidade de distancia -cm^2-

traballos mencionados anteriormente. Ademais destas rexións corticais, no presente estudo tamén se observou o aumento da actividade alfa no xiro temporal medio esquerdo. Todo isto dá apoio á hipótese de que a actividade alfa estaría actuando coma un inhibidor destas rexións corticais na condición de maior dificultade, posto que o lobo parietal inferior e o xiro temporal medio, especificamente as áreas de Brodmann (AB) 40 e 22, forman parte da área de Wernicke no hemisferio dominante (que neste estudo sería o esquerdo ao ser tódolos participantes destros). Estas rexións estarían involucradas en procesos de comprensión da linguaxe (Binder, 2015; Buchsbaum & D'Esposito, 2008), co que a súa inhibición pola actividade alfa permitiría dirixir recursos de procesamento cara outras rexións implicadas no procesamento dos estímulos visoespaciais almacenados na memoria de traballo.

O aumento da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo nas rexións frontais poderíase interpretar nesta mesma liña. As rexións frontais nas que se atopou maior actividade alfa na condición de carga alta de traballo, respecto ás condicións de carga baixa e media, son rexións ventrais do córtex prefrontal; concretamente as AB 11 e 47. En relación á memoria de traballo, varias meta-análises demostraron que o córtex prefrontal posúe unha especificidade rexional na súa implicación nesta función cognitiva; de tal maneira que o córtex prefrontal esquerdo, especialmente nas rexións ventrais, estaría máis involucrado na memoria de traballo verbal (Eriksson et al., 2015; Nee et al., 2013). Isto está en liña cos nosos resultados, nos que esta rexión cortical é a que mostra maior actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo, o que suporía a súa inhibición. Ademais, na meta-análise de Nee et al. (2013) vese que o córtex prefrontal non parece ter especificidade para diferentes tarefas executivas como a resistencia a interferencia, a actualización da información, ou a reorientación da atención. Neste sentido, a inhibición da parte ventral, máis específica para a memoria de traballo verbal, non comportaría necesariamente a inhibición do control executivo.

Outras rexións corticais nas que se atopou maior actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo foi en áreas que pertencen ao córtex prefrontal paralímbico, como a AB 25 e a rexión anterior do xiro cingular (AB 32 e 24), que se teñen relacionado coa avaliación emocional (Raichle, 2015; Strotzer, 2009). Neste mesmo sentido poderíase interpretar o aumento da actividade alfa na ínsula esquerda na condición de maior carga en memoria de traballo, ao tratarse dunha rexión implicada no procesamento emocional (Singer et al., 2009; Uddin et al., 2017).

Respecto ao xiro cingular anterior, aínda que tamén se asocia á memoria de traballo, o seu papel parece ser o dun regulador do control cognitivo; pois tense observado a activación desta rexión en tarefas nas que se require principalmente de control cognitivo, como a tarefa Stroop (MacDonald et al., 2000), e a súa disfunción semella ser unha das principais características asociadas ao trastorno de déficit de atención e hiperactividade (para unha revisión ver Vogt, 2019). Non obstante, malia que o control cognitivo está ligado á memoria de traballo, nunha revisión recente sobre tarefas de emparellamento demorado non se atopou que o xiro cingular anterior estivera ligado á boa execución nestas tarefas (Daniel et al., 2016). Polo tanto, puidera ser que para a realización da tarefa ED neste estudo non fora necesario o grao de regulación do control cognitivo que aporta esta rexión, dado que só se requiría o mantemento da información

en memoria de traballo e non a súa manipulación. O xiro cingular anterior adoita activarse co maior esforzo cognitivo cando hai un conflito ou interferencia, polo que é plausible que se atope inhibido ante unha maior demanda de recursos cognitivos para que poidan ser redirixidos a outras rexións corticais.

A maior actividade alfa na condición de carga alta en memoria de traballo no xiro poscentral (AB 2) da apoio ao outro argumento central da hipótese da inhibición: a protección dos estímulos almacenados da posible interferencia de estímulos externos. O xiro poscentral trátase dunha rexión sensorial asociada á percepción somatosensorial (Iwamura et al., 2002); polo que a inhibición desta rexión poderíase interpretar dentro deste marco teórico como a inhibición do procesamento somatosensorial, co fin de protexer aos estímulos visuais almacenados na memoria de traballo de posibles interferencias sensoriais. Neste mesmo sentido tamén se atoparía a maior actividade alfa coa carga en memoria de traballo nos xiros temporais superior e transverso (AB 41), xa que forman parte do córtex auditivo primario e, da mesma maneira que o córtex somatosensorial, trataríase dunha rexión irrelevante para a tarefa; polo tanto, a maior actividade alfa nesta rexión temporal na condición de carga alta en memoria de traballo tería tamén unha función inhibitoria para evitar interferencias.

Por último, o aumento da actividade alfa co aumento da dificultade no cuneus tamén está en liña con esta hipótese. Aínda que nun primeiro momento podería parecer contraditorio, ao tratarse dun área visual, as rexións occipitais nas que se observou o aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo correspóndense coas AB 18 e 19 no córtex visual secundario; asociadas coa vía ventral de procesamento ao estaren relacionadas co recoñecemento de cores, obxectos e caras (Ungerleider & Haxby, 1994). Polo tanto, dado que a nosa tarefa era de memoria de traballo visoespacial, e que a diferenza entre os estímulos mostra e proba non-iguais era a localización dun dos puntos nunha soa das fichas de dominó, poderíamos esperar que houbese unha maior implicación da corrente dorsal de procesamento que da ventral. Así, a inhibición co aumento da carga en memoria de traballo de rexións asociadas á vía ventral e ao procesamento de obxectos estaría en liña co esperado segundo o que sabemos sobre o carácter de alfa como inhibidor. Neste mesmo sentido, atoparíase o aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo na área motora suplementaria (AB 6), que se trata dunha rexión cortical relacionada coa preparación do movemento.

En conclusión, neste estudo acadamos o noso obxectivo principal: caracterizar as fontes neurais e o comportamento da actividade alfa ante o aumento das demandas cognitivas durante o mantemento da información en memoria de traballo. Atopamos que, acorde coa literatura previa, a actividade alfa en mozos aumenta co incremento das demandas cognitivas en rexións corticais que poderían interferir co mantemento activo da información visoespacial na memoria de traballo. Isto concorda coa hipótese da inhibición, segundo a cal o aumento da actividade alfa implica a inhibición de rexións non relevantes para a tarefa, co fin de facilitar o procesamento nas rexións axeitadas e protexer a información que se está mantendo en memoria de traballo de posibles estímulos distractores externos, o que explicaría a inhibición de rexións corticais relacionadas co procesamento sensorial, lingüístico, emocional e incluso motor.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

4.2 ESTUDO 2

4.2.1 Obxectivos e hipóteses

O obxectivo deste estudo foi caracterizar a actividade na banda de frecuencia alfa e as súas fontes neurais, durante o mantemento da información en memoria de traballo, ante o aumento das demandas cognitivas en persoas maiores con envellecemento san (reflectido polo aumento da carga en memoria de traballo).

Este estudo parte do **Estudo 1** desta tese de doutoramento. No **Estudo 1** caracterizouse a densidade de corrente e a topografía da actividade alfa, durante o período de mantemento da tarefa ED, ante diferentes niveis de demanda cognitiva en mozos universitarios; obtendo resultados que complementaron a literatura previa neste tema. Polo tanto, sabendo que a tarefa ED e o método empregado son válidos para obter resultados fiables, propuxémonos caracterizar a densidade de corrente da actividade alfa e a súa topografía en distintos niveis de carga en memoria de traballo en maiores cognitivamente sans.

As hipóteses de traballo neste estudo foron:

1. En liña co observado en mozos, espérase que naquelas rexións irrelevantes para a realización da tarefa a actividade alfa aumente co incremento da carga en memoria de traballo.
2. De forma complementaria, naquelas rexións e fontes neurais relevantes para a realización da tarefa, dado o dobre rol da actividade alfa, espérase ver unha redución da densidade de corrente de alfa co incremento da carga en memoria de traballo.

Para levar a cabo este obxectivo seleccionouse da mostra de adultos maiores aqueles cognitivamente sans. Estas persoas realizaron a tarefa EDM, xa que se considerou que a tarefa ED tiña unha dificultade excesiva para persoas maiores. Deste xeito, para a tarefa EDM, eliminároнse os ensaios das condicións CA e CM nos que a maioría dos mozos erraron.

Mentres os participantes realizaban a tarefa EDM rexistróuselles a actividade EEG, para logo computar a densidade de corrente da actividade na banda de frecuencia alfa (de 8 a 12 Hz) e estimar as fontes neurais desta actividade. Ao igual ca no **Estudo 1,** posteriormente calculáronse as diferenzas na densidade de corrente da frecuencia alfa en fontes neurais entre as tres condicións de carga en memoria de traballo da tarefa EDM.

4.2.2 Metodoloxía

4.2.2.1 Participantes

Os participantes que forman parte deste estudo pertencen á mostra de participantes maiores descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (ver Sección 3.1.2, páxina 28, para máis detalle).

En concreto, para este estudo seleccionáronse un total de 49 participantes maiores cognitivamente sans, 47 deles destros e 2 zurdos segundo o Inventario de Lateralidade de Edimburgo (Oldfield, 1971) e con visión normal ou corrixida.

O grupo final foi de 40 participantes, xa que 9 deles tiveron que ser descartados debido a teren un número de épocas insuficientes nalgunha das condicións da tarefa (ver Sección 4.2.2.3 deste capitulo para máis detalle). Na táboa 7 pódese ver a información sobre a idade, os anos de escolarización e a distribución de xénero do grupo final.

Táboa 7. Media (± DT) da idade e os anos de escolarización, así como a distribución de xénero do grupo de maiores cognitivamente sans.

n	40
Idade	63,0 (± 8,0)
Xénero (F:M)	32:8
Anos de escolarización	15,2 (± 5,3)

4.2.2.2 Datos condutuais

A tarefa que realizaron os participantes foi a versión da tarefa de emparellamento demorado adaptada a maiores (EDM) descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (Sección 3.2, páxinas 28 a 30).

Respecto aos datos condutuais, medíronse as mesmas variables ca no **Estudo 1**: a porcentaxe de acertos e o tempo de reacción nas respostas correctas para cada condición de carga en memoria de traballo.

4.2.2.3 Procesamento do sinal EEG

Para o procesamento do sinal EEG seguiuse o mesmo procedemento xa descrito no **Estudo 1** (ver Sección 4.1.2.3, páxinas 34 a 35, deste capítulo para máis detalles). Seguindo dito procedemento, neste estudo foi necesario descartar 9 participantes por non teren un mínimo de 15 épocas cunha resposta correcta nalgunha das condicións de carga en memoria de traballo. Na mostra final de 40 participantes a media de épocas en cada condición foi de 24,58 ± 4,01 na condición CB; 24,23 ± 4,44 na condición CM; e 23,45 ± 3,34 na condición CA.

4.2.2.4 Análises de densidade de corrente

Para a estimación das fontes neurais no programa sLORETA (Pascual-Marqui, 2002) seguiuse o mesmo procedemento descrito no **Estudo 1** (ver Sección 4.1.2.4, páxinas 35 a 36, deste capítulo para máis detalles). De igual maneira, empregáronse as estimacións de fontes neurais no rango de frecuencia da banda alfa de 8 a 12 Hz.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

4.2.2.5 Análises estatísticas

Neste estudo realizáronse as mesmas análises estatísticas cas descritas no **Estudo 1** (ver Sección 4.1.2.5 deste capítulo, páxina 36, para máis detalle). Así, empregouse o *software* comercial SPSS (versión 27) para a análise dos datos condutuais; e utilizouse o paquete estatístico integrado no programa sLORETA para avaliar as diferenzas na densidade de corrente da banda alfa entre pares de condicións de carga en memoria de traballo.

Como resumo, para os datos condutuais realizouse un ANOVA de medidas repetidas co factor intra-participantes **Carga en Memoria de Traballo** con tres niveis (CA, CM e CB), utilizando a corrección de Greenhouse-Geisser cando non se cumprira o suposto de esfericidade. A maiores, empregouse a corrección de Bonferroni para as comparacións *post hoc*.

Pola súa parte, para a análise estatística da densidade de corrente na banda de frecuencia alfa (de 8 a 12 Hz), empregáronse probas *t* para mostras relacionadas no cálculo das seguintes comparacións entre condicións de carga en memoria de traballo: CA vs. CB, CA vs. CM, e CM vs. CB. Neste estudo mantívose o limiar alfa de $p < 0,05$ para considerar un resultado como estatisticamente significativo no procedemento SnPM.

4.2.3 Resultados

4.2.3.1 Resultados condutuais

Na táboa 8 pódense atopar as medias e desviacións típicas dos datos condutuais recollidos para as tres condicións de carga en memoria de traballo na tarefa EDM.

Atopouse que a carga en memoria de traballo empeora significativamente a execución no relativo aos tempos de reacción: $F(1,5, 60,8) = 137,5$; $p < 0,001$; así como para a porcentaxe de acertos: $F(2, 80) = 69,8$; $p < 0,001$.

O tempo de reacción dos participantes foi significativamente maior na condición CA que na condición CB ($p < 0,001$). Da mesma maneira, tamén foi significativamente maior na condición CM respecto á condición CB ($p < 0,001$). Pola contra, non se observaron diferenzas significativas no tempo de reacción entre as condicións CM e CA ($p = 0,106$)

En relación á porcentaxe de acertos, os participantes tiveron significativamente menos acertos nas condicións CM e CA en comparación coa condición CB ($p < 0,001$ para ambas as comparacións). Porén, non se observaron diferenzas significativas na porcentaxe de acertos entre as condicións CM e CA ($p = 0,233$).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Táboa 8. Medias (± DT) das variables condutuais na tarefa EDM.

	Carga Baixa	Carga Media	Carga Alta
Acertos (%)	86,2 (± 10,9)	70,1 (± 11,2)	66,8 (± 9,6)
Tempo de reacción en acertos (ms)	1025,7 (± 178,1)	1325,1 (± 240,7)	1363,6 (± 273,6)

3.2.3.2 Densidade de corrente en alfa

En primeiro lugar, en relación á actividade alfa nas comparacións entre condicións de carga en memoria de traballo, cabe resaltar a existencia dun padrón de lateralización da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo. Así, co incremento da carga en memoria de traballo obsérvase menor actividade alfa en rexións corticais do hemisferio dereito, xunto co aumento da actividade alfa en rexións corticais do hemisferio esquerdo.

De maneira máis concreta, na comparación entre as condicións CM e CB atópase maior actividade alfa na condición CM, respecto á condición CB, en rexións frontais esquerdas e no lobo temporal esquerdo. Á súa vez, obsérvase maior actividade alfa na condición CB respecto á condición CM en rexións frontais, parietais e temporais dereitas (ver figura 5 e táboa 9).

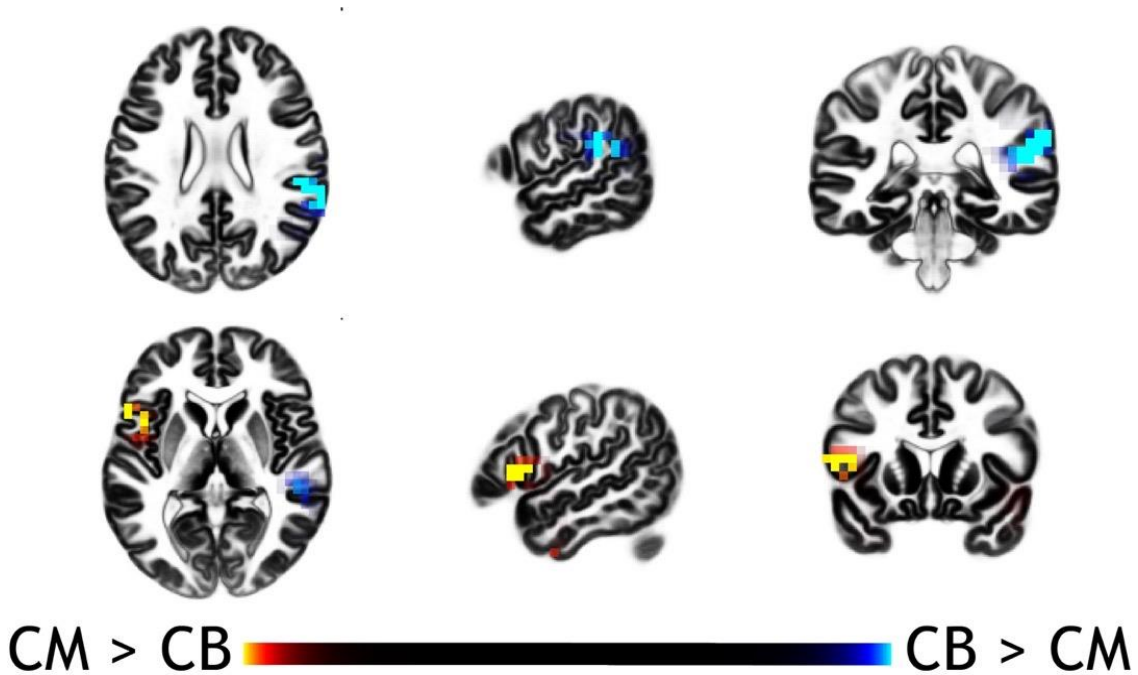


Figura 5. Rexións cerebrais que amosan diferenzas significativas nas análises de densidade de corrente entre as condicións CM e CB na banda de frecuencia alfa. En cores quentes aparecen coloreadas as rexións nas que se atopa maior actividade alfa na condición CM que na CB; mentres que en cores frías amósanse aquelas rexións nas que se observa maior actividade na condición CB ca na CM.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Respecto á comparación entre as condicións CA e CM, atópase maior actividade alfa bilateral en rexións parietais na condición CA en relación á condición CM (ver figura 6 e táboa 9).

Por último, en relación á comparación entre as condicións CA e CB, atópase maior actividade alfa na condición CA respecto á condición CB en rexións frontais e temporais do hemisferio esquerdo; namentres obsérvase maior actividade alfa na condición CB respecto á CA no lobo parietal dereito (ver figura 7 e táboa 9).



Figura 6. Rexións cerebrais que amosan diferenzas significativas nas análises de densidade de corrente entre as condicións CA e CM na banda de frecuencia alfa. En cores quentes aparecen coloreadas as rexións nas que se atopa maior actividade alfa na condición CA que na CM.

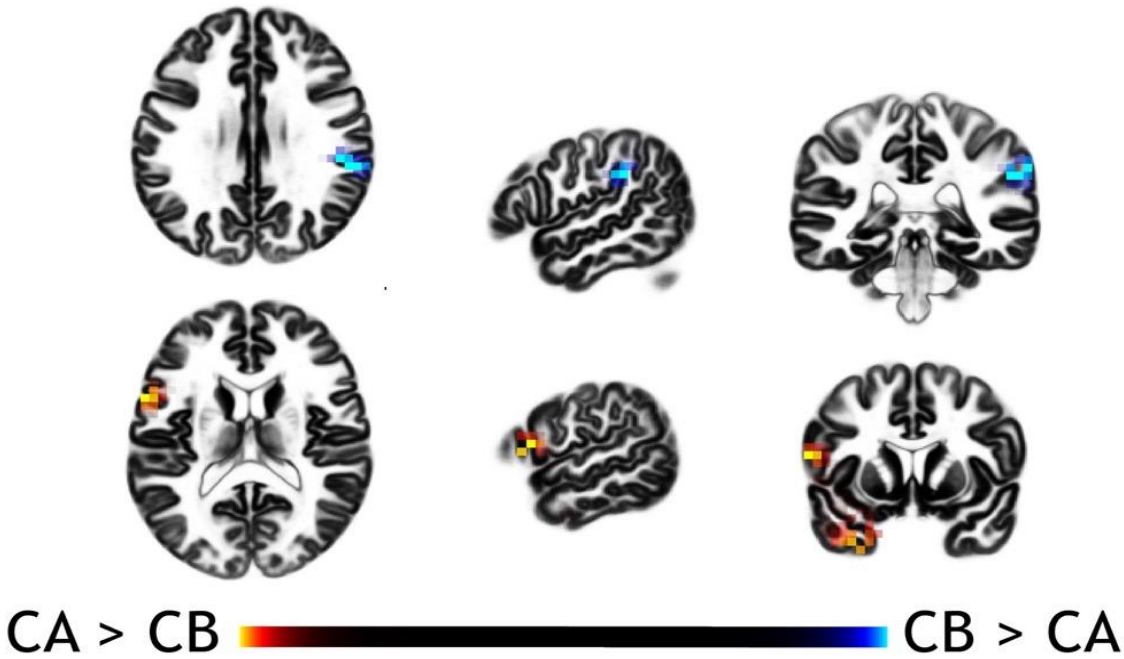


Figura 7. Rexións cerebrais que amosan diferenzas significativas nas análises de densidade de corrente entre as condicións CA e CB na banda de frecuencia alfa. En cores quentes aparecen coloreadas as rexións nas que se atopa maior actividade alfa na condición CA que na CB; mentres que en cores frías amósanse aquelas rexións nas que se observa maior actividade alfa na condición CB que na CA.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Táboa 9. Resumo con tódalas comparacións significativas entre condicións de carga de memoria na banda de frecuencia alfa e o valor *p* máis baixo atopado para cada comparación. Apórtase tamén información do *vóxel* de cada rexión con máis significación, a súa localización en coordenadas MNI e a AB na que se atopa.

Dirección da actividade	AB	X(MNI)	Y(MNI)	Z(MNI)	Rexión	*t*	Valor *p* mais baixo
Media > Baixa	45	-55	15	5	Xiro frontal inferior esquerdo	3,98	0,008
	44	-55	15	10	Xiro precentral esquerdo	3,98	
	13	-45	10	5	Insula esquerda	3,70	
	22	-50	10	0	Xiro temporal superior esquerdo	3,47	
	20	-55	-5	-40	Xiro temporal inferior esquerdo	3,45	
Baixa > Media	40	60	-35	25	lobo parietal inferior dereito	-4,43	0,001
	13	55	-35	20	Insula dereita	-4,43	
	42	60	-35	20	Xiro temporal superior dereito	-4,18	
	40	55	-30	20	Xiro poscentral dereito	-4,09	
	40	60	-50	20	Xiro supramarxinal dereito	-3,78	
	41	45	-30	10	Xiro temporal transverso dereito	-3,64	
	22	55	-35	5	Xiro temporal medio dereito	-3,52	
	6	50	0	50	Xiro precentral dereito	-3,44	
	40	35	-55	50	Lobo parietal superior	-4,43	
	6	45	0	45	Xiro frontal medio dereito	-3,41	
Alta > Media	40	-35	-40	45	Lobo parietal inferior esquerdo	3,67	0,036
	30	10	-70	10	Cingulado posterior dereito	3,64	
	23	10	-75	10	Cuneus dereito	3,58	
	3	-45	-20	60	Xiro poscentral esquerdo	3,58	
Alta > Baixa	44	-60	10	15	Xiro precentral esquerdo	4,18	0,004
	38	-35	10	-40	Xiro temporal superior esquerdo	4,12	
	38	-40	5	-45	Xiro temporal medio esquerdo	4,08	
	44	-55	15	15	Xiro frontal inferior esquerdo	4,06	
	38	-25	10	-35	Uncus esquerdo	3,98	
	20	-40	0	-45	Xiro temporal inferior esquerdo	3,98	
	20	-50	-5	-30	Xiro fusiforme esquerdo	3,70	
	34	-30	5	-20	Xiro parahipocampal esquerdo	3,51	
Baixa > Alta	40	55	-35	54	Lobo parietal inferior dereito	-4,10	0,008

4.2.4 Discusión de resultados

Neste estudo o noso obxectivo era caracterizar a actividade na banda de frecuencia alfa ante diferentes niveis de demandas cognitivas, durante o mantemento da información en memoria de traballo, nunha mostra de maiores con envellecemento cognitivamente san. Para isto comparouse a actividade alfa entre as tres condicións de carga en memoria de traballo da tarefa EDM e estimáronse as posibles fontes neurais nas que se localizarían as diferenzas na actividade alfa.

En primeiro lugar, comprobouse cos datos condutuais se a carga en memoria de traballo fora manipulada con éxito. Neste sentido, observouse que o rendemento na tarefa empeorou co aumento da carga en memoria de traballo, tanto cunha redución da porcentaxe de acertos como

co aumento do tempo de reacción. Non obstante, as diferenzas nestas variables so acadaron a significación estatística entre a condición de carga baixa en memoria de traballo e as outras dúas condicións de carga en memoria de traballo (i.e., carga media e alta en memoria de traballo).

Isto podería indicar que para estes participantes os ensaios das condicións de carga en memoria de traballo media e alta tiveron unha dificultade semellante; o cal podería estar relacionado co feito de que un dos cambios cognitivos que acompañan ao envellecemento san é a redución na capacidade de memoria de traballo (ver revisión en Fabiani, 2012).

En relación ás diferenzas na densidade de corrente en fontes neurais na banda de frecuencia alfa, atopouse un padrón de diferenzas na actividade alfa que era dependente da carga en memoria de traballo.

En concreto, encontrouse maior actividade alfa co incremento da carga en memoria de traballo en áreas do hemisferio esquerdo temporais, frontais e, en menor medida, parietais. Á súa vez, atopouse unha diminución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo en rexións corticais parietais no hemisferio dereito e, en menor medida, tamén en áreas temporais e frontais dereitas. Polo tanto, en termos xerais, observouse un padrón consistente no aumento da actividade alfa no hemisferio esquerdo e a súa redución no hemisferio dereito con maiores cargas en memoria de traballo.

Respecto ao aumento da actividade alfa co incremento da carga en memoria de traballo en rexións temporais, parietais e frontais do hemisferio esquerdo; estes resultados están en liña coa chamada hipótese da inhibición comentada xa na discusión do **Estudo 1**. Esta hipótese formula que un dos papeis funcionais da actividade alfa é a inhibición de rexións corticais irrelevantes para o desempeño da tarefa que se está a realizar, o que se conseguiría co aumento da actividade alfa nestas rexións (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007).

En liña con esta hipótese, no presente estudo observouse o aumento da actividade alfa co aumento das demandas cognitivas en áreas temporais e parietais. En concreto, en rexións corticais que pertencen á área de Wernicke (AB 22 e 40) e á corrente ventral de procesamento (AB 20). A área de Wernicke trátase dunha rexión cortical especializada na comprensión da linguaxe e xeralmente atópase lateralizada ao hemisferio esquerdo, ao ser o hemisferio dominante na maior parte da poboación (Binder, 2015; Buchsbaum & D'Esposito, 2008). Pola súa parte, a corrente ventral de procesamento trátase dunha vía de procesamento da información das características físicas de obxectos e caras (Ungerleider & Haxby, 1994). En ámbolos dous casos, a tarefa EDM realizada polos participantes non precisaría da implicación destas rexións corticais, ao tratarse dunha tarefa que requiría do procesamento de información espacial non verbal. Polo tanto, coa tarefa realizada, esperaríase que estivera máis involucrada a corrente dorsal de procesamento que a corrente ventral.

Ademais, no lobo temporal esquerdo tamén se observou o aumento da actividade alfa co incremento da carga en memoria de traballo nos xiros temporais superior e medio (AB 38) e no xiro parahipocampal (AB 34), o que apoia tamén a hipótese da inhibición: a rexión da AB 38 tense relacionado coa corrente ventral de procesamento (Delacour, 1977), pero ademais tamén

se ten asociado co procesamento léxico e ca memoria semántica no hemisferio esquerdo (ver revisión en Herlin et al., 2021).

Pola súa parte, no córtex frontal atopouse maior actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo nos xiros frontal inferior e precentral esquerdos, situados no córtex prefrontal ventral (AB 44 e 45). Esta rexión cortical forma parte da área de Broca, que se asocia á expresión da linguaxe. Esta rexión, ao igual que a área de Wernicke, xeralmente se atopa máis lateralizada ao hemisferio esquerdo no procesamento verbal. Ademais destas rexións tamén se encontrou maior actividade alfa no córtex poscentral esquerdo (AB 3), que corresponde á área somatosensorial primaria.

Estes resultados están en liña co comportamento de alfa como un inhibidor de áreas irrelevantes para a boa execución na tarefa; pois permitiría redirixir recursos de procesamento cara zonas corticais relevantes, e ademais protexería a información mantida en memoria de traballo de posibles interferencias coa inhibición de rexións sensoriais (Klimesch, 2012). Dado que a tarefa EDM que realizaron os participantes non parece requirir da participación da corrente ventral de procesamento, nin de rexións máis especializadas no procesamento de información verbal ou somatosensorial, o aumento de alfa coa carga en memoria de traballo nestas rexións corticais cadraría coa inhibición destas rexións.

Ao mesmo tempo, observouse unha redución da actividade alfa co incremento da carga en memoria de traballo; especialmente en rexións parietais do hemisferio dereito e, en menor medida, en rexións temporais e frontais dereitas. A diminución da actividade alfa durante o mantemento en memoria de traballo é un fenómeno xa observado na literatura; e pénsase que reflectiría un papel activo da actividade alfa durante o mantemento da información en memoria de traballo, complementario ao seu rol inhibitorio en rexións corticais irrelevantes (ver revisión en van Ede, 2018). Neste sentido, propúxose que a diminución da actividade alfa podería estar asociada á retención activa na memoria de traballo, así como á priorización dos estímulos retidos (ver revisións en Clayton et al., 2018; de Vries et al., 2020; van Ede, 2018).

No lobo parietal inferior dereito achouse unha redución da actividade alfa conforme aumenta a carga en memoria de traballo, de tal maneira que a actividade máxima da banda alfa obsérvase na condición de carga baixa en memoria de traballo en relación ás condicións de carga media e alta. Esta rexión pertence á corrente dorsal de procesamento, que está relacionada co procesamento da información espacial (Ungerleider & Haxby, 1994). Ademais, dentro desta rexión, a AB 40 atópase consistentemente involucrada na atención espacial e na memoria de traballo espacial (ver meta-análise en Cona & Scarpazza, 2019). A atenuación da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo observada no presente estudo apoia a proposta de que a actividade alfa cumpriría un papel activo no mantemento da información en memoria de traballo, pois nesta rexión é onde se levaría a cabo o procesamento da información espacial retida en memoria de traballo.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nesta liña, no presente estudo atopouse actividade alfa atenuada en máis rexións parietais dereitas que tamén pertencen á corrente dorsal (e que se inclúen na mesma AB 40) coma o xiro supramarxinal, o lobo parietal superior ou o xiro poscentral. En estudos de neuroimaxe observouse que estas rexións actívanse en tarefas de memoria de traballo que requiren a

memorización da localización espacial dun estímulo non verbal (Rottschy et al., 2012). A este respecto, tense suxerido que a actividade alfa medida no EEG garda unha relación inversa co sinal BOLD da resonancia magnética funcional, de tal maneira que unha maior activación BOLD relaciónase con menor actividade alfa nesa rexión e viceversa (Scheeringa et al., 2009). Desta maneira, aínda que non se pode facer unha equivalencia total dada a diferenza na resolución temporal das dúas técnicas, os resultados dos estudos de neuroimaxe que atopan maior activación en rexións parietais en tarefas de memoria de traballo espacial poderían estar en liña coa diminución da actividade alfa na AB 40 co aumento da carga en memoria de traballo.

Isto cadraría coa interpretación de que a redución da actividade alfa implicaría non só a "non inhibición" da rexión na que esta actividade se atopa diminuída; senón que sería tamén un mecanismo necesario para o mantemento da memoria de traballo que facilitaría a comunicación neural das áreas relevantes para a tarefa (ver revisións en de Vries et al., 2020; van Ede, 2018); no caso do presente estudo a corrente dorsal no hemisferio dereito, que procesaría a información espacial que os participantes terían en memoria de traballo.

Respecto ás zonas frontais, encontrouse maior actividade alfa na AB 6 dereita, correspondente a área motora suplementaria, na condición de carga baixa en memoria de traballo que na de carga media. Aínda que se trate dunha rexión motora, a AB 6 tense relacionado coa memoria de traballo con estímulos non verbais (ver meta-análise en Rottschy et al., 2012) e, de feito, nunha meta-análise recente de estudos de neuroimaxe, tense atopado a activación desta zona asociada especificamente á memoria de traballo espacial (Cona & Scarpazza, 2019).

Un resultado interesante é que se atopou unha redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo en áreas temporais dereitas, en concreto nas AB 22, 41 e 42. Estas rexións trátanse de áreas relacionadas co procesamento auditivo, co que en principio non esperaríamos que se redirixiran recursos de procesamento cara elas. É posible que a súa activación co aumento da carga en memoria de traballo trátese dun mecanismo de compensación relacionado co feito de que os participantes fosen persoas maiores. Deste xeito, estes participantes poderían estar activando, como apoio ante o aumento das demandas cognitivas na tarefa que están a realizar, áreas que orixinalmente terían outra funcionalidade (Cabeza et al., 2018; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Reuter-Lorenz & Park, 2014).

Dentro deste padrón xeral tamén existen algúns resultados infrecuentes en estudos de memória de traballo, pero que tamén teñen o seu encaixe dentro das teorías funcionais de alfa e do avellentamento cognitivo expostas nesta discusión. Así, por exemplo, neste estudo observouse o aumento da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo na ínsula esquerda, xunto coa redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo na ínsula dereita. A ínsula é unha das rexións máis descoñecidas a nivel funcional e o seu papel na cognición non está do todo claro, aínda que se ten atopado implicada no procesamento emocional, social e cognitivo (Seeley et al., 2007; Uddin et al., 2017). Ademais, en estudos de neuroimaxe tense visto activada en tarefas de memoria de traballo (Rottschy et al., 2012) e en tarefas de memoria de traballo espacial, especialmente as zonas máis anteriores da ínsula (ver

meta-análise en Cona & Scarpazza, 2019). A este respecto, pénsase que podería estar involucrada na detección de estímulos novos e na priorización destes, a través da integración de información sensorial externa con sinais emocionais internos (Uddin et al., 2017). Á vez, tamén se ten relacionado coa produción da linguaxe xunto á área de Broca, especialmente a ínsula esquerda (Baldo et al., 2011; Dronkers, 1996). Neste sentido a inhibición da ínsula esquerda (AB 13) pola actividade alfa nas condicións de maior carga en memoria de traballo podería ser complementaria á inhibición da área de Broca; mentres que a redución da actividade alfa na ínsula dereita (AB 13) podería gardar relación ca función que se lle atribúe sobre a atención e a memoria de traballo. Non obstante, precísase de máis investigación sobre a implicación desta rexión na cognición para poder interpretar con seguridade esta diferenza hemisférica da actividade alfa na ínsula.

Dentro dos resultados infrecuentes tamén hai resultados inesperados. Condutualmente non se observaron diferenzas entre as condicións de carga media e alta, sendo que ambas semellan ter unha dificultade similar. Por esta razón, non se esperaba encontrar diferenzas na actividade neural entre ambas as condicións. Non obstante, atopouse un aumento da actividade alfa en áreas parietais esquerdas (AB 40 e 3) co aumento da carga en memoria de traballo. É posible que a inhibición destas áreas sexa un intento sen éxito de compensación (Cabeza & Dennis, 2012), posto que os cambios na actividade neural non se ven reflectidos na capacidade da memoria de traballo dos participantes maiores, a xulgar polos datos condutuais. Máis aló, o aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo non está lateralizado ao hemisferio esquerdo como no resto das comparacións, senón que é bilateral. Desta forma, tamén hai maior actividade de alfa en áreas parietais (AB 30, xiro cingular posterior) e occipitais dereitas (AB 23, cuneus). Así pois, tamén é posible que sexa a inhibición destas áreas na condición de carga alta en memoria de traballo o que este limitando a capacidade de memoria de traballo dos participantes; e que sexa isto o que impida observar diferenzas condutuais entre estas condicións de carga, xa que se trata de rexións que, a priori, poderían estar involucradas na realización da tarefa EDM. Futuros estudios deberán tratar de afondar nos cambios da actividade alfa nestas rexións corticais, así como na súa relación coa execución en tarefas cognitivas para aportar evidencia que permita interpretar con solidez este tipo de resultados.

En conclusión, neste estudo os resultados, en xeral, concordan coa hipótese da inhibición; cun aumento da actividade alfa co incremento das demandas cognitivas en rexións corticais esquerdas irrelevantes para a tarefa EDM. Seguindo esta hipótese, estas rexións inhibiríanse para protexer da interferencia as representacións mantidas na memoria de traballo, ademais de permitir redirixir recursos de procesamento cara rexións corticais implicadas no procesamento en memoria de traballo (Klimesch et al., 2007). Neste sentido, tamén atopamos unha redución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo en rexións corticais dereitas relevantes para a realización da tarefa EDM. A diminución da actividade alfa sería complementaria á inhibición causada co aumento da actividade alfa nas áreas irrelevantes para a tarefa EDM. Esta redución concorda cos estudos nos que se ten proposto que a actividade alfa podería xogar un rol activo no mantemento da memoria de traballo, a través da diminución da súa actividade en rexións relevantes para o procesamento, posiblemente facilitando a

comunicación neural destas rexións (de Vries et al., 2020; van Ede, 2018). Por último, tamén se observou a redución da actividade alfa en rexións corticais temporais e frontais, que podería ser un sinal de compensación, xa que, en principio, estas áreas non estarían involucradas no procesamento da información visoespacial (Cabeza et al., 2018; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4.3 ESTUDO 3

4.3.1 Obxectivos e hipóteses

O obxectivo principal deste estudo foi determinar se existen diferenzas na densidade de corrente da actividade alfa, durante o mantemento de información en memoria de traballo, en determinadas Rexións de Interese (RDI) en dous grupos de participantes: un grupo control de maiores con envellecemento cognitivamente san e un grupo de maiores con DCLa.

Neste estudo centrarémonos nas rexións corticais frontais, parietais e occipitais. As RDI parietal e occipital seleccionáronse partindo da literatura, dado que se trata das rexións nas que tradicionalmente se rexistra a actividade alfa e das que se ten maior coñecemento do comportamento desta actividade (para unha revisión ver Clayton et al., 2018). A maiores, decidiuse incluír a RDI frontal dada a relevancia desta rexión nos **Estudos 1** e **2** desta tese de doutoramento.

Ademais, neste estudo dividiuse o rango de frecuencia alfa en dúas sub-bandas de frecuencia. Para isto empregouse o pico da frecuencia alfa como punto de corte, para así analizar por separado as frecuencias máis lentas[2] da banda alfa das máis rápidas[3]. Esta división fíxose baseada nos estudos que argumentan que existe unha diferenza funcional entre as frecuencias máis lentas e as máis rápidas da banda alfa (Klimesch et al., 1992; Pfurtscheller et al., 2000), así como en base ao estudo de van der Hiele, Vein, Kramer, et al. (2007) no que se encontraron diferenzas entre participantes controis e con DCL só nas frecuencias lentas da banda alfa.

As hipóteses de traballo neste estudo foron:

1. Espérase que os participantes con DCLa teñan menor densidade de corrente de alfa que o grupo control nas RDI relevantes para o procesamento cognitivo na tarefa EDM.
2. Espérase que a diferenza de actividade alfa entre grupos sexa sensible á división de alfa en sub-bandas; de tal maneira que se observe unha maior diferenza na actividade alfa entre os grupos na sub-banda máis lenta.

Neste estudo seleccionáronse participantes da mostra de maiores con envellecemento cognitivamente san e con DCLa. Todos os participantes realizaron a tarefa EDM mentres se lles rexistraba a actividade EEG. Non obstante, neste estudo non foi posible estudar as diferenzas entre condicións de carga en memoria de traballo debido á falta de acertos suficientes nos participantes DCLa, que impediu ter unha cantidade mínima de épocas en tódalas condicións da tarefa.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[2] as que corresponderían coa subida ata o pico de alfa

[3] as que comprenderían o rango entre o pico de alfa e a frecuencia beta

Dada esta circunstancia, decidiuse estudar o mantemento de memoria de traballo combinando tódalas condicións da tarefa EDM, cun número equivalente de épocas en cada condición para cada grupo. Á súa vez, tamén se considerou necesario mudar o procedemento para o procesamento do sinal EEG por un que permitira un cribado mais fino dos artefactos.

Ademais, neste estudo no canto de empregar o rango de frecuencias canónico para a banda alfa decidiuse calcular dito rango de maneira individual, en torno ao pico de alfa de cada participante. Preferiuse esta opción co fin de asegurarnos de estar comparando mecanismos neurais equivalentes en cada grupo, xa que unha característica da deterioración cognitiva é que a frecuencia na que se atopa o pico de alfa faise máis lenta.

Deste xeito, estimáronse as fontes neurais e computouse a densidade de corrente normalizada arredor do pico de alfa nas RDIs frontal, parietal e occipital. Esta actividade logo comparouse entre os maiores cognitivamente sans e os maiores con DCLa.

4.3.2 Metodoloxía

4.3.2.1 Participantes

Os participantes que formaron parte deste estudo pertencen á mostra de participantes maiores con envellecemento san e con DCLa, xa descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (Sección 3.1.2, páxina 28).

Para este estudo, seleccionáronse 40 maiores diagnosticados con DCLa, dos cales tiveron que ser descartados 9 debido a un baixo número de épocas para a análise, dado o seu mal rendemento na tarefa EDM (ver Sección 4.3.2.3, páxinas 55 a 56, deste capítulo para máis detalles). Para conformar o grupo control seleccionáronse 25 maiores cognitivamente sans (grupo Maiores Controis -MC-), igualados co grupo DCLa final en idade, anos de escolarización e distribución de xénero.

Na táboa 10 pódese consultar a información de idade, anos de escolarización e a distribución de xénero para cada un dos grupos. Ámbolos dous grupos igualáronse en ditas variables empregando unha proba *t* para mostras independentes para a idade (t = 0,03 e p = 0,98) e para os anos de escolarización (t = 0,67 e p = 0,50); e o test exacto de Fisher para a distribución de xénero (p = 0,16).

Todos os participantes tiñan visión normal ou corrixida. Dos 70 participantes iniciais, 66 deles eran destros e 4 zurdos segundo o Inventario de Lateralidade de Edimburgo (Oldfield, 1971).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Táboa 10. Media (± DT) da idade e os anos de escolarización, así como a distribución de xénero nos grupos MC e DCLa.

	MC	DCLa
n	25	31
Idade	68,1 (± 8,5)	68,2 (± 8,8)
Xénero (F:M)	19:6	17:14
Anos de escolarización	11,2 (± 3,1)	10,4 (± 4,8)

4.3.2.2 Datos condutuais

A tarefa que realizaron os participantes foi a tarefa EDM, xa descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (sección 3.2, páxinas 28 a 30).

Debido á inclusión dos participantes DCLa non foi posible facer a análise por separado das condicións de carga en memoria de traballo, coma nos dous estudos anteriores. Isto debeuse ao requisito de ter un mínimo de 15 épocas con respostas correctas e libres de artefactos en cada unha das 3 condicións da tarefa. Este mínimo de épocas considerouse necesario para poder realizar a análise do sinal EEG de forma consistente e robusta.

Por esta razón, neste estudo analizáronse de maneira conxunta as 3 condicións de carga en memoria de traballo da tarefa EDM. Ademais, decidiuse engadir unha variable condutual máis: o tempo de reacción nos erros. Esta variable considerouse que podería ser informativa de cara á interpretación do rendemento dadas as porcentaxes de acertos dos participantes, especialmente no grupo DCLa.

Polo tanto, as variables condutuais medidas neste estudo foron: a porcentaxe de respostas correctas, o tempo de reacción nas respostas correctas e o tempo de reacción nas respostas erróneas.

Coma respostas erróneas, consideráronse aquelas nas que os participantes pulsaron o botón equivocado (i.e., contestaron "igual" cando o estímulo mostra e o estímulo proba eran distintos, ou "non igual" cando eran iguais). O tempo de reacción nas respostas erróneas corresponde, polo tanto, ao tempo transcorrido entre a presentación do estímulo proba e premer o botón incorrecto.

4.3.2.3 Procesamento do sinal EEG

O procesamento do sinal EEG levouse a cabo no programa *Matlab 2016*, coas ferramentas *EEGLab* e *ERPLab* deste programa (Delorme & Makeig, 2004; Lopez-Calderon & Luck, 2014).

En primeiro lugar, aplicouse un filtro de paso de banda entre 0,5 e 60 Hz ao trazado continuo do EEG. De seguido, o EEG continuo segmentouse en épocas de 2 segundos, que comprendían o período de mantemento da tarefa EDM. Isto fíxose soamente para os ensaios nos que a resposta fose correcta.

Tras o segmentado, realizouse a corrección das tendencias inducidas polas flutuacións lentas na serie temporal do sinal EEG rexistrado. Isto seguiuse dunha análise visual para

identificar aquelas épocas que estivesen afectadas por artefactos. Nesta primeira análise visual rexeitáronse aqueles segmentos con artefactos que se xulgaron imposibles de corrixir.

A continuación realizouse unha análise ACI, seguida da eliminación dos compoñentes independentes estimados que amosasen artefactos residuais instrumentais ou biolóxicos (por exemplo, artefactos debidos a movementos oculares e musculares ou ao latexo cardíaco). Posteriormente, empregouse a ferramenta *EEGLab* para reconstruír o sinal sen os compoñentes afectados por estes artefactos, e realizouse unha segunda inspección visual co fin de comprobar que tódalas épocas estiveran libres de artefactos e rexeitar aquelas que mantiveran algún tipo de artefacto.

Aqueles participantes que non tiveran un mínimo de 40 épocas libres de artefactos cunha resposta correcta na tarefa EDM foron descartados da análise. Isto levou á eliminación dun total de 9 participantes con DCLa. A media de épocas para cada grupo foi de 57,72 ± 11,32 no grupo MC; e de 52,58 ± 10,6 no grupo DCLa. Non se atoparon diferenzas significativas entre o número de épocas nos dous grupos nunha proba *t* para mostras independentes: ($t(54) = 1{,}756$; $p = 0{,}085$).

4.3.2.4 Estimación de fontes neurais con eLORETA

Para estimar as fontes neurais da actividade EEG empregouse o *software* eLORETA (*exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*) (Pascual-Marqui, 2002). Para isto, as épocas libres de artefactos xa procesadas en *EEGLab* exportáronse e introducíronse en eLORETA.

En primeiro lugar, mudouse a taxa de mostraxe de 500 a 256 Hz e aplicouse un filtro de paso de banda entre 0,5 e 45 Hz. A partires deste punto, os valores da voltaxe nas frecuencias entre 0,5 e 45 Hz xuntáronse en agrupamentos de frecuencias (chamados *"bins"* de frecuencias) cunha resolución no dominio da frecuencia de 0,5 Hz; é dicir: cada *bin* de frecuencia vai estar formado polo valor da voltaxe media dun eléctrodo determinado, nun intervalo determinado de 0,5 Hz (por exemplo de 9 a 9,5 Hz).

Estes *bins* de frecuencia utilizáronse para computar as matrices de espectro-cruzado de cada participante, empregando os valores da voltaxe media en tódolos *bins* de frecuencia entre 0,5 e 45 Hz. Coas matrices de espectro-cruzado, o algoritmo de eLORETA calcula a densidade de corrente estimada en fontes neurais para 6.239 *vóxeles* de 5 x 5 mm que representan a materia gris cortical e o hipocampo, e que están rexistrados como localizacións no atlas cerebral de *Talairach* (Pascual-Marqui, 2002).

Seguidamente, as estimacións de densidade de corrente en fontes neurais de eLORETA normalizáronse calculando a razón entre as estimacións orixinais de densidade de corrente de eLORETA en cada *bin* de frecuencia/*vóxel* e a actividade total en tódolos *vóxeles* e frecuencias.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por último, co obxectivo de facer unha análise rexional das estimacións de fontes neurais de eLORETA, escolléronse tres RDIs que comprendían as seguintes áreas de Broddmann:

1. Frontal: AB 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46 e 47.

2. Parietal: AB 5, 7, 30, 39, 40, e 43.
3. Occipital: AB 17, 18, e 19.

As estimacións de eLORETA para cada RDI calculáronse obtendo a media dos valores de densidade de corrente normalizada estimada de todos os *vóxeles* incluídos en cada RDI.

4.3.2.5 Delimitación do rango de alfa

Neste estudo os límites da banda de frecuencia alfa delimitáronse de maneira individual para cada participante, atendendo á morfoloxía da súa actividade EEG. Para isto atendeuse aos valores específicos (en Hz) nos que se atopaban en cada participante a Frecuencia de Transición (FT) e o pico de alfa (Frecuencia de Alfa Individual -FAI-) (Klimesch, 1999). A FT refírese á frecuencia de transición entre as bandas theta e alfa, e defínese como a densidade de potencia mínima entre 3 e 8 Hz; mentres que a FAI defínese como o pico máximo de densidade de potencia entre 6 e 14 Hz.

Para determinar estes valores calculouse a densidade de corrente a nivel de eléctrodo para cada participante cunha *Transformada Rápida de Fourier* dixital (TRF). Isto fíxose para cada *bin* de frecuencia de 0,5 a 45 Hz en tódolos eléctrodos, cunha resolución no dominio da frecuencia de 0,5 Hz. Seguidamente, calculouse a media dos valores dos 60 eléctrodos en cada un dos *bins* de frecuencia. Deste xeito obtívose unha representación gráfica da morfoloxía da potencia espectral de cada participante, nas que se identificou visualmente a FT e a FAI para cada un deles.

Desta maneira a frecuencia alfa dividiuse en 3 sub-bandas de frecuencia, con límites individualizados para cada participante dependendo da frecuencia na que se atopara a súa FT e a súa FAI:

1. Alfa 1: co límite inferior na FT e o límite superior no punto medio do rango que vai dende a FT ata a FAI.
2. Alfa 2: co inicio no punto medio do rango que vai dende a FT á FAI, e límite superior na FAI.
3. Alfa 3: co límite inferior na FAI e o límite superior en 2 Hz máis que a FAI.

Como para este estudo o noso interese centrábase nas frecuencias arredor da FAI, escolléronse para analizar as sub-bandas de frecuencia Alfa 2 e Alfa 3.

Tras obter os límites individuais (en Hz) das sub-bandas Alfa 2 e Alfa 3 para cada participante, este rango aplicouse ás estimacións de densidade de corrente normalizadas de eLORETA de cada participante. Así, obtivéronse as estimacións de fontes neurais nas sub-bandas de frecuencia Alfa 2 e Alfa 3 para cada participante.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.2.6 Análises estatísticas

As análises de datos foron realizadas co programa comercial SPSS (versión 27).

Para a análise dos datos condutuais realizáronse probas *t* para mostras independentes nas variables medidas na tarefa EDM: a porcentaxe de acertos, o tempo de reacción nos ensaios correctos e o tempo de reacción nos ensaios erróneos.

Para a análise da densidade de corrente normalizada en fontes neurais, as variables empregadas foron as densidades de corrente normalizadas nas tres RDI (Frontal, Parietal e Occipital) nas dúas sub-bandas de frecuencia (Alfa 2 e Alfa 3).

En primeiro lugar, en SPSS realizouse un ANOVA de medidas repetidas cos factores intra-participantes: **Frecuencia** (con dous niveis: Alfa 2 e Alfa 3) e **RDI** (con tres niveis: Frontal, Parietal e Occipital); e co factor inter-participantes **Grupo** (con dous niveis: MC e DCLa). Para os efectos principais e as interaccións entre factores empregouse a corrección Greenhouse–Geisser en tódolos casos nos que a condición de esfericidade non se cumprise. Para as interaccións significativas fixéronse comparacións *post hoc* utilizando a corrección de Bonferroni para comparacións múltiples.

Para todas as análises estatísticas empregouse unha $p \leq 0,05$ para considerar un resultado como estatisticamente significativo.

4.3.3 Resultados

4.3.3.1 Datos condutuais

En relación ao rendemento na tarefa EDM, na táboa 11 pódese ver a execución media de cada grupo nas variables condutuais medidas. Neste caso, atopáronse diferenzas estatisticamente significativas na porcentaxe de acertos entre os dous grupos (t = 0,864; p = 0,024), cunha maior porcentaxe de respostas correctas no grupo MC respecto ao grupo DCLa. Pola contra, non se atoparon diferenzas estatisticamente significativas entre os dous grupos nos tempos de reacción, tanto aos acertos como aos erros.

Táboa 11. Media (± DT) das variables condutuais na tarefa EDM para os grupos MC e DCLa.

	MC	**DCLa**
Acertos (%)	69,4 (± 11,6)	61,7 (± 13,2)
Tempo de reacción en acertos (ms)	1300,4 (± 254,5)	1209,8 (± 205,2)
Tempo de reacción en erros (ms)	1450,3 (± 342,0)	1300,8 (± 272,3)

USC

4.3.3.2. Actividade alfa

No ANOVA **Frecuencia** (Alfa 2 e Alfa 3) x **RDI** (Frontal, Parietal e Occipital) x **Grupo** (MC e DCLa) atopáronse as seguintes interaccións estatisticamente significativas: RDI

x Grupo: $F(2, 108) = 3{,}301$, $p = 0{,}041$; e Frecuencia x RDI x Grupo: $F(2, 108) = 8{,}825$, $p < 0{,}001$.

Nas comparacións *post hoc*, o grupo DCLa amosa unha maior densidade de corrente normalizada ca o grupo MC na sub-banda Alfa 2 nas RDIs parietal ($p = 0{,}041$) e occipital ($p = 0{,}013$) (ver figura 8).

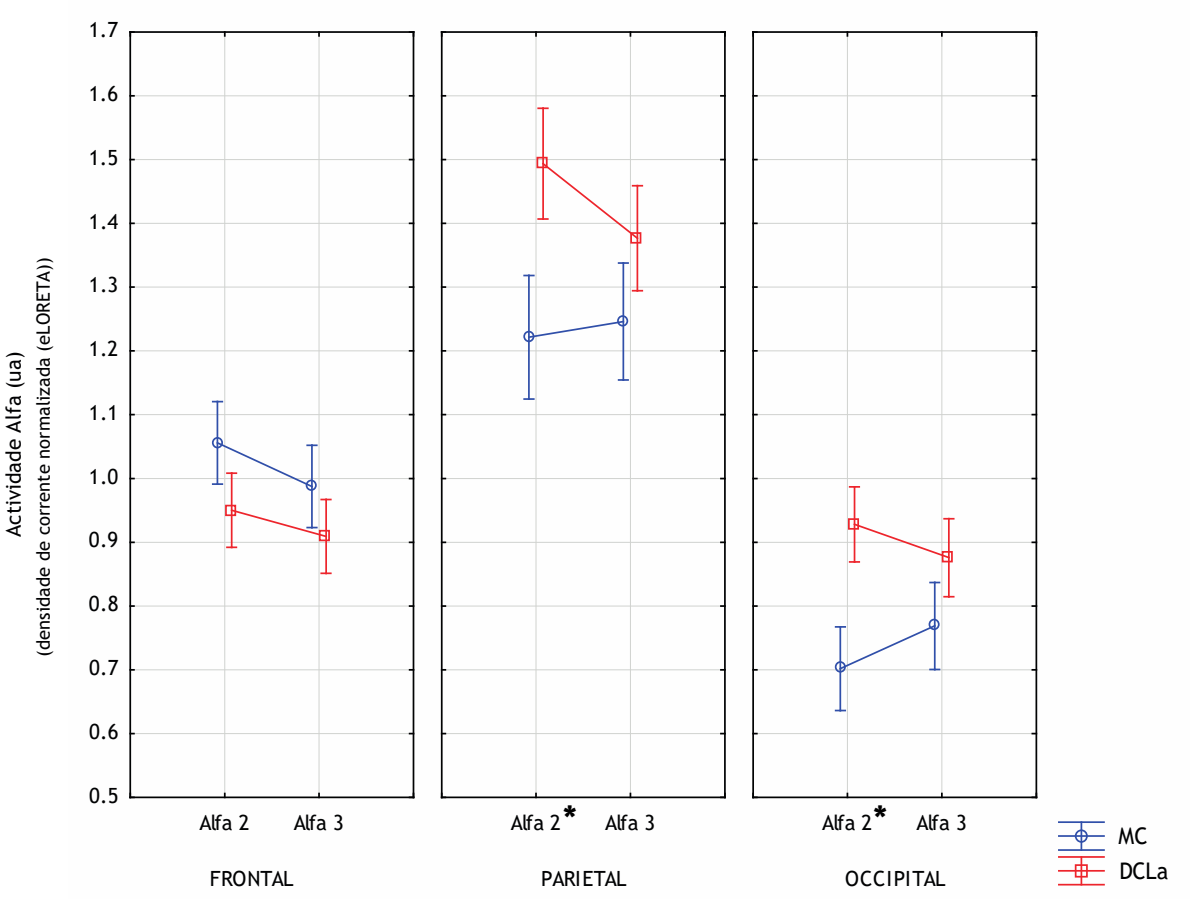


Figura 8. Densidade de corrente normalizada nas sub-bandas de frecuencia Alfa 2 e Alfa 3 nas distintas RDIs nos grupos MC e DCLa. Sinálase cun asterisco (*) as comparacións *post hoc* significativas (p < 0,05); ua: unidades arbitrarias.

4.3.4 Discusión de resultados

O obxectivo deste estudo foi caracterizar a actividade alfa durante o mantemento da información en memoria de traballo en persoas con DCLa respecto a maiores con envellecemento cognitivamente san.

No noso coñecemento, este é o primeiro estudo no que se analiza a actividade alfa en persoas con DCLa durante o período de mantemento dunha tarefa de emparellamento demorado de memoria de traballo visoespacial, empregando a FAI para delimitar de maneira individual as bandas da frecuencia alfa a estudar.

En termos xerais atopamos que os participantes con DCLa teñen maior actividade nas frecuencias lentas da banda alfa nas rexións corticais parietal e occipital durante o mantemento

da información en memoria de traballo, que os participantes con envellecemento cognitivamente san.

En primeiro lugar, atendendo aos datos condutuais pódese observar que, de acordo co esperado, os participantes con DCLa tiveron peor rendemento na tarefa EDM que os participantes controis, cunha menor porcentaxe de acertos que estes últimos. Non obstante, non se atoparon diferenzas entre os grupos nos tempos de reacción, tanto aos acertos como aos erros.

Este fenómeno replica outros resultados nos que os participantes con DCL, a pesar de amosar unha peor execución que os participantes controis nunha tarefa de emparellamento demorado (Deiber et al., 2015) ou nunha tarefa *n-back* (Fodor et al., 2018), non presentaron diferenzas respecto aos controis nos tempos de reacción. De feito, nun estudo recente cunha tarefa para medir especificamente o tempo de reacción en persoas con EA, persoas con DCL e controis, soamente se atoparon diferenzas nos tempos de reacción entre os participantes con EA respecto aos outros dous grupos; isto é, non se atoparon diferenzas entre controis e persoas con DCL (Chen et al., 2017). Así, o declive cognitivo que acompaña ao DCLa podería estar máis asociado aos procesos que implican á memoria de traballo en si que á velocidade de procesamento.

En relación á densidade de corrente normalizada nas RDIs escollidas, como se sinalou previamente atopouse maior actividade alfa nas RDI parietal e occipital nos participantes con DCLa que nos maiores controis. En concreto, esta maior actividade alfa observouse na sub-banda Alfa 2. As bandas de frecuencia alfa escolléronse neste traballo de maneira individual para que correspondera, en tódolos participantes, coa actividade das frecuencias que forman a subida ata o pico de alfa (Alfa 2) e coa actividade das frecuencias que forman a baixada dende o pico de alfa (Alfa 3).

Esta maior actividade Alfa 2 nos participantes con DCLa nas RDIs parietal e occipital podería interpretarse seguindo a hipótese da inhibición (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007), que postula que o aumento da actividade alfa ten un papel inhibitorio nas rexións nas que se localiza este aumento da actividade (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Deste xeito, a maior actividade alfa nos participantes con DCLa podería indicar que estes participantes están inhibindo as rexións corticais parietal e occipital en maior medida que os participantes controis. Esta interpretación casa cos resultados condutuais, xa que ao tratarse dunha tarefa de memoria de traballo visoespacial, esperaríamos que ámbalas dúas rexións corticais estiveran involucradas na tarefa: a RDI occipital no procesamento visual e a RDI parietal no procesamento espacial, por comprender áreas da corrente dorsal de procesamento (Ungerleider & Haxby, 1994). Se estas rexións se atopan máis inhibidas nos participantes con DCLa que nos controis, o procesamento dos estímulos a memorizar podería verse comprometido nos maiores con DCLa, o que podería reflectirse na menor porcentaxe de acertos dos participantes con DCLa en relación aos participantes controis.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Existen moi poucos traballos na literatura nos que se analizara a actividade alfa en tarefas de memoria de traballo con participantes con DCL e, dentro da escasa literatura existente, hai unha gran diversidade de resultados. Esta diversidade de resultados é moi posiblemente froito das distintas tarefas de memoria de traballo empregadas, así como dos diferentes métodos de

análise para extraer a actividade inducida e dos rangos de frecuencia empregados para delimitar a banda alfa. Así, na literatura pódense atopar traballos con resultados similares aos obtidos neste estudo (Fraga et al., 2017; Jiang, 2005; van der Hiele, Vein, Kramer, et al., 2007); outros traballos nos que se observa maior actividade alfa nos participantes controis que nos maiores con DCL (Deiber et al., 2011; Fodor et al., 2018; Serrano et al., 2020) e tamén, estudos nos que se encontran diferenzas entre persoas con DCL e controis noutras bandas de frecuencia como theta, pero non na banda alfa (Goodman et al., 2019; Kurimoto et al., 2012).

Deste xeito, na liña dos nosos resultados, Jiang (2005) observou maior actividade alfa en persoas con DCL respecto aos controis mentres os participantes facían sumas mentais, o que interpretou como un posible mecanismo compensatorio dos participantes DCL, ao atopar este aumento en tódolos eléctrodos analizados.

Un resultado interesante nesta mesma liña é o obtido por van der Hiele, Vein, Kramer, et al. (2007). Neste estudo, os participantes fixeron 2 tarefas de memoria de traballo: unha na que debían memorizar unha lista de imaxes e describilas 15 segundos despois, e outra na que debían facer o mesmo cunha lista de palabras. Neste estudo dividiuse a banda alfa en alfa lenta (de 8 a 10,5 Hz) e rápida (de 10,5 a 13 Hz) e, para cada tarefa, analizaron a actividade alfa durante os 15 segundos de mantemento en memoria de traballo, comparándoa coa actividade alfa dos participantes durante o rsEEG. Desta maneira, observaron que durante o mantemento das imaxes en memoria de traballo, os participantes DCL reducían menos a súa actividade alfa lenta respecto ao rsEEG que os participantes controis (é dicir, tiñan maior actividade alfa lenta que os controis), pero non atoparon diferenzas entre grupos no mantemento de palabras en memoria de traballo.

Nun estudo posterior deste mesmo grupo, observaron que ao analizar a banda alfa sen subdividila, a diferenza entre grupos desaparecía (Van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007). Neste sentido, aínda que no presente traballo empregamos un rango de alfa individual en base a FAI, a nosa banda Alfa 2 podería ser equivalente á banda de alfa lenta que empregaron van der Hiele, Vein, Kramer, et al. (2007) e na que atoparon maior actividade alfa no grupo DCL durante o mantemento en memoria de traballo de imaxes. Así, é posible que os cambios no EEG nos participantes con DCLa, respecto aos controis, estean máis localizados nas frecuencias máis lentas da banda alfa e que sexan máis sensibles á información non verbal.

Nesta mesma liña, Fraga et al. (2017), nunha tarefa *n-back* con números, atoparon unha diminución da actividade alfa respecto á liña base pre-estimulo máis pronunciada nos participantes controis que nos participantes con DCL. Non obstante, nun traballo posterior separaron os ensaios "iguais" e "non iguais" (segundo os participantes responderan correctamente se o estímulo era "igual" ou "non igual", respectivamente). Ao facer esta división, observaron que os maiores con DCL reducían máis a sua actividade alfa que os controis nos ensaios "non iguais" (é dicir, os controis tiñan mais actividade alfa); mentres que nos ensaios "iguais" sucedía o oposto: os participantes controis reducían máis a sua actividade alfa respecto á liña base en rexións frontais e occipitais que os participantes con DCL (Fraga et al., 2018).

Nese estudo FRAGA (CITA) argumentaron que a diferenza nos resultados dos dous tipos de ensaios podería deberse a que os ensaios "non iguais" resultaron máis fáciles que os ensaios "iguais", xa que os participantes tiñan mais acertos na condición "non iguais" que na condición "iguais". Así, explicaron os distintos resultados na actividade alfa das dúas condicións como consecuencia da diferenza nas demandas cognitivas entre os dous tipos de ensaios.

Debido ao limitado numero de épocas correctas, na nosa tarefa non puidemos facer a distinción entre ensaios "iguais" e "non iguais", o que podería estar enmascarando posibles diferenzas neste sentido. Non obstante, tamén é necesario ter en conta que estes resultados acháronse nunha tarefa *n-back*, na que non é posible diferenciar os distintos procesos da memoria de traballo. Polo tanto, non é posible saber se estas diferenzas se deben a actividade no mantemento da información en memoria de traballo ou a diferenzas na codificación e/ou recuperación da información.

Na outra cara da moeda, como se sinalou anteriormente, encóntranse traballos que atoparon resultados opostos aos obtidos no presente estudo. Nestes traballos, polo xeral, obsérvase que os participantes controis reducen menos a súa actividade alfa, respecto á súa liña base, que os participantes con DCL en distintas rexións corticais.

Así, Fodor et al. (2018) observaron nunha tarefa Stenberg con números que, no comezo do período de mantemento, os participantes DCL tiñan menor actividade alfa que os controis en eléctrodos centrais. De xeito similar, noutra tarefa Stenberg con letras Deiber et al. (2011) atoparon que durante a fase de codificación da tarefa, os participantes controis reducían menos a súa actividade alfa en rexións centrais, respecto á liña base no período pre-estimulo, que os participantes con DCL. No presente estudo non separamos o período de mantemento da tarefa en mantemento temperá e tardío como no traballo de Fodor et al. (2018), nin analizamos a actividade nunha RDI central. Non obstante, dado que Fodor et al. (2018) non observaron diferenzas no período de mantemento tardío, e que Deiber et al. (2011) obtiveron un resultado semellante durante a codificación; é posible que a diminución da actividade alfa, respecto á liña base, en rexións centrais no comezo do mantemento en memoria de traballo estea máis relacionada coa codificación en memoria de traballo que co mantemento da información en memoria de traballo.

Nun estudo posterior, Deiber et al. (2015) ao analizar a actividade alfa ante os estímulos aos que os participantes non tiñan que responder (estímulos "*non target*") nunha tarefa *2-back* verbal, tamén atoparon menor actividade alfa en rexións parietais dereitas en participantes con DCL e en controis que logo progresaron a DCL, respecto a controis que se mantiveron estables. Neste traballo Deiber et al. (2015) suxiren que a menor actividade alfa parietal dereita respecto á liña base, ante os estímulos "*non target*" nos grupos de participantes con DCL e controis que progresan a DCL, podería indicar que as alteracións no EEG que acompañan ao DCL estarían máis relacionadas coa atención selectiva que coa memoria de traballo en si.

Dado que o córtex parietal tamén se relaciona coa atención (Raz, 2004), é posible que a diferenza que atopamos no presente estudo entre o grupo DCLa e o grupo control tamén estea relacionada cos procesos atencionais, como suxiren en Deiber et al. (2015). Isto cadraría coa explicación proposta ao inicio desta discusión, xa que a maior actividade de alfa parietal nos

maiores con DCLa respecto aos controis podería interpretarse como un recrutamento ineficiente dos recursos atencionais nos participantes con DCLa. Este fenómeno podería darse pola inhibición das rexións corticais parietais que levarían a cabo o procesamento atencional. Ademais, esta inhibición podería dificultar a comunicación neural do córtex parietal e afectar ao control atencional exercido por esta rexión cortical sobre as representacións en memoria de traballo (de Vries et al., 2020).

En conclusión, a interpretación proposta nesta discusión dos resultados do **Estudo 3**, relacionaríase co carácter inhibitorio da actividade alfa. Propoñemos que a actividade parieto-occipital nos participantes con DCLa atoparíase inhibida, polo que a comunicación neural destas áreas sería menor que nos maiores cognitivamente sans. Resulta moi difícil precisar máis o papel da actividade alfa no DCLa e interpretar os nosos resultados en base a literatura existente, dado que existen moi poucos traballos sobre o tema, con grandes diferenzas na súa metodoloxía e cunha gran diversidade de resultados.

Como en moitas cousas, a verdade seguramente se encontre mesturada entre todas as posibles interpretacións. Para poder darlle sentido aos diversos achados sobre a actividade alfa no DCL, incluíndo os do presente estudo, é imprescindible máis investigación sobre a actividade oscilatoria no DCLa.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4.4 ESTUDO 4

4.4.1 Obxectivos e hipóteses

Neste estudo centrámonos na actividade de fondo (ou espontánea) da banda de frecuencia alfa. Como se mencionou na introdución desta tese de doutoramento, esta actividade é a mais estudada no envellecemento con DCL e hai un gran corpo de literatura previa describindo a redución de potencia na actividade alfa en repouso en función do declive cognitivo (ver revisón en Lejko et al., 2020).

Ao mesmo tempo, aínda que a actividade alfa tense relacionado coa activación cortical en persoas sas (Pfurtscheller & Da Silva, 1999), non está aínda clara cal é a relación funcional existente entre a diminución de potencia de alfa en repouso co declive nas funcións cognitivas, xa que a investigación se centrou nesta actividade en repouso de maneira descritiva e potencialmente diagnóstica.

Polo tanto, un obxectivo deste estudo é indagar nas diferenzas entre maiores cognitivamente sans e con DCLa na actividade alfa en repouso, rexistrada despois da realización de tarefas que implican un esforzo cognitivo. Así mesmo, outro obxectivo é afondar na relación entre a actividade alfa posterior en repouso e o esforzo cognitivo previo ao rexistro de alfa en participantes sans e con DCLa.

As hipóteses de traballo deste estudo foron:

1. Esperábase que o grupo DCLa tivera menor actividade alfa en RDIs posteriores que o grupo MC no rsEEG.
2. A actividade alfa posterior no rsEEG gardará relación co estado cognitivo, de tal maneira que a menor actividade alfa estará asociada con peor función cognitiva (reflectida polas puntuacións nas probas neuropsicolóxicas).
3. Seguindo a mesma lóxica, a actividade alfa posterior no rsEEG gardará relación co rendemento na tarefa EDM e co rendemento nunha tarefa de recoñecemento demorado, coa menor actividade alfa asociada a un peor rendemento.

Para isto, neste estudo analizarase a densidade de corrente normalizada da actividade alfa en repouso en maiores cognitivamente sans e diagnosticados con DCLa, despois de que realizaran a tarefa EDM e unha tarefa de memoria episódica. Para obter a densidade de corrente normalizada de alfa en cada grupo seguirase o mesmo procedemento de procesamento do sinal EEG e estimación de fontes neurais ca no estudo 3 e, de igual maneira, empregarase o mesmo procedemento para delimitar o rango da banda alfa de xeito individual para cada participante.

Así, compararase entre ambos grupos a densidade de corrente normalizada de alfa en repouso nas RDIs parietal e occipital. Estas RDI escolléronse por seren as rexións nas que predomina o ritmo alfa no rsEEG, e por seren as rexións nas que se atoparon diferenzas entre grupos no estudo 3 desta tese de doutoramento. Ademais, para cada grupo, farase a correlación entre a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG e o rendemento nas tarefas de memoria

previas ao rexistro do rsEEG, así como coas puntuacións en tests neuropsicolóxicos que midan a función cognitiva global.

4.4.2 Metodoloxía

4.4.2.1 Participantes

Os participantes que forman parte de este estudo son parte da mostra de participantes adultos maiores con envellecemento san e DCLa descrita no Capítulo 3 desta tese de doutoramento: "*Metodoloxía Xeral*" (Sección 3.1.2, páxina 27). Neste estudo empregouse a mesma mostra de 30 maiores cognitivamente sans e 40 doentes diagnosticados con DCLa que se empregou no **Estudo 3**.

Como neste estudo se analizou o rsEEG no canto do EEG durante a tarefa EDM, non foi necesario descartar participantes por non teren épocas suficientes por un mal rendemento na tarefa. Así, os grupos finais neste estudo estiveron formados polos 70 participantes.

Na táboa 12 pódese atopar a información de idade e anos de escolarización, así como a distribución de xénero para cada un dos grupos. Os dous grupos igualáronse nestas variables empregando unha proba *t* para mostras independentes para a idade (t = 0,75 e p = 0,456) e para os anos de escolarización (t = 1,19 e p = 0,238); e o test exacto de Fisher para a distribución de xénero (p = 0,071).

Táboa 12. Media (± DT) da idade e os anos de escolarización, así como a distribución de xénero nos grupos MC e DCLa.

	MC	DCLa
n	30	40
Idade	67,7 (± 8,1)	69,2 (± 9,0)
Xénero (F:M)	24:6	23:17
Anos de escolarización	11,1 (± 3,2)	10,0 (± 4,3)

4.4.2.2 Datos neuropsicolóxicos

Para obter unha medida da función cognitiva global, neste estudo empregáronse as puntuacións obtidas nas seguintes probas neuropsicolóxicas: a puntuación no *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975) e a puntuación total na batería *Cambrigde Cognitive Assessment – Revised* (CAMCOG-R) (Roth et al., 1986) - versións españolas (López-Pousa, 2003); baremos españois (Pereiro Rozas et al., 2015) .

Ademais, para obter unha medida da función executiva calculouse un índice derivado do *Trail Making Test* (TMT) (Reynolds, 2002) - baremo español, NEURONORMA, (Peña-Casanova et al., 2009). Para este índice calculouse a diferenza entre o tempo empregado ao

realizar a forma B do TMT e o tempo empregado na forma A do TMT (i.e., forma B – forma A).

Respecto á interpretación das puntuacións, para o MMSE e a puntuación total do CAMCOG-R os valores máis altos representan unha mellor función cognitiva; pola contra, no índice derivado do TMT os valores máis altos indican unha peor función executiva.

4.4.2.3 Datos condutuais

Neste estudo empregáronse os datos condutuais de dúas tarefas de memoria que os participantes realizaron xusto antes da adquisición do rexistro rsEEG.

A primeira destas tarefas foi a tarefa EDM. A segunda tarefa foi a fase de recoñecemento demorado dunha tarefa de memoria episódica que se describe a continuación (ver Sección 4.4.2.3.1 para máis detalles).

As variables condutuais medidas en cada tarefa foron:

- Na tarefa EDM: a porcentaxe de respostas correctas, o tempo de reacción nas respostas correctas e o tempo de reacción nas respostas erróneas.
- Na tarefa de recoñecemento demorado en memoria episódica: a porcentaxe de respostas correctas e o tempo de reacción nas respostas correctas.

4.4.2.3.1 Tarefa de memoria episódica

A tarefa de memoria episódica tratábase dunha tarefa de recoñecemento novo/vello (N/V) que contou cunha fase de codificación-aprendizaxe con recoñecemento inmediato e unha fase de recoñecemento demorado.

Na fase de codificación-aprendizaxe os participantes tiñan que memorizar unha lista de 30 palabras presentadas de maneira secuencial e aleatoria. Esta lista presentábase tres veces, e ao rematar cada unha das presentacións os participantes tiñan que realizar unha tarefa de recoñecemento inmediato na que debían responder pulsando o botón axeitado segundo a palabra que se lles presentaba fora "vella" (é dicir, aparecera na lista de 30 palabras memorizadas) ou "nova" (é dicir, non aparecera na lista memorizada). A duración total desta fase da tarefa foi de 15 minutos.

A fase de recoñecemento demorado levouse a cabo 20 minutos despois do remate da fase de codificación-aprendizaxe. Nesta fase, aos participantes presentóuselles secuencialmente unha lista de 110 palabras: 50 palabras "novas" e as 30 palabras "vellas", repetidas dúas veces para un total de 60 palabras "vellas". Os participantes tiñan que premer nun botón para indicar se a palabra presentada era "vella" e nun botón diferente se a palabra era "nova". Unha resposta era considerada correcta cando contestaban "nova" ou "vella" cando a palabra o era.

Nos 20 minutos entre as dúas fases desta tarefa os participantes realizaron a tarefa EDM.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.4 Procesamento do sinal EEG

O procesamento do sinal EEG fíxose seguindo un procedemento semellante ao descrito no **Estudo 3** (ver Sección 4.3.2.3, páxinas 55 a 56, deste capítulo para máis detalles), empregando a ferramenta *EEGLab* no programa *Matlab* 2016.

Os 3 minutos de trazado rsEEG continuo segmentáronse en épocas de 2 segundos, tras o cal se realizou a corrección das tendencias inducidas polas flutuacións lentas na serie temporal do sinal EEG rexistrado.

Tras segmentar o EEG continuo realizouse unha inspección visual, co fin de identificar segmentos afectados por artefactos. Nesta primeira análise visual rexeitáronse aquelas épocas con artefactos condutuais (i.e. somnolencia, tose e movementos) en base as anotacións feitas polos investigadores durante a adquisición do EEG. Todos os participantes tiveron un mínimo de 40 épocas libres de artefactos.

A continuación, realizouse unha análise ACI seguida da eliminación dos compoñentes independentes estimados que amosasen artefactos residuais instrumentais ou biolóxicos (por exemplo, artefactos debidos a movementos oculares e musculares ou latexo cardíaco). Por último, empregouse *EEGLab* para reconstruír o sinal sen os compoñentes afectados por estes artefactos, e realizouse unha segunda inspección visual para comprobar que tódalas épocas estiveran libres de artefactos e rexeitar as que non. Neste punto, de novo, volveuse a comprobar que os participantes tiveran un mínimo de 40 épocas libres de artefactos para continuar a análise.

4.4.2.5 Estimación de fontes neurais con eLORETA

Para a estimación de fontes neurais co programa eLORETA empregouse o mesmo procedemento xa descrito no **Estudo 3** (ver Sección 4.3.2.4, páxina 56, deste capítulo para máis detalles).

Seguindo este procedemento, as épocas libres de artefactos xa procesadas con *EEGLab* exportáronse e introducíronse en eLORETA co fin de obter as estimacións normalizadas de densidade de corrente en fontes neurais.

Dado que a actividade alfa en repouso é predominante nas rexións posteriores, para este estudo escolléronse dúas RDIs que comprenderon as seguintes áreas de Brodmann:

1. Parietal: AB 5, 7, 30, 39, 40, e 43.
2. Occipital: AB 17, 18, e 19.

As estimacións de eLORETA para cada RDI calculáronse obtendo a media dos valores de densidade de corrente normalizada estimada de todos os *vóxeles* incluídos na RDI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.6 Delimitación do rango de alfa

Para a delimitación do rango de alfa, neste estudo seguiuse un procedemento semellante ao xa descrito no **Estudo 3** (ver Sección 4.3.2.5, páxinas 56 e 57, deste capítulo para

máis detalles); coa particularidade de que para o presente estudo non se empregaron as sub-bandas Alfa 2 e Alfa 3 por separado, senón que se analizaron agrupadas como Alfa.

Así, igual ca no **Estudo 3**, os límites da banda de frecuencia alfa delimitáronse de maneira individual para cada participante, atendendo á morfoloxía da súa actividade EEG e identificando os límites da banda de frecuencia alfa de maneira individualizada en torno á FT e á FAI de cada participante.

Ao igual que no **Estudo 3**, escolléronse para a súa análise as bandas de frecuencia Alfa 2 e Alfa 3, dado que son as frecuencias arredor da FAI. Tras obter os límites individuais destas bandas para cada participante, este rango aplicouse ás estimacións de densidade de corrente normalizadas de eLORETA de cada participante e estes valores promediáronse para obter o valor dunha única banda de frecuencia Alfa para cada RDI.

4.4.2.7 Análises estatísticas

As análises estatísticas foron realizadas co programa comercial STATISTICA 10 (StatSoft Inc., www.statsoft.com).

En primeiro lugar, para a análise da densidade de corrente normalizada en fontes neurais realizouse un ANOVA de medidas repetidas co factor intra-participantes **RDI** (con dous niveis: Occipital e Parietal) e co factor inter-participantes **Grupo** (con dous niveis: MC e DCLa). Para os efectos principais e as interaccións entre factores empregouse a corrección Greenhouse–Geisser en tódolos casos nos que a condición de esfericidade non se cumprise. Ademais, tamén se comparou entre ambos grupos os valores correspondentes á FT e FAI empregando unha proba *t* para mostras independentes.

En segundo lugar, calculouse a correlación entre as variables condutuais das tarefas de memoria e a densidade de corrente normalizada do sinal rsEEG na banda alfa, nas RDI occipital e parietal por separado. Para isto empregouse un test de Pearson para tódalas correlacións entre as variables do rsEEG e o rendemento nas tarefas, xa que todas elas tiñan unha distribución normal (confirmado por valores $p < 0,05$ para todas as variables no test de Kolmogorov–Smirnov).

Seguidamente, calculouse a correlación entre as puntuacións nas probas neuropsicolóxicas e a densidade de corrente normalizada da banda alfa no rsEEG, nas RDI occipital e parietal por separado. Para a correlación entre a actividade alfa e as puntuacións do MMSE empregouse unha proba de Spearman debido á distribución non normal das puntuacións no MMSE (Kolmogorov-Smirnov: d = 0,155 , p < 0,100); para o resto das correlacións empregouse a proba de Pearson, por teren unha distribución normal ($p < 0,05$ no test de Kolmogorv-Smirnov).

Todas as correlacións realizadas fixéronse por separado para os grupos MC e DCLa.

Por último, para comprobar se existían diferenzas entre grupos nos coeficientes de correlación que acadaron a significación estatística, realizouse un cómputo baseado na transformación *r* a Z de Fisher (Fisher, 1921).

A proba estatística para comparar ambos coeficientes de correlación defínese como:

$$z = \frac{Z_1 - Z_2}{\sigma_{Z_1 - Z_2}}$$

Onde Z_1e Z_2 son as transformacións-Z de Fisher do coeficiente de correlación de cada grupo, mentres que é a desviación típica calculada da seguinte maneira:

$$\sigma_{Z_1 - Z_2} = \sqrt{\sigma_{Z_1}^2 + \sigma_{Z_2}^2} = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}$$

Onde n é o tamaño da mostra para cada grupo.

Polo tanto, esta proba dá como resultado un valor Z que indica se as diferenzas entre os coeficientes de correlación de cada grupo son estatisticamente significativas.

Para tódalas análises estatísticas empregouse unha $p \leq 0,05$ para considerar un resultado como estatisticamente significativo.

4.4.3 Resultados

4.4.3.1 Actividade alfa normalizada nos grupos MC e DCLa

Nas probas *t* para mostras independentes non se atoparon diferenzas estatisticamente significativas entre os grupos MC e DCLa nos valores medios de frecuencia para a FT (*t* = 0,053; *p* = 0,96) nin para a FAI (*t* = - 0,661; *p* = 0,51) (ver táboa 13).

Táboa 13. Valores medios (± DT) da FT e a FAI nos grupos MC e DCLa.

	MC	DCLa
n	30	40
FT (Hz)	5,7 (± 1,2)	5,7 (± 1,4)
FAI (Hz)	9,1 (± 1,2)	9,3 (± 1,3)

En relación á densidade de corrente normalizada para a banda Alfa nas RDI parietal e occipital, no ANOVA **RDI x Grupo** non se atoparon interaccións significativas entre os factores **Grupo** (MC e DCLa) e **RDI** (Parietal e Occipital): *F*(1,68) = 0,49; *p* = 0,487; nin tampouco diferenzas significativas entre grupos: *F*(1,68) = 0,04; *p* = 0,843 (ver figura 9). O factor RDI foi significativo: *F*(1,68): 11,61; p = 0,001.

Na figura 10 pódense observar os valores individuais de densidade de corrente normalizada para cada grupo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

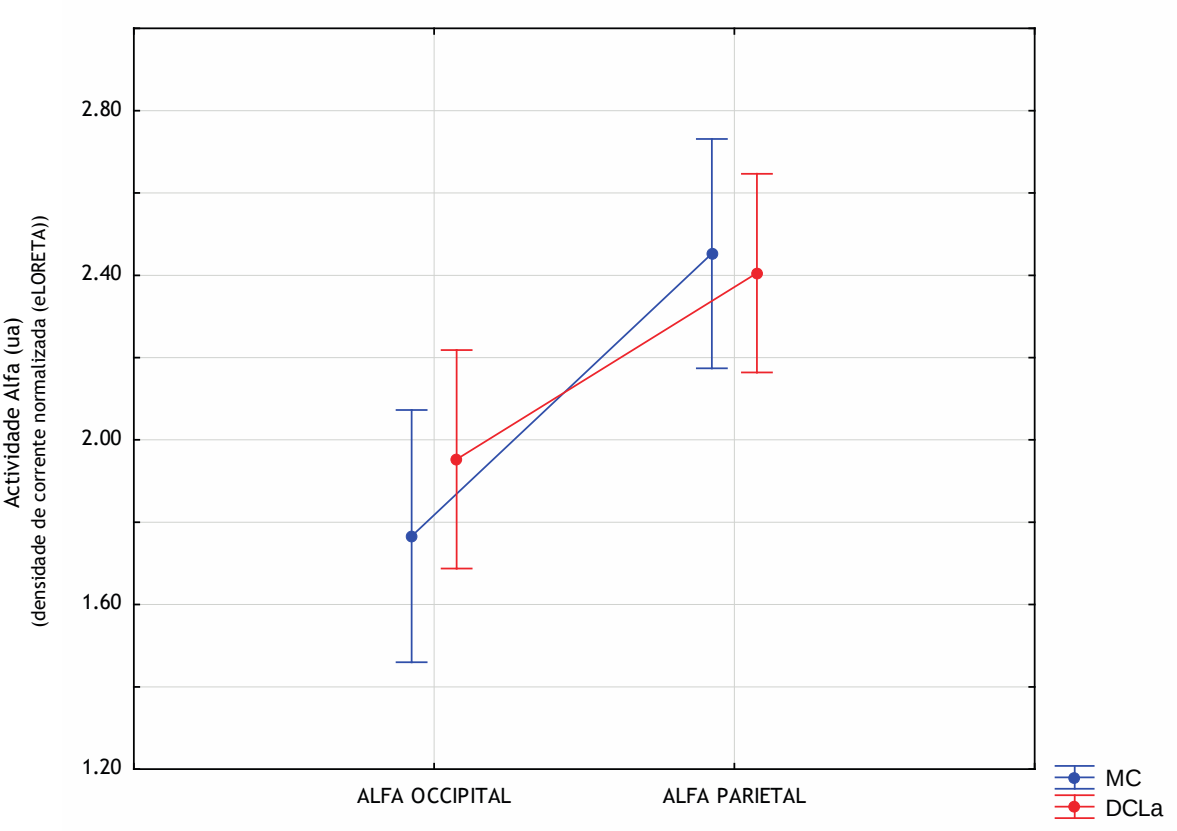
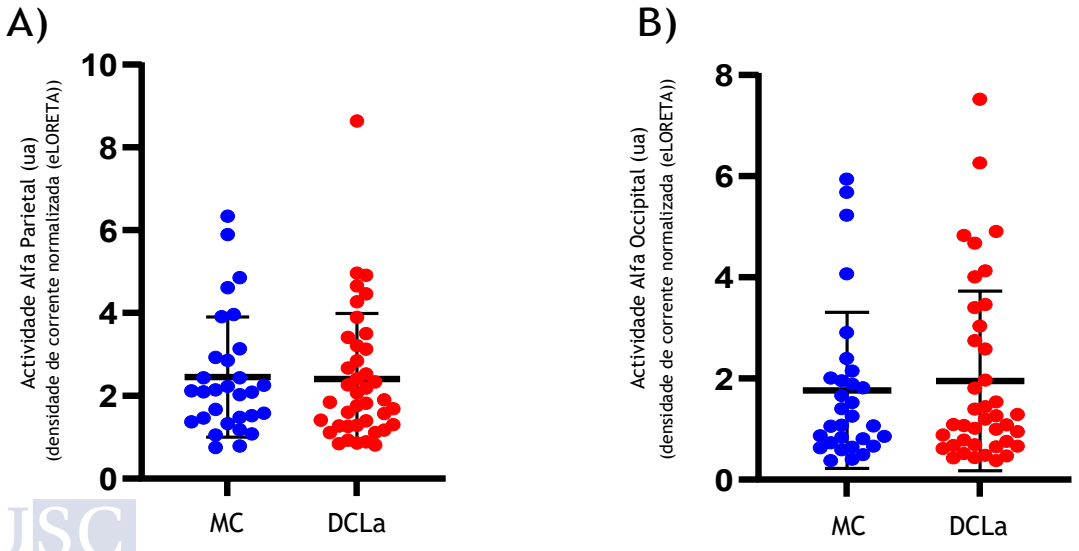


Figura 9. Valores medios e erro estándar (sinalado polas barras verticais) para a densidade de corrente normalizada da banda Alfa no rsEEG nas RDI Parietal e Occipital, para os grupos MC e DCLa; ua: unidades arbitrarias.



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

Figura 10. Valores individuais da densidade de corrente normalizada rexional da banda Alfa no rsEEG na RDI Parietal (A) e na RDI Occipital (B), para os grupos MC e DCLa; ua: unidades arbitrarias.

4.4.3.2. Correlación da actividade alfa co rendemento nas tarefas de memoria

Respecto á tarefa N/V de recoñecemento demorado, no grupo MC observouse unha correlación positiva, estatisticamente significativa, entre a densidade de corrente normalizada da banda Alfa na RDI Parietal e o tempo de reacción nos acertos (p = 0,016): unha maior densidade de corrente normalizada en alfa parietal asóciase a maior tempo de reacción na tarefa. Pola contra, non se acharon correlacións estatisticamente significativas coa densidade de corrente normalizada de alfa na RDI occipital. No grupo DCLa non se atoparon correlacións estatisticamente significativas en ningunha das RDIs (ver táboa 14 e figura 11).

Táboa 14. Correlacións (*r* de Pearson) entre a densidade de corrente normalizada da banda Alfa nas RDI Parietal e Occipital e o rendemento na tarefa N/V de recoñecemento demorado nos grupos MC e DCLa.

	Alfa Parietal		**Alfa Occipital**	
	MC	*DCLa*	*MC*	*DCLa*
Acertos (%)	-0,193	0,206	-0,107	0,111
Tempo de reacción en acertos (ms)	**0,436***	-0,094	0,108	-0,121

* p < 0,05

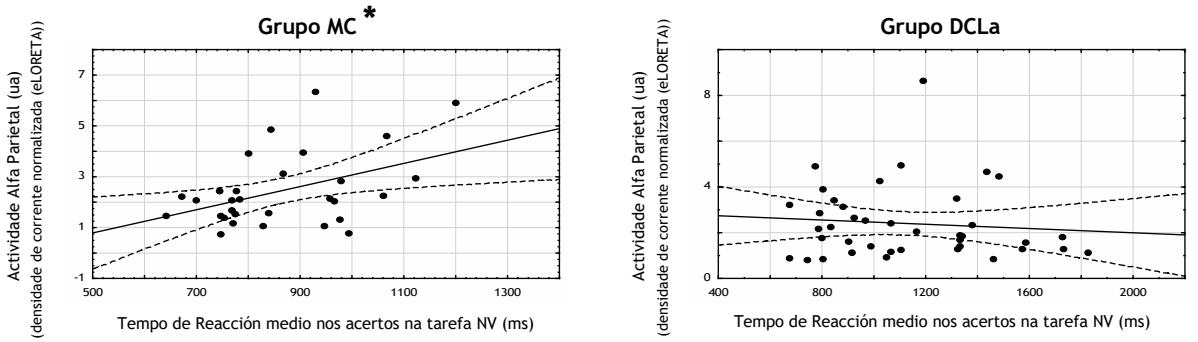


Figura 11. *Nube de puntos* amosando a correlación entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Parietal e o tempo de reacción nos acertos na tarefa N/V de recoñecemento demorado, nos grupos MC e DCLa. Márcase cun asterisco (*) a correlación estatisticamente significativa; ua: unidades arbitrarias.

En relación á tarefa EDM, no grupo MC atopouse unha correlación negativa estatisticamente significativa (p = 0,051) entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Parietal e a porcentaxe de respostas correctas: é dicir, unha maior densidade de corrente normalizada en alfa asóciase a menos acertos na tarefa.

Ademais, tamén se atopou unha correlación positiva estatisticamente significativa (p < 0,023) entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Occipital e o tempo de reacción nos erros; de tal xeito que a maior actividade na banda Alfa en rexións occipitais acompáñase dun maior tempo de reacción nos erros na tarefa EDM (ver táboa 15 e figura 11).

No grupo DCLa non se observou ningunha correlación estatisticamente significativa (ver táboa 15 e figura 12).

Táboa15. Correlacións (*r* de Pearson) entre a densidade de corrente normalizada da banda Alfa nas RDI Parietal e Occipital e o rendemento na tarefa EDM, para os grupos MC e DCLa.

	Alfa Parietal		**Alfa Occipital**	
	MC	*DCLa*	*MC*	*DCLa*
Acertos (%)	**-0,359***	-0,001	0,087	-0,110
Tempo de reacción en acertos (ms)	0,242	0,098	0,348	0,002
Tempo de reacción en erros (ms)	0,352	0,069	**0,415***	-0,045

* p < 0,05

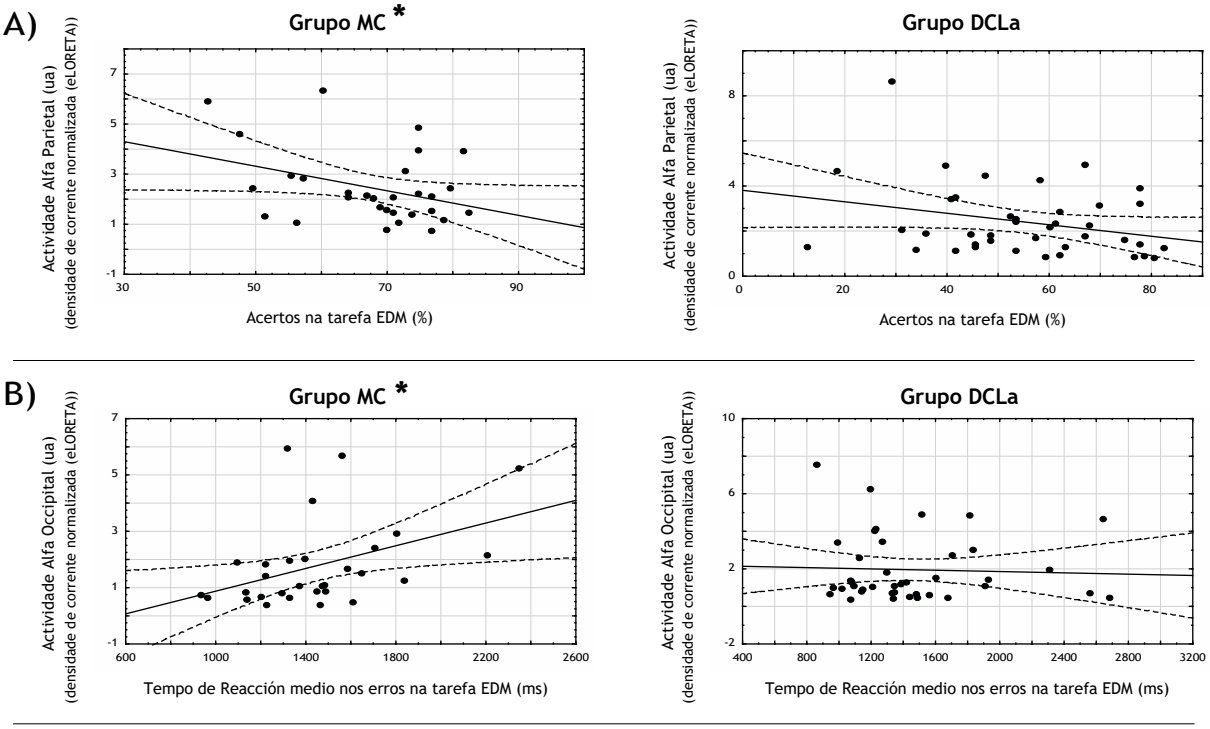


Figura 12. *Nube de puntos* amosando a correlación entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa nas RDI Parietal e Occipital e o rendemento na tarefa EMD nos grupos MC e DCLa: A) correlación coa porcentaxe de acertos na tarefa EDM; B) correlación co tempo de reacción medio nos erros na tarefa EDM. Márcanse cun asterisco (*) as correlacións significativas; ua: unidades arbitrarias.

4.4.3.3. Correlación da actividade alfa coas puntuacións neuropsicolóxicas

No grupo MC atopáronse correlacións negativas, estatisticamente significativas, entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Parietal e as puntuacións obtidas no MMSE ($p < 0,006$); así como coa puntuación total obtida na batería CAMCOG-R ($p = 0,008$). Así mesmo, atopouse unha correlación positiva, estatisticamente significativa, entre a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Parietal e o índice derivado do TMT[4] ($p < 0,001$) (ver táboa 16 e figura 12). En resumo, no grupo MC observouse que unha maior actividade alfa parietal no rsEEG acompáñase dunha peor función cognitiva.

No grupo DCLa non se atopou ningunha correlación estatisticamente significativa con ningunha das tres medidas neuropsicolóxicas (ver táboa 16 e figura 13).

Táboa 16. Correlacións (*r* de Pearson) entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa nas RDI Parietal e Occipital e as puntuacións obtidas nas probas neuropsicolóxicas para os grupos MC e DCLa

	Alfa Parietal		**Alfa Occipital**	
	MC	*DCLa*	*MC*	*DCLa*
Puntuación total CAMCOG-R	**-0,478****	-0,029	-0,205	0,108
Índice derivado do TMT (B-A)	**0,565****	-0,104	0,013	0,004
Puntuación MMSE	**-0,494**[a]**	0,078	-0,237[a]	0,013

MMSE: *Mini-Mental State Evaluation*; CAMCOG: *Cambridge Cognition Examination*

[a]: Empregouse a proba r de Spearman's *r* debido á distribución non normal dos datos

** $p < 0.01$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[4] Índice derivado do TMT: forma B - forma A

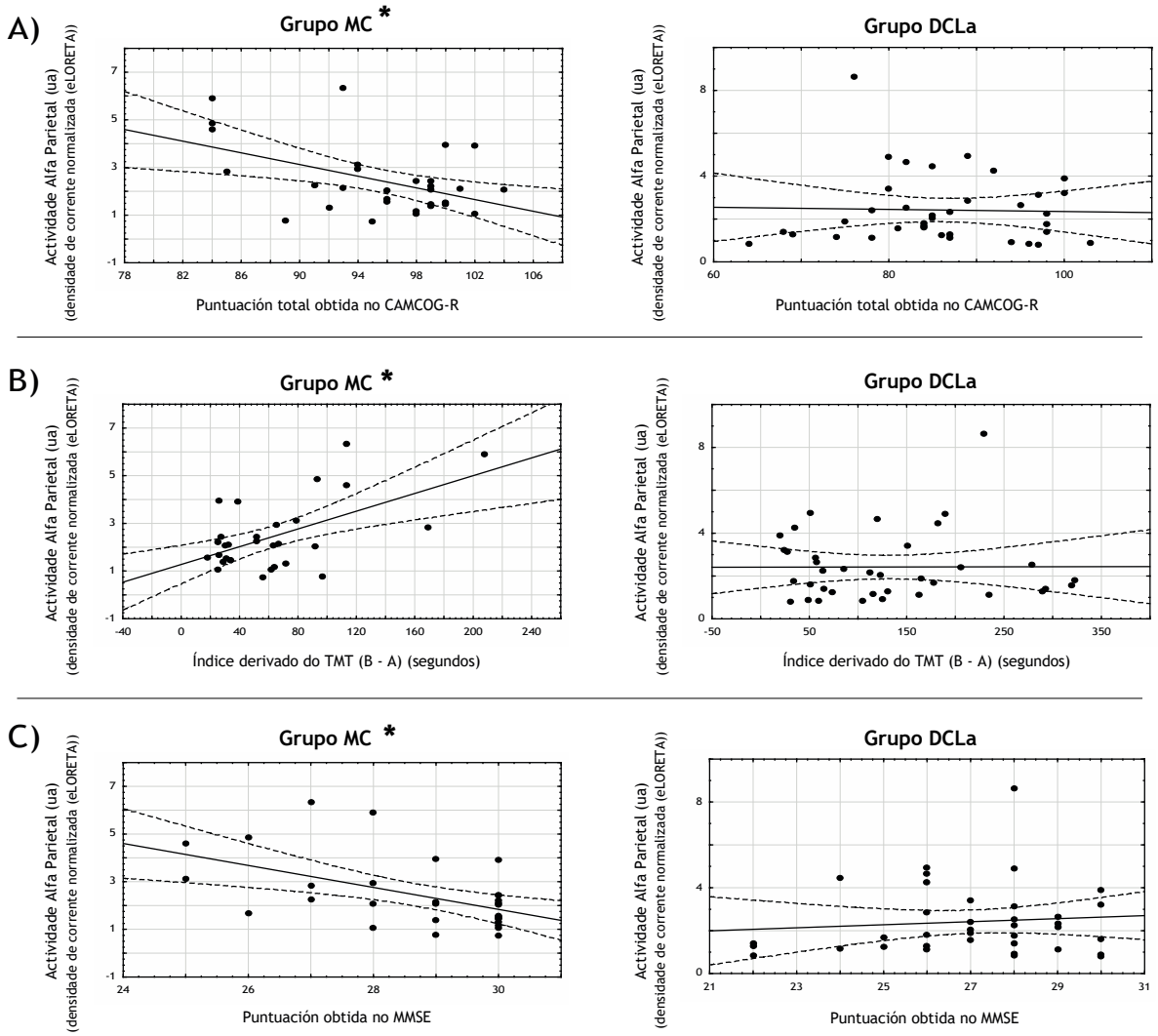


Figura 13. *Nubes de puntos* amosando a correlación entre a densidade de corrente normalizada na banda Alfa na RDI Parietal e as puntuacións obtidas nas probas neuropsicolóxicas para os grupos MC e DCLa: A) correlación coa puntuación total obtida na batería CAMCOG-R; B) correlación co índice derivado do TMT; C) correlación coa puntuación obtida no MMSE. Márcanse cun asterisco (*) as correlacións estatisticamente significativas (p < 0,05); ua: unidades arbitrarias.

4.4.3.4. Diferenzas entre os grupos DCLa e MC nos coeficientes de correlación

Na tarefa N/V de memoria episódica atopouse unha diferenza estatisticamente significativa entre os coeficientes de correlación dos grupos MC e DCLa. En concreto, o grupo MC mostrou unha maior correlación positiva que o grupo DCLa na correlación entre a actividade alfa parietal e o tempo de reacción nos acertos (z = 2,22; p = 0,026).

Pola contra, na tarefa EDM non se observaron diferenzas estatisticamente significativas entre grupos nos coeficientes de correlación.

Por último, en relación ás puntuacións nas probas neuropsicolóxicas, encontráronse diferenzas estatisticamente significativas entre os coeficientes de correlación dos grupos MC e DCLa. Especificamente, o grupo MC amosou unha correlación negativa maior que o grupo

DCLa nas correlacións entre a actividade alfa parietal e as puntuacións no MMSE (z = -2,45; p = 0,014) e CAMCOG-R (z = -1,94; p = 0,052); así como unha correlación positiva maior ca o grupo DCLa entre a actividade alfa parietal e o índice derivado do TMT (z = 2,94; p = 0,003).

4.4.4 Discusión de resultados

Neste estudo analizouse a actividade rsEEG, adquirida 5 minutos despois de realizar dúas tarefas de memoria, en maiores cognitivamente sans e con DCLa.

O obxectivo deste estudo foi caracterizar a actividade rsEEG na banda alfa nestes dous grupos de participantes; así como analizar se esta actividade gardaba relación co rendemento nas tarefas de memoria previas ao rexistro do rsEEG e coa súa función cognitiva global, medida con probas neuropsicolóxicas.

En relación a actividade alfa no rsEEG non se atoparon diferenzas entre grupos na actividade alfa en repouso, tanto na RDI Parietal como na Occipital. Respecto á relación entre a actividade alfa no rsEEG rexistrado despois das tarefas de memoria e o rendemento nestas, observouse que nos participantes controis o rendemento nas tarefas de memoria gardaba unha relación negativa coa súa actividade alfa no rsEEG en rexións posteriores. Do mesmo xeito, nos participantes controis a función cognitiva global[5] gardaba unha relación negativa coa súa actividade alfa en repouso en rexións parietais. Pola contra, ningunha destas relacións foi observada nos participantes con DCLa.

A actividade alfa posterior é un dos trazos máis prominentes do rsEEG, e xeralmente na literatura atópase unha diminución desta actividade en persoas con DCL respecto a maiores con envellecemento san (para unha revisión ver Lejko et al., 2020). Non obstante, no presente estudo non se replicou este resultado. Unha posible explicación para isto ten que ver co feito de que, en persoas sas, unha actividade alfa atenuada en rexións posteriores reflicte maior activación cortical (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Deste xeito, é posible que os resultados obtidos estean relacionados co feito de que o rsEEG neste traballo, ao contrario que en estudos previos, se rexistrara despois de que os participantes fixeran un esforzo cognitivo na realización das tarefas de memoria. Este esforzo cognitivo podería ter activado as rexións posteriores do córtex, o que á súa vez podería influír no rsEEG adquirido despois das tarefas, de forma que enmascarara as diferenzas entre maiores cognitivamente sans e con DCLa.

En concordancia con esta hipótese, nun dos resultados principais do estudo encontramos que nos participantes controis (pero non nos participantes con DCLa) o rendemento nas tarefas de memoria gardaba unha correlación negativa coa súa actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG; de tal maneira que o bo rendemento nas tarefas acompañábase dunha menor actividade alfa en repouso en rexións posteriores.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[5] medida polas puntuacións obtidas en probas neuropsicolóxicas estándares: MMSE, CAMCOG-R e TMT.

De forma xeral, a actividade alfa en repouso tense relacionado co rendemento en diferentes tarefas cognitivas (Clements et al., 2021; Mahjoory et al., 2019); pero cunha relación oposta á observada no presente estudo: unha maior actividade alfa no rsEEG tende a acompañarse dunha mellor execución en tarefas cognitivas. Así e todo, a discrepancia dos nosos resultados coa literatura previa podería explicarse, de novo, polas diferenzas na metodoloxía: os estudos que analizaron a correlación da actividade alfa en repouso co rendemento en tarefas cognitivas rexistraron o rsEEG inmediatamente antes da realización das tarefas (Clements et al., 2021) ou incluso en días distintos (Mahjoory et al., 2019); mentres que no presente estudo o rexistro do rsEEG realizouse despois de que os participantes fixeran as tarefas de memoria. Este feito reforza a idea de que, nas circunstancias do presente estudo, é posible que o esforzo cognitivo investido na realización das dúas tarefas de memoria puidera afectar á actividade alfa espontánea; o cal explicaría a diferenza dos nosos resultados coa literatura previa.

A evidencia existente mostra consistentemente que, en tarefas de memoria de traballo visuais, a actividade alfa atópase atenuada en rexións occipitais relacionadas coa tarefa (van Ede et al., 2017). Ademais, esta redución da actividade alfa tense relacionado co rendemento nas propias tarefas (para unha revisión, ver van Ede, 2018). Do mesmo xeito, tamén se ten observado a redución da actividade alfa en rexións parietais durante tarefas de memoria episódica novo/vello (ver revisión en Hanslmayr et al., 2012). En ambos os casos, este fenómeno obsérvase con tarefas semellantes ás empregadas neste estudo.

A diminución da actividade alfa pénsase que podería reflectir a desinhibición de redes corticais, o cal facilitaría a comunicación neural e, polo tanto, o bo rendemento nunha tarefa (Griffiths et al., 2019; Hanslmayr et al., 2016). Esta redución da actividade alfa localizaríase nas rexións corticais relevantes para a tarefa que se estivera a realizar (van Ede et al., 2017). Seguindo este marco teórico, poderíanse explicar as correlacións observadas no presente estudo no grupo de maiores sans para a actividade alfa parietal e occipital no rsEEG.

En ambas as tarefas encontráronse correlacións estatisticamente significativas entre o rendemento e a actividade alfa parietal en repouso, independentemente do tipo de estímulo (imaxes vs. palabras) ou da modalidade de memoria (memoria de traballo vs. memoria episódica). Este feito podería indicar a implicación de redes atencionais no desempeño de ambas as tarefas de memoria, pois dito procesamento tense asociado a rexións parietais (Raz, 2004; Raz & Buhle, 2006) e podería ser un elemento común ás dúas tarefas.

Polo tanto, e como xa se avanzou, poderíase especular que a actividade cerebral dos participantes controis durante a realización das tarefas de memoria puidera afectar á activación cortical; tal e como se revela pola actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG rexistrado 5 minutos despois dun esforzo cognitivo intenso.

Neste sentido, a actividade alfa como marcador da activación cortical sábese que é sensible á fatiga mental. Nos traballos que analizaron os efectos da fatiga mental no sinal EEG observáronse cambios na actividade alfa dos participantes, dende o inicio ata o remate dunha secuencia de tarefas cognitivas. Estes cambios ademais asociáronse co esforzo cognitivo investido nestas tarefas (ver revisións en Borghini et al., 2014; Tran et al., 2020) e poden durar varios minutos tras o remate de ditas tarefas cognitivas (ver Jacquet, Poulin-Charronnat, Bard,

& Lepers, 2021; Jacquet, Poulin-Charronnat, Bard, Perra, et al., 2021). Neste sentido, é posible que un intervalo de tempo de 5 minutos sexa insuficiente para que a activación cerebral amose propiedades semellantes ás observadas ao seu nivel basal (i.e., anterior á realización das tarefas de memoria).

Dada a correlación inversa nos participantes controis entre o rendemento nas tarefas e a actividade alfa nas rexións posteriores no rsEEG subseguinte; pódese tamén especular que a mellor execución nas tarefas de memoria reflectiría unha maior implicación dos sistemas atencionais e de memoria. Isto comportaría unha maior activación cortical relacionada con estas tarefas que, nestas condicións experimentais, podería prolongarse no tempo ata o rexistro rsEEG.

Relacionado con isto, neste estudo tamén se observou unha correlación negativa entre a función cognitiva global e a actividade alfa parietal no rsEEG nos participantes controis, pero non nos participantes con DCLa; de tal xeito que só nos primeiros a menor actividade alfa parietal acompañouse de puntuacións nas probas neuropsicolóxicas que evidenciaban unha mellor función cognitiva.

Ao igual que co rendemento nas tarefas, na literatura encóntrase consistentemente que a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG garda unha relación directa coa función cognitiva global en maiores; de tal xeito que a maior actividade alfa no rsEEG en rexións posteriores relaciónase cunha mellor función cognitiva, medida con tests neuropsicolóxicos (ver revisións en Babiloni et al., 2020; Ishii et al., 2018). En concreto, observouse que a maior actividade alfa en rexións posteriores acompáñase de mellores puntuacións obtidas no MMSE ou no CAMCOG, tanto en maiores cognitivamente sans como en doentes de EA con déficits cognitivos (Babiloni et al., 2013; Babiloni et al., 2015; Babiloni et al., 2014; Babiloni et al., 2018; Babiloni et al., 2011; Claus et al., 2000; Musaeus et al., 2018). Polo tanto, ás correlacións observadas no presente estudo no grupo de maiores cognitivamente sans están na dirección oposta da literatura existente.

Non obstante, os resultados obtidos neste estudo non contradín necesariamente a literatura previa. Se o esforzo cognitivo previo afectou á actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG, da mesma maneira na que a relación entre esta actividade e o rendemento nas tarefas de memoria se viu afectada, é posible que a relación coa función cognitiva global tamén se vira afectada polo esforzo cognitivo previo ao rexistro do rsEEG. Entón, poderíase especular que os maiores controis con mellor función cognitiva global puideron investir maior esforzo cognitivo na realización das tarefas de memoria, o que puido afectar á súa activación cortical no rsEEG máis intensamente que os maiores cognitivamente sans con peor función cognitiva global.

Por último, observouse que tanto a magnitude das correlacións estatisticamente significativas entre a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG e o rendemento nas tarefas de memoria; como a magnitude das correlacións estatisticamente significativas entre a actividade alfa parietal no rsEEG e a función cognitiva global, dependían do estado cognitivo dos participantes: é dicir, da súa diagnose. Especificamente, atopouse que a correlación entre a actividade alfa parietal no rsEEG e a execución na tarefa de memoria episódica era maior nos participantes controis que nos participantes con DCLa. Do mesmo xeito, a correlación entre a

actividade alfa e a función cognitiva global tamén era maior nos participantes controis que nos maiores con DCLa. De feito, no grupo DCLa estas correlacións non chegaron sequera á significación estatística.

Á luz deste feito, poderíase especular que os participantes do grupo DCLa puideron estar menos implicados cognitivamente ao realizar as tarefas de memoria. Neste sentido, moitos maiores diagnosticados con DCLa amosan disfuncións executivas frontais que poderían diminuír a súa implicación cognitiva ao facer as tarefas de memoria (Brandt et al., 2009; Johns et al., 2012; Jung et al., 2020; Zheng et al., 2012; Zheng et al., 2014; Zurron et al., 2018). Isto, polo seu lado, tamén puido afectar á actividade alfa no rsEEG nos participantes con DCLa.

Non obstante, é necesario ter en conta que o presente estudo ten unha gran limitación: a falta dun rexistro rsEEG previo á realización das tarefas de memoria para poder comparar axeitadamente a actividade alfa en rexións posteriores antes e despois das tarefas cognitivas. Neste sentido, en investigacións futuras sería interesante non só rexistrar a actividade en repouso antes e despois do esforzo cognitivo, se non tamén facelo con diferentes intervalos de tempo tras o remate das tarefas cognitivas (por exemplo, 5, 15 e 30 minutos despois).

Como conclusión, semella que o esforzo cognitivo previo podería afectar á actividade alfa espontánea de maneira diferencial en persoas cognitivamente sas e con DCLa. Neste sentido, tamén parece existir unha relación entre a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG e a función cognitiva, xa que a relación entre estas dúas variables tamén se viu afectada. Isto debería ser tido en conta ao comparar a actividade EEG en grupos con diferentes graos de deterioración cognitiva (como por exemplo, maiores con envellecemento cognitivamente san e con DCLa) se se empregan deseños con tarefas cognitivas secuenciais, pois os resultados obtidos poderían verse afectados polo efecto diferencial da implicación nestas actividades cognitivas sobre a activación cortical; tal e como se pode ver na actividade alfa espontánea.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN FINAL

Neste capítulo farase un pequeno resumo global dos resultados e as discusións que conformaron o corpo desta tese de doutoramento, co fin de relacionar os resultados obtidos cos obxectivos marcados no inicio desta tese de doutoramento e poñelos nunha perspectiva máis global.

O primeiro e segundo obxectivos da presente tese de doutoramento comprenderon o estudo da actividade alfa durante o mantemento de información visoespacial en memoria de traballo. No primeiro obxectivo o foco estivo no aumento das demandas cognitivas, mentres que o segundo centrábase no estado cognitivo dos participantes. O primeiro obxectivo cumpriuse cos **Estudos 1** e **2**, mentres que o segundo obxectivo cumpriuse co **Estudo 3**

Con respecto ao rendemento nas tarefas de memoria de traballo, este foi medido pola porcentaxe de acertos e o tempo de reacción nos acertos. Así nos **Estudos 1** e **2** atopouse un efecto da carga en memoria de traballo sobre o rendemento. Pola súa parte, no **Estudo 3** encontrouse un efecto do estado cognitivo sobre o rendemento na tarefa EDM.

En relación ao efecto da carga en memoria de traballo, no **Estudo 1** observouse que en mozos de idade universitaria o rendemento na tarefa empeorou en función da carga en memoria de traballo, cunha diminución da porcentaxe de acertos e un aumento do tempo de reacción.

Nos maiores cognitivamente sans, no **Estudo 2**, tamén se atopou un peor rendemento na tarefa co aumento da carga en memoria de traballo. Non obstante, neste caso non se atoparon diferenzas na porcentaxe de acertos nin no tempo de reacción entre as dúas condicións de maior carga en memoria de traballo. Así, semella que para os participantes maiores sans os ensaios con carga media en memoria de traballo foron tan difíciles como os de carga alta.

Os resultados obtidos nos **Estudos 1** e **2** están en liña co esperado en cada caso. En primeiro lugar, estes resultados indican que o nivel de demanda cognitiva foi manipulado con éxito, tanto na tarefa ED como na tarefa EDM.

En termos xerais, unha peor execución en tarefas de memoria de traballo ao aumentar a carga en memoria de traballo é un fenómeno xa recollido na literatura de maneira consistente, incluso con tarefas semellantes ás empregadas nesta tese de doutoramento (Alvarez & Cavanagh, 2004; Pinal et al., 2015; Vogel et al., 2001). Así mesmo, respecto aos maiores, sábese que a diminución da capacidade de memoria de traballo é un dos cambios máis notables observados no envellecemento cognitivamente san (ver revisión en Fabiani, 2012). Desta maneira, os resultados condutuais obtidos no **Estudo 2** engádense ao corpo de evidencia que existe sobre este fenómeno.

Respecto ao efecto do estado cognitivo sobre o rendemento, no **Estudo 3** comparouse o rendemento na tarefa EDM entre maiores cognitivamente sans e maiores con DCLa. Neste caso, encontrouse que os participantes con DCLa tiveron un peor rendemento na tarefa EDM que os controis con envellecemento san. Non obstante, esta peor execución na tarefa EDM só se viu reflectida nunha menor porcentaxe de acertos, pois ambos os grupos non amosaron diferenzas nos seus tempos de reacción nos acertos nin nos erros.

Este fenómeno non é novo, e encontra precedentes na literatura (Chen et al., 2017; Deiber et al., 2015; Fodor et al., 2018). Así, este padrón de diferenzas, focalizado na precisión das respostas, podería ser un sinal de que a deterioración cognitiva no DCLa estaría máis asociada a déficits na memoria de traballo que na velocidade de procesamento.

En relación coa actividade alfa, e dando resposta ao primeiro obxetcivo desta tese de doutoramento, no **Estudo 1** analizáronse as diferenzas na actividade alfa e as súas fontes neurais en referencia ao aumento das demandas cognitivas en mozos, e no **Estudo 2** en maiores cognitivamente sans. O aumento das demandas cognitivas manipulouse a través do aumento da carga en memoria de traballo nas tarefas ED e EDM respectivamente. En termos xerais, en ambos os dous estudos observouse un efecto da carga en memoria de traballo na actividade alfa durante o mantemento de información visoespacial en memoria de traballo, con certas particularidades.

Así, no **Estudo 1,** con mozos, encontrouse que a actividade alfa aumentaba en función da carga en memoria de traballo. Ademais, respecto ás súas fontes neurais, observouse que o aumento da actividade alfa localizábase de maneira predominante no córtex prefrontal ventral do hemisferio esquerdo e, en menor medida, en rexións parieto-occipitais e temporais esquerdas.

Pola súa parte, no **Estudo 2,** con maiores cognitivamente sans, tamén se observou unha modulación da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo. Non obstante, neste caso co aumento da carga en memoria de traballo observouse maior actividade alfa en rexións frontais e temporais esquerdas; pero tamén unha diminución da actividade alfa especialmente en rexións parietais e, en menor medida, frontais e temporais dereitas.

Este aumento da actividade alfa en función da carga en memoria de traballo observado nos **Estudos 1** e **2** podería estar relacionado co carácter inhibitorio da actividade alfa.

Unha das hipóteses con máis apoio na literatura respecto ao papel da actividade alfa no funcionamento neural é a hipótese da inhibición, que formula que a actividade alfa actuaría como un inhibidor da actividade neural (Klimesch et al., 2007). Desta maneira, na literatura existente tamén se ten observado o aumento da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo (Jensen et al., 2002; Jensen & Mazaheri, 2010; Tuladhar et al., 2007) de maneira semellante ao observado nos **Estudos 1** e **2**, que apoian este papel da actividade alfa como un inhibidor de rexións irrelevantes para a tarefa.

Seguindo este hipótese, a actividade alfa aumentaría en rexións corticais que non estean involucradas no procesamento da información retida en memoria de traballo; desta maneira, estas rexións inhibiríanse co fin de mellorar o mantemento da información en memoria de

traballo. Isto conseguiríase de dúas maneiras: protexendo a información retida na memoria de traballo de estímulos externos que puideran interferir con ela, mediante a inhibición de áreas de procesamento doutras modalidades sensoriais; e redirixindo recursos de procesamento das áreas inhibidas cara rexións corticais implicadas de forma máis directa no procesamento dos estímulos almacenados na memoria de traballo (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012).

Neste sentido, a maior parte das rexións corticais nas que se observa o aumento da actividade alfa nos **Estudos 1** e **2** nas condicións de maior carga en memoria de traballo nos Estudos 1 e 2 trátanse de rexións que pertencen á corrente ventral de procesamento, ás áreas de Wernicke e Broca (rexións implicadas no procesamento lingüístico e verbal) e áreas de procesamento auditivo e somatosensorial.

Estas rexións, en principio, non estarían implicadas no procesamento espacial que requirían as tarefas ED e EDM. Polo tanto, a súa inhibición pola actividade alfa permitiría, por un lado, redirixir recursos de procesamento da corrente ventral cara rexións da corrente dorsal, máis implicada no procesamento espacial (Ungerleider & Haxby, 1994)e, tamén, redirixir recursos de procesamento lingüístico cara outras rexións. Ademais, tamén protexería a información espacial de estímulos externos, sensoriais ou auditivos, que puideran ser causa dunha posible interferencia e prexudicar o mantemento en memoria de traballo da información espacial.

Un resultado interesante atopado no **Estudo 1** foi a localización predominantemente frontal do aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo, pois na literatura este fenómeno adoita a observarse en rexións posteriores (ver revisións en Clayton et al., 2015; Jensen & Mazaheri, 2010). Non obstante, este aumento da actividade alfa frontal localizase en rexións prefrontais ventrais do hemisferio esquerdo, relacionadas coa memoria de traballo verbal (ver meta-análise de Eriksson et al., 2015), polo que tamén se tratarían de rexións irrelevantes para o desempeño da tarefa ED. Ademais, o aumento da actividade alfa no xiro cingular anterior, unha área de regulación do control cognitivo (MacDonald et al., 2000; Vogt, 2019), podería explicarse porque a tarefa so requiría do mantemento da información e non da súa manipulación e, polo tanto, é posible que non fora preciso un grao de control cognitivo que implicase a esta rexión do córtex prefrontal.

Malia que infrecuente, observouse o aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo en rexións relacionadas co procesamento e avaliación emocional, como son o córtex prefrontal paralímbico esquerdo ou a ínsula esquerda (Raichle, 2015; Singer et al., 2009; Uddin et al., 2017). Este resultado tamén apoia o papel inhibidor da actividade alfa, dada a irrelevancia dos procesos emocionais para o desempeño das tarefas ED e EDM.

Alén dos aumentos da actividade alfa observados en mozos e maiores cognitivamente sans, nestes últimos (**Estudo 2)** tamén se observou unha diminución da actividade alfa co incremento da carga en memoria de traballo; de maneira predominante en rexións parietais dereitas e, en menor medida, en rexións frontais e temporais dereitas.

Xunto ao carácter inhibitorio da actividade alfa, recentemente propúxose un papel complementario desta actividade a través da súa atenuación. Así, demostrouse que a diminución da actividade alfa podería cumprir un papel activo no mantemento da información en memoria

de traballo (ver revisións en de Vries et al., 2020; van Ede, 2018). Suxeriuse que o papel que a diminución da actividade alfa podería xogar sería como un facilitador do procesamento da información previamente codificada en memoria de traballo (ver van Ede, 2018), ou como un mecanismo de control cognitivo sobre a priorización da información en memoria de traballo (ver de Vries et al., 2020).

Neste sentido, a diminución da actividade alfa tería lugar en rexións involucradas no procesamento da información relacionada coa tarefa que se está realizando. Así, no **Estudo 2**, en maiores cognitivamente sans a diminución da actividade alfa obsérvase predominantemente en rexións que pertencen á corrente dorsal de procesamento, implicada no procesamento da información espacial (Ungerleider & Haxby, 1994). Desta forma, a diminución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo observada no **Estudo 2** estaría en liña con outros traballos nos que se observa o mesmo fenómeno (Erickson et al., 2017; Fukuda et al., 2015; van Ede et al., 2017).

Neste sentido, cabe destacar que no **Estudo 1**, nos mozos, a área motora suplementaria inhíbese durante as condicións de maior carga en memoria de traballo; mentres que no **Estudo 2**, nos maiores, obsérvase unha redución da actividade alfa nesta rexión co incremento da carga en memoria de traballo. A pesar de ser unha área predominantemente motora, tense visto que tamén pode xogar un papel no procesamento da memoria de traballo espacial (Cona & Scarpazza, 2019). Aínda que non podemos comparar directamente os **Estudos 1** e **2**, posto que os participantes maiores fixeron a versión EDM adaptada as súas características, sábese que no envellecemento cognitivamente san hai unha maior activación de rexións corticais frontais que en mozos (Kirova et al., 2015). Esta particularidade da actividade cerebral tense considerado como un mecanismo de compensación ante o declive cognitivo relacionado coa idade (Murman, 2015; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Park, 2014). Este fenómeno podería estar relacionado co distinto comportamento da actividade alfa nesta rexión nos mozos e nos maiores cognitivamente sans (**Estudos 1** e **2).**

Este mecanismo de compensación tamén podería estar detrás da diminución da actividade alfa nos maiores cognitivamente sans (**Estudo 2**) observada en rexións temporais dereitas, que en principio non serían relevantes para a tarefa EDM. Esta diminución da actividade alfa co aumento da carga en memoria de traballo ademais contraponse ao aumento da actividade alfa coa carga en memoria de traballo observado nas rexións homólogas do hemisferio esquerdo (área de Wernicke). É posible que no **Estudo 2** os participantes maiores recrutaran rexións que, a priori, non se requirirían para o procesamento visoespacial como apoio ante o aumento das demandas cognitivas (Cabeza et al., 2018; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Reuter-Lorenz & Park, 2014).

No **Estudo 2**, con maiores cognitivamente sans, atopamos un resultado salientable na rexión da ínsula. Ao igual ca en mozos no **Estudo 1**, obsérvase un aumento da actividade alfa na ínsula esquerda co incremento da carga en memoria de traballo, o que implicaría a inhibición desta rexión. A inhibición da ínsula posiblemente estea relacionada nos dous estudos co seu papel xeral no procesamento emocional (Seeley et al., 2007; Uddin et al., 2017); e co da ínsula esquerda especificamente na produción da linguaxe xunto a área de Broca (Baldo et al., 2011;

Dronkers, 1996). Non obstante, no **Estudo 2** tamén se atopou unha redución da actividade alfa na ínsula dereita ao aumentar a carga en memoria de traballo, o que involucraría a esta rexión no desempeño da tarefa EDM. Neste sentido, tense visto que as rexións máis anteriores da ínsula actívanse en tarefas de memoria de traballo espacial (ver meta-análise en Cona & Scarpazza, 2019), polo que podería tratarse dunha rexión que os participantes maiores precisaron implicar no procesamento para facer fronte ao aumento das demandas cognitivas. Así e todo, a ínsula é unha das rexións cerebrais máis descoñecidas a nivel funcional (Uddin et al., 2017), co que é preciso máis investigación sobre a súa implicación no procesamento cognitivo para poder dar unha interpretación sólida a este resultado.

Como conclusións, tanto en mozos como en maiores cognitivamente sans (**Estudos 1** e **2**), atopamos evidencia da relación da actividade alfa coa memoria de traballo, dada a modulación da actividade alfa pola carga en memoria de traballo (Klimesch, 1997; Klimesch, 1999). Ademais, en ámbolos dous estudos encontramos evidencia apoiando o papel inhibidor da actividade alfa en rexións corticais que son irrelevantes para a tarefa que se está a realizar (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Xunto con isto, no **Estudo 2** con participantes maiores cognitivamente sans, atopamos evidencia que apoia un papel complementario da actividade alfa como facilitador da comunicación neural en rexións corticais que son relevantes para a tarefa que se está a realizar (van Ede, 2018). Ademais, en maiores cognitivamente sans atopouse posible evidencia de compensación a través do recrutamento de áreas corticais non relacionadas coa tarefa, que poderían actuar como apoio ou reforzo ante o aumento da carga en memoria de traballo (Cabeza et al., 2018; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Reuter-Lorenz & Park, 2014).

Pasando ao segundo obxectivo da tese, este centrouse no estudo da actividade alfa durante o mantemento de información visoespacial en memoria de traballo en relación ao estado cognitivo dos participantes. Para cumprilo, no **Estudo 3** analizouse a densidade de corrente normalizada da actividade alfa durante o período de mantemento da tarefa EDM en maiores cognitivamente sans e maiores con DCLa.

No **Estudo 3** atopouse que os participantes con DCLa tiñan máis actividade alfa parietal e occipital na sub-banda lenta da frecuencia alfa que os participantes con envellecemento cognitivamente san. Unha posible explicación dos resultados obtidos partiría do papel da actividade alfa como inhibidor que vimos discutindo ao longo deste traballo (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Así, os participantes con DCLa estarían inhibindo rexións corticais parietais e occipitais en maior medida que os participantes con envellecemento cognitivamente san. Deste xeito, ao inhibir rexións corticais que se precisan para o mantemento da información visoespacial na memoria de traballo, poderíase explicar a menor porcentaxe de acertos na tarefa EDM nos participantes con DCLa respecto aos maiores cognitivamente sans. Esta interpretación semella ser plausible, posto que a maior actividade alfa nos participantes con DCLa obsérvase en rexións corticais parietais e occipitais.

En relación ás rexións corticais parietais, estas téñense relacionado co procesamento da información espacial a través da corrente dorsal de procesamento (Ungerleider & Haxby, 1994). O córtex parietal ademais tense relacionado coa atención (Raz, 2004), polo que a maior

actividade alfa parietal nos participantes con DCLa que nos controis cognitivamente sans podería estar indicando a inhibición do recrutamento de recursos atencionais, dificultando así levar a cabo o control atencional que exercería esta rexión sobre a información almacenada en memoria de traballo (de Vries et al., 2020). Desta forma, a maior actividade alfa parietal nos maiores con DCLa, en comparación cos maiores sans, observada no **Estudo 3** podería estar relacionada cun recrutamento ineficiente de recursos atencionais nos participantes con DCLa

Do mesmo xeito, a inhibición relacionada coa maior actividade alfa occipital nos maiores con DCLa, en comparación cos maiores sans, podería dificultar tanto o mantemento como a codificación correcta dos estímulos a memorizar nos participantes con DCLa, ao incluír rexións de procesamento visual. Neste sentido, no estudo de Fodor et al. (2018) pódese observar unha menor actividade alfa nos participantes con DCLa respecto aos controis, durante a codificación dunha tarefa Stenberg, que se estende ata o comezo do período de mantemento da tarefa. No **Estudo 3** non separamos o período de mantemento da tarefa en mantemento temperá e tardío, polo que sería posible que o peor rendemento nos participantes con DCLa estivera relacionado cunha codificación ineficiente dos estímulos, ao inhibir as rexións sensoriais que levarían a cabo ese procesamento.

Finalmente, un dato que deberá ser explorado en profundidade en futuras investigacións é o feito de que os cambios na actividade alfa que acompañan ao DCLa parecen concentrarse nas frecuencias lentas da banda alfa. Este resultado é similar ao encontrado por van der Hiele, Vein, Kramer, et al. (2007), e abre a posibilidade a unha disociación na que diferentes aspectos reflectidos na actividade alfa estean relacionados coas diferentes sub-bandas desta frecuencia.

Por último, o terceiro obxectivo da tese de doutoramento foi o estudo da actividade alfa en repouso en maiores cognitivamente sans e maiores con DCLa; así como a relación desta actividade co rendemento en tarefas de memoria realizadas antes do rexistro rsEEG e coa función cognitiva global dos participantes. Este obxectivo cumpriuse no **Estudo 4.**

No **Estudo 4** non se atoparon diferenzas entre grupos en ningunha das dúas rexións estudadas (i.e., parietal e occipital). Este resultado difire do que se adoita observar na literatura, na que se ten atopado que as persoas con DCL teñen menos actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG que as persoas con envellecemento cognitivamente san (ver revisión en Lejko et al., 2020). Unha posible explicación á diferenza de resultados coa literatura previa é que o rexistro rsEEG no **Estudo 4** se adquiriu despois de que os participantes fixeran as tarefas de memoria e, polo tanto, realizaran un esforzo cognitivo intenso.

Neste sentido, a actividade alfa en repouso tense relacionado coa activación cortical (Pfurtscheller & Da Silva, 1999) e, en estudos recentes, tense visto que esta actividade é sensible á fatiga mental (ver revisión en Borghini et al., 2014). Así, é posible que o esforzo cognitivo dos participantes durante as tarefas de memoria revertera na súa fatiga mental e, polo tanto, na súa actividade alfa espontánea; pois téñense observado cambios na actividade alfa dende o inicio ata o remate dunha secuencia de tarefas cognitivas, que ademais se relacionan co esforzo cognitivo investido na realización de ditas tarefas (ver revisión en Tran et al., 2020).

Así, nos participantes controis do **Estudo 4** atopouse que a actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG, rexistrado despois das tarefas de memoria, gardaba relación co rendemento en ditas tarefas: o mellor rendemento nas tarefas de memoria acompañouse dunha menor actividade alfa en rexións posteriores no rsEEG. Este feito, alén de apoiar á hipótese de que o esforzo cognitivo investido nas tarefas puido ter un efecto na actividade alfa espontánea en rexións posteriores, ao amosar unha relación oposta ao encontrado na literatura (Clements et al., 2021; Mahjoory et al., 2019); demostra que dito efecto podería ser diferencial segundo o estado cognitivo da persoa (i.e., envellecemento san ou con DCLa).

En apoio desta idea, nos participantes controis cognitivamente sans do **Estudo 4** observouse que a súa actividade alfa parietal no rsEEG despois de facer as tarefas de memoria, gardaba relación coas puntuacións obtidas en probas neuropsicolóxicas: de tal maneira que a mellor función cognitiva global relacionábase cunha menor actividade alfa parietal en repouso. É posible que os participantes controis cunha mellor función cognitiva puideran investir máis esforzo cognitivo nas tarefas de memoria, o que levaría a unha maior activación cortical tras a realización das mesmas e a unha menor actividade alfa espontánea (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Esta relación entre a función cognitiva global e a actividade alfa en repouso non se observou para o grupo DCLa.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONS

1. Working memory load increases gradually worsens performance in a visuospatial working memory task for college - aged adults and cognitively healthy seniors. This is reflected both in decreased percentage of correct answers and greater reaction times as working memory load increases.
   1.1. Cognitively healthy seniors appear to have a diminished working memory capacity. Thus, they seemed to find both conditions with higher working memory loads (i.e., medium and high) equally difficult, as per the absence of differences in their performance.
2. It appears that aMCI seniors have a reduced working memory capacity that does not affect their processing speed. Thus, their performance in the EDM task compared to healthy seniors only differed in a lesser percentage of correct answers; with no differences in reaction times between both groups.
3. In college - aged adults and cognitively healthy seniors, increasing cognitive demands results in the inhibition of irrelevant cortical regions during working memory maintenance. Therefore, with higher working memory loads there is an increase in alpha activity in left cortical regions that are not involved in visuospatial working memory.
4. In cognitively healthy seniors there is a facilitation effect in relevant cortical regions during working memory maintenance. Therefore, alpha activity is reduced with higher working memory loads in right cortical regions involved in visuospatial working memory.
   4.1. Furthermore, cognitively healthy seniors appear to use alpha activity as a compensation mechanism. This way, temporal and frontal regions *a priori* not involved in visuospatial working memory had diminished alpha activity with higher working memory loads. This could indicate that these regions are being recruited in order to deal with the increase in cognitive demands.
5. Compared to cognitively healthy seniors, aMCI seniors show greater inhibition in cortical regions involved in attention, visual, and spatial processing. Thus, aMCI seniors had higher slow alpha activity in parietal and occipital regions during working memory maintenance than cognitively healthy seniors.
6. The inhibition of cortical regions involved in visuospatial processing observed in aMCI seniors could indicate an ineffective modulation of alpha activity in high-

demanding cognitive tasks. This phenomenon could also explain the worse performance in the EDM task shown by aMCI seniors.

7. Resting state alpha activity registered after two memory tasks correlates with cognitively healthy seniors' performance in said tasks; as well as with their global cognitive function. Specifically, better performance and cognitive function were related to lower posterior alpha activity at rest.
8. Posterior alpha activity at rest registered after two memory tasks is independent of task performance or global cognitive function in aMCI seniors.
9. Cognitively healthy and aMCI seniors did not show differences in their posterior alpha activity at rest registered after two memory tasks. The lack of significant differences could indicate a differential effect of previous cognitive effort in posterior alpha activity for both groups.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

REFERENCIAS

IGE - Instituto Galego de Estatística. (2021). Obtida 2022-05-22 13:42:19 de https://www.ige.gal/web/index.jsp?paxina=001&idioma=gl

Uncategorized References

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270-279. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alvarez, G. A., & Cavanagh, P. (2004). The capacity of visual short-term memory is set both by visual information load and by number of objects. *Psychological Science*, *15*(2), 106-111. https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.01502006.x

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association.

Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., . . . Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(9), 1528-1553. https://doi.org/10.1002/alz.12311

Babiloni, C., Benussi, L., Binetti, G., Bosco, P., Busonero, G., Cesaretti, S., . . . Frisoni, G. (2006). Genotype (cystatin C) and EEG phenotype in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a multicentric study. *NeuroImage*, *29*(3), 948-964.

Babiloni, C., Binetti, G., Cassarino, A., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., . . . Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. *Human Brain Mapping*, *27*(2), 162-172. https://doi.org/10.1002/hbm.20175

Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., . . . Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, *85*, 58-73. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008

Babiloni, C., Carducci, F., Lizio, R., Vecchio, F., Baglieri, A., Bernardini, S., . . . Frisoni, G. B. (2013). Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *34*(6), 1427-1446. https://doi.org/10.1002/hbm.22005

Babiloni, C., Del Percio, C., Boccardi, M., Lizio, R., Lopez, S., Carducci, F., . . . Frisoni, G. B. (2015). Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Neurobiology of Aging, *36*(2), 556-570. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.011

Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Soricelli, A., . . . Rossini, P. M. (2014). Cortical sources of resting state electroencephalographic alpha rhythms deteriorate across time in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *35*(1), 130-142. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.019

Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S., . . . Bonanni, L. (2017). Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. *Neurobiology of Aging*, *55*, 143-158. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.030

Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S., . . . De Pandis, M. F. (2017). Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Subjects with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Parkinson's Diseases: An EEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(1), 339-358. https://doi.org/10.3233/JAD-160883

Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., Soricelli, A., . . . Bonanni, L. (2018). Abnormalities of Resting State Cortical EEG Rhythms in Subjects with Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's and Lewy Body Diseases. *JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE*, *62*(1), 247-268. https://doi.org/10.3233/JAD-170703

Babiloni, C., Ferri, R., Noce, G., Lizio, R., Lopez, S., Lorenzo, I., . . . Del Percio, C. (2021). Abnormalities of Cortical Sources of Resting State Alpha Electroencephalographic Rhythms are Related to Education Attainment in Cognitively Unimpaired Seniors and Patients with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *31*(4), 2220-2237. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa356

Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttiglione, M., . . . Rossini, P. M. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage*, *44*(1), 123-135. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.005

Babiloni, C., Lizio, R., Carducci, F., Vecchio, F., Redolfi, A., Marino, S., . . . Frisoni, G. B. (2011). Resting state cortical electroencephalographic rhythms and white matter vascular lesions in subjects with Alzheimer's disease: an Italian multicenter study. *J Alzheimers Dis*, *26*(2), 331-346. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101710

Babiloni, C., Lizio, R., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Pievani, M., Geroldi, C., . . . Rossini, P. M. (2010). Reactivity of Cortical Alpha Rhythms to Eye Opening in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: an EEG Study. *JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE*, *22*(4), 1047-1064. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100798

Baddeley, A. (1998). Recent developments in working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, *8*(2), 234-238. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(98)80145-1

Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 829-839. https://doi.org/10.1038/nrn1201

Baddeley, A. D. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1-29. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422

Baldo, J. V., Wilkins, D. P., Ogar, J., Willock, S., & Dronkers, N. F. (2011). Role of the precentral gyrus of the insula in complex articulation. *Cortex*, *47*(7), 800-807.

Bays, P. M., & Husain, M. (2008). Dynamic Shifts of Limited Working Memory Resources in Human Vision. *Science*, *321*(5890), 851-854. https://doi.org/10.1126/science.1158023

Berger, H. (1929). Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, *87*(1), 527-570.

Binder, J. R. (2015). The Wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation. *Neurology*, *85*(24), 2170-2175.

Bloom, D. E., & Luca, D. L. (2016). The global demography of aging: facts, explanations, future. In *Handbook of the economics of population aging* (Vol. 1, pp. 3-56). Elsevier.

Bonnefond, M., & Jensen, O. (2012). Alpha Oscillations Serve to Protect Working Memory Maintenance against Anticipated Distracters. *Current Biology*, *22*(20), 1969-1974. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.08.029

Boonstra, T. W., Powell, T. Y., Mehrkanoon, S., & Breakspear, M. (2013). Effects of mnemonic load on cortical activity during visual working memory: linking ongoing brain activity with evoked responses. *International Journal of Psychophysiology*, *89*(3), 409-418. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.04.001

Borghini, G., Astolfi, L., Vecchiato, G., Mattia, D., & Babiloni, F. (2014). Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neurosci Biobehav Rev*, *44*, 58-75. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003

Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *23*(5), 607-618. https://doi.org/10.1037/a0015851

Buchsbaum, B. R., & D'Esposito, M. (2008). The search for the phonological store: from loop to convolution. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(5), 762-778.

Burgess, A. p., & Gruzelier, J. h. (2000). Short duration power changes in the EEG during recognition memory for words and faces. *Psychophysiology*, *37*(5), 596-606. https://doi.org/10.1111/1469-8986.3750596

Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(6), 407-420. https://doi.org/10.1038/nrn3241

Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., . . . Reuter-Lorenz, P. A. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701-710.

Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: deterioration and compensation. *Principles of frontal lobe function*, *2*, 628-652.

Chen, A. C. N., Feng, W., Zhao, H., Yin, Y., & Wang, P. (2008). EEG default mode network in the human brain: Spectral regional field powers. *NeuroImage*, *41*(2), 561-574. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.064

Chen, K. C., Weng, C. Y., Hsiao, S., Tsao, W. L., & Koo, M. (2017). Cognitive decline and slower reaction time in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, *17*(6), 364-370.

Claus, J. J., Ongerboer De Visser, B. W., Bour, L. J., Walstra, G. J., Hijdra, A., Verbeeten, B., . . . van Gool, W. A. (2000). Determinants of quantitative spectral electroencephalography in early Alzheimer's disease: cognitive function, regional cerebral blood flow, and computed tomography. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*(2), 81-89. https://doi.org/10.1159/000017219

Clayton, M. S., Yeung, N., & Cohen Kadosh, R. (2018). The many characters of visual alpha oscillations. *European Journal of Neuroscience*, *48*(7), 2498-2508. https://doi.org/10.1111/ejn.13747

Clayton, M. S., Yeung, N., & Kadosh, R. C. (2015). The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(4), 188-195. https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1364-6613(15)00028-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661315000285%3Fshowall%3Dtrue

Clément, F., Gauthier, S., & Belleville, S. (2013). Executive functions in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*, *49*(5), 1268-1279. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.06.004

Clements, G. M., Bowie, D. C., Gyurkovics, M., Low, K. A., Fabiani, M., & Gratton, G. (2021). Spontaneous Alpha and Theta Oscillations Are Related to Complementary Aspects of Cognitive Control in Younger and Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*, 106. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.621620

Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. The MIT Press.

Cole, S. R., & Voytek, B. (2017). Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(2), 137-149. https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.008

Cona, G., & Scarpazza, C. (2019). Where is the "where" in the brain? A meta‐analysis of neuroimaging studies on spatial cognition. *Human Brain Mapping*, *40*(6), 1867-1886.

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 201-215. https://doi.org/10.1038/nrn755

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Research*, *169*, 323-338. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(07)00020-9

Craik, F. M. I. (1968). *Short-term memory and the aging process*. NY: Academic Press.

D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 115-142. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031

Daniel, T. A., Katz, J. S., & Robinson, J. L. (2016). Delayed match-to-sample in working memory: A BrainMap meta-analysis. *Biological Psychology*, *120*, 10-20.

De Tollis, M., De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2021). Verbal and spatial memory spans in mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *144*(4), 383-393. https://doi.org/10.1111/ane.13470

de Vries, I. E. J., Slagter, H. A., & Olivers, C. N. L. (2020). Oscillatory Control over Representational States in Working Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(2), 150-162. https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.11.006

de Vries, I. E. J. d., Driel, J. v., & Olivers, C. N. L. (2017). Posterior α EEG Dynamics Dissociate Current from Future Goals in Working Memory-Guided Visual Search. *Journal of Neuroscience*, *37*(6), 1591-1603. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2945-16.2016

Deiber, M.-P., Ibáñez, V., Herrmann, F., Rodriguez, C., Emch, J., Missonnier, P., . . . Giannakopoulos, P. (2011). Face short-term memory-related electroencephalographic patterns can differentiate multi- versus single-domain amnestic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *26*(1), 157-169. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110170

Deiber, M.-P., Meziane, H. B., Hasler, R., Rodriguez, C., Toma, S., Ackermann, M., . . . Giannakopoulos, P. (2015). Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *47*(2), 335-349. https://doi.org/10.3233/JAD-150111

Delacour, J. (1977). Role of temporal lobe structures in visual short-term memory, using a new test. *Neuropsychologia*, *15*(4-5), 681-683.

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, *134*(1), 9-21.

Delvenne, J. F., & Bruyer, R. (2004). Does visual short‐term memory store bound features? *Visual Cognition*, *11*(1), 1-27. https://doi.org/10.1080/13506280344000167

Dronkers, N. F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, *384*(6605), 159-161.

Erickson, M. A., Albrecht, M. A., Robinson, B., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2017). Impaired suppression of delay-period alpha and beta is associated with impaired working memory in schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, *2*(3), 272-279. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.09.003

Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergstrom, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, *88*(1), 33-46. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020

Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiologist's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, *49*(3), 283-304. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x

Fisher, R. A. (1921). On the" Probable Error" of a Coefficient of Correlation Deduced from a Small Sample.

Fodor, Z., Sirály, E., Horváth, A., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., . . . Csukly, G. (2018). Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *63*(2), 489-502. https://doi.org/10.3233/jad-171079

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Foxe, J. J., Murphy, J. W., & De Sanctis, P. (2014). Throwing out the rules: anticipatory alpha‐band oscillatory attention mechanisms during task‐set reconfigurations. *European Journal of Neuroscience*, *39*(11), 1960-1972.

Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in psychology*, *2*, 154.

Fraga, F. J., Ferreira, L. A., Falk, T. H., Johns, E., & Phillips, N. D. (2017). Event-related synchronisation responses to N-back memory tasks discriminate between healthy ageing, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. 2017 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP),

Fraga, F. J., Mamani, G. Q., Johns, E., Tavares, G., Falk, T. H., & Phillips, N. A. (2018). Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's with event-related potentials and event-related desynchronization in N-back working memory tasks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *164*, 1-13. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.06.011

Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., & Ebersole, J. S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical Neurophysiology*, *113*(5), 702-712.

Fukuda, K., Mance, I., & Vogel, E. K. (2015). α power modulation and event-related slow wave provide dissociable correlates of visual working memory. *Journal of Neuroscience*, *35*(41), 14009-14016. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-14.2015

Galambos, R. (1992). A comparison of certain gamma band (40-Hz) brain rhythms in cat and man. In *Induced rhythms in the brain* (pp. 201-216). Springer.

Goodman, M. S., Zomorrodi, R., Kumar, S., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., . . . Group, P. A.-M. S. (2019). Changes in Theta but not Alpha Modulation Are Associated with Impairment in Working Memory in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *68*(3), 1085-1094. https://doi.org/10.3233/JAD-181195

Gouw, A. A., Alsema, A. M., Tijms, B. M., Borta, A., Scheltens, P., Stam, C. J., & van der Flier, W. M. (2017). EEG spectral analysis as a putative early prognostic biomarker in nondemented, amyloid positive subjects. *Neurobiology of Aging*, *57*, 133-142. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.017

Griffiths, B. J., Mayhew, S. D., Mullinger, K. J., Jorge, J., Charest, I., Wimber, M., & Hanslmayr, S. (2019). Alpha/beta power decreases track the fidelity of stimulus-specific information. *eLife*, *8*, e49562. https://doi.org/10.7554/eLife.49562

Grimault, S., Robitaille, N., Grova, C., Lina, J.-M., Dubarry, A.-S., Jolicœur, P., & Jolicoeur, P. (2009). Oscillatory activity in parietal and dorsolateral prefrontal cortex during retention in visual short-term memory : additive effects of spatial attention and memory load. *Human Brain Mapping*, *30*(10), 3378-3392. https://doi.org/10.1002/hbm.20759

Haegens, S., Barczak, A., Musacchia, G., Lipton, M. L., Mehta, A. D., Lakatos, P., & Schroeder, C. E. (2015). Laminar profile and physiology of the α rhythm in primary visual, auditory, and somatosensory regions of neocortex. *Journal of Neuroscience*, *35*(42), 14341-14352.

Haegens, S., Osipova, D., Oostenveld, R., & Jensen, O. J. H. b. m. (2010). Somatosensory working memory performance in humans depends on both engagement and disengagement of regions in a distributed network. *31*(1), 26-35. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6871021/pdf/HBM-31-26.pdf

Haense, C., Kalbe, E., Herholz, K., Hohmann, C., Neumaier, B., Krais, R., & Heiss, W. D. (2012). Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment.

Neurobiology of Aging, *33*(5), 867-877. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.015

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., . . . Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, *141*(7), 1917-1933. https://doi.org/10.1093/brain/awy132

Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W., & Shapiro, K. L. (2011). The role of alpha oscillations in temporal attention. *Brain Research Reviews*, *67*(1-2), 331-343.

Hanslmayr, S., Staresina, B. P., & Bowman, H. (2016). Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends in Neurosciences*, *39*(1), 16-25. https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.11.004

Hanslmayr, S., Staudigl, T., & Fellner, M.-C. (2012). Oscillatory power decreases and long-term memory: the information via desynchronization hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 74. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00074

Herholz, K., Weisenbach, S., Kalbe, E., Diederich, N. J., & Heiss, W. D. (2005). Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, *16*(13), 1431-1434. https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000177007.21732.7b

Herlin, B., Navarro, V., & Dupont, S. (2021). The temporal pole: From anatomy to function—A literature appraisal. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *113*, 101925.

Hsiao, F. J., Wang, Y. J., Yan, S. H., Chen, W. T., & Lin, Y. Y. (2013). Altered oscillation and synchronization of default-mode network activity in mild Alzheimer's disease compared to mild cognitive impairment: an electrophysiological study. *Plos One*, *8*(7), e68792. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068792

Huang, C., Wahlund, L., Dierks, T., Julin, P., Winblad, B., & Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *111*(11), 1961-1967. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00454-5

Ikezawa, K., Ishii, R., Iwase, M., Kurimoto, R., Canuet, L., Takahashi, H., . . . Takeda, M. (2011). Decreased α event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study. *Neuroscience Research*, *71*(3), 235-243. https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.07.1819

Ishii, R., Canuet, L., Aoki, Y., Hata, M., Iwase, M., Ikeda, S., . . . Ikeda, M. (2018). Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*, *75*(4), 151-161. https://doi.org/10.1159/000486870

Ishii, R., Canuet, L., Kurimoto, R., Ikezawa, K., Aoki, Y., Azechi, M., . . . Takeda, M. (2010). Frontal shift of posterior alpha activity is correlated with cognitive impairment in early Alzheimer's disease: a magnetoencephalography-beamformer study. *Psychogeriatrics*, *10*(3), 138-143. https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00326.x

Iwamura, Y., Tanaka, M., Iriki, A., Taoka, M., & Toda, T. (2002). Processing of tactile and kinesthetic signals from bilateral sides of the body in the postcentral gyrus of awake monkeys. *Behavioural Brain Research*, *135*(1-2), 185-190.

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535-562. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018

Jacquet, T., Poulin-Charronnat, B., Bard, P., & Lepers, R. (2021). Persistence of mental fatigue on motor control. *Frontiers in psychology*, *11*, 588253.

Jacquet, T., Poulin-Charronnat, B., Bard, P., Perra, J., & Lepers, R. (2021). Physical activity and music to counteract mental fatigue. *Neuroscience*, *478*, 75-88.

Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, *194*, 101878. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878

Jelic, V., Julin, P., Shigeta, M., Nordberg, A., Lannfelt, L., Winblad, B., . . . Psychiatry. (1997). Apolipoprotein E ε4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *63*(1), 59-65.

Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., & Lisman, J. E. (2002). Oscillations in the Alpha Band (9–12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Short-term Memory Task. *Cerebral Cortex*, *12*(8), 877-882. https://doi.org/10.1093/cercor/12.8.877

Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci*, *4*, 186. https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186

Jeong, J. S. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *115*(7), 1490-1505. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001

Jiang, Z.-y. (2005). Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, *6*(12), 1213-1219. https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1213

John, E. R., Easton, P., Isenhart, R., Allen, P., & Gulyashar, A. (1996). Electrophysiological analysis of the registration, storage and retrieval of information in delayed matching from samples. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *24*(1-2), 127-144. https://doi.org/10.1016/s0167-8760(96)00056-6

Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., . . . Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnestic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(3), 541-555. https://doi.org/10.1017/S1355617712000069

Johnson, J. S., Sutterer, D., Acheson, D. J., Lewis-Peacock, J. A., & Postle, B. R. (2011). Increased Alpha-Band Power during the Retention of Shapes and Shape-Location Associations in Visual Short-Term Memory. *Frontiers in Psychology*, *2*(128), 1-9. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00128

Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C., Berman, M. G., & Moore, K. (2008). The Mind and Brain of Short-Term Memory. *Annual Review of Psychology*, *59*(1), 193-224. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093615

Jung, Y. H., Park, S., Jang, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, J. P., . . . Kim, H. J. (2020). Frontal-executive dysfunction affects dementia conversion in patients with amnestic mild

cognitive impairment. *Scientific Reports*, *10*(1), 772. https://doi.org/10.1038/s41598-020-57525-6

Kelly, S. P., Lalor, E. C., Reilly, R. B., & Foxe, J. J. (2006). Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *Journal of Neurophysiology*, *95*(6), 3844-3851.

Khan, Z. U., & Muly, E. C. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behavioural Brain Research*, *219*(2), 329-341. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.12.039

Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, *2015*, 748212. https://doi.org/10.1155/2015/748212

Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, *26*(1), 319-340. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(97)00773-3

Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, *29*(2), 169-195. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3

Klimesch, W. (2012). α-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(12), 606-617. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007

Klimesch, W., Paul, S., Paul, S., Sauseng, P., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, *53*(1), 63-88. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003

Klimesch, W., Pfurtscheller, G., & Schimke, H. (1992). Pre-and post-stimulus processes in category judgement tasks as measured by event-related desynchronization (ERD). *JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY*.

Kochan, N. A., Breakspear, M., Slavin, M. J., Valenzuela, M., McCraw, S., Brodaty, H., & Sachdev, P. S. (2010). Functional alterations in brain activation and deactivation in mild cognitive impairment in response to a graded working memory challenge. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(6), 553-568. https://doi.org/10.1159/000322112

Kurimoto, R., Ishii, R., Canuet, L., Ikezawa, K., Iwase, M., Azechi, M., . . . Takahashi, H. (2012). Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, *59*(4), 4132-4140.

Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*, *9*(3_Part_1), 179-186.

Leenders, M. P., Lozano-Soldevilla, D., Roberts, M. J., Jensen, O., & De Weerd, P. (2018). Diminished Alpha Lateralization During Working Memory but Not During Attentional Cueing in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *28*(1), 21-32. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw345

Lejko, N., Larabi, D. I., Herrmann, C. S., Aleman, A., & Ćurčić-Blake, B. (2020). Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *78*(3), 1047-1088. https://doi.org/10.3233/JAD-200962

Leske, S., Tse, A., Oosterhof, N. N., Hartmann, T., Müller, N., Keil, J., & Weisz, N. (2014). The strength of alpha and beta oscillations parametrically scale with the strength of an illusory auditory percept. *NeuroImage*, *88*, 69-78.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press. files/1309/neuropsychological-assessment-9780195395525.html

Lizio, R., Babiloni, C., Del Percio, C., Losurdo, A., Verno, L., De Tommaso, M., . . . Gesualdo, L. (2018). Different Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Chronic Kidney Diseases: An EEG Study. *JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE*, *65*(3), 897-915. https://doi.org/10.3233/JAD-180245

Lizio, R., Del Percio, C., Marzano, N., Soricelli, A., Yener, G. G., Başar, E., . . . Babiloni, C. (2015). Neurophysiological Assessment of Alzheimer's Disease Individuals by a Single Electroencephalographic Marker. *Journal of Alzheimer's Disease*, *49*(1), 159-177. https://doi.org/10.3233/JAD-143042

Long, N. M., Burke, J. F., & Kahana, M. J. (2014). Subsequent memory effect in intracranial and scalp EEG. *NeuroImage*, *84*, 488-494.

Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci*, *8*, 213. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00213

López-Pousa, S. (2003). *CAMDEX-R: prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez. Adaptación española*. TEA Ediciones.

Lozano-Soldevilla, D., ter Huurne, N., Cools, R., & Jensen, O. J. C. B. (2014). GABAergic modulation of visual gamma and alpha oscillations and its consequences for working memory performance. *24*(24), 2878-2887. https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(14)01293-7.pdf

Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique* (2 ed.). A Bradford Book.

Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G., . . . Brinkmeyer, J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(11), 1148-1155. https://doi.org/10.1002/gps.2042

Lynöe, N., Sandlund, M., Dahlqvist, G., & Jacobsson, L. (1991). Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial. *BMJ*, *303*(6803), 610-613. https://doi.org/10.1136/bmj.303.6803.610

MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*(5472), 1835-1838.

Mahjoory, K., Cesnaite, E., Hohlefeld, F. U., Villringer, A., & Nikulin, V. V. (2019). Power and temporal dynamics of alpha oscillations at rest differentiate cognitive performance involving sustained and phasic cognitive control. *NeuroImage*, *188*, 135-144. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.001

Mansfield, E. L., Karayanidis, F., & Cohen, M. X. (2012). Switch-related and general preparation processes in task-switching: evidence from multivariate pattern classification of EEG data. *Journal of Neuroscience*, *32*(50), 18253-18258.

Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., . . . Pike, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1412), 1293-1322.

Medendorp, W. P., Kramer, G. F., Jensen, O., Oostenveld, R., Schoffelen, J.-M., & Fries, P. (2007). Oscillatory activity in human parietal and occipital cortex shows hemispheric lateralization and memory effects in a delayed double-step saccade task. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2364-2374.

Michels, L., Muthuraman, M., Anwar, A. R., Kollias, S., Leh, S. E., Riese, F., . . . Hock, C. (2017). Changes of Functional and Directed Resting-State Connectivity Are Associated with Neuronal Oscillations, ApoE Genotype and Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00304

Mok, R. M., Myers, N. E., Wallis, G., & Nobre, A. C. (2016). Behavioral and Neural Markers of Flexible Attention over Working Memory in Aging. *Cerebral Cortex*, *26*(4), 1831-1842. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw011

Müller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, *139*(1), 51-58. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.018

Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111-121. https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115

Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., Østerbye, N. N., & Høgh, P. (2018). Decreased Parietal Beta Power as a Sign of Disease Progression in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, *65*(2), 475-487. https://doi.org/10.3233/jad-180384

Nations, U., Economic, D. o., Social Affairs, & Division, P. (2019). *World population prospects Highlights, 2019 revision Highlights, 2019 revision*.

Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A., & Jonides, J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*, *23*(2), 264-282.

Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, *15*(1), 1-25.

Obleser, J., Wöstmann, M., Hellbernd, N., Wilsch, A., & Maess, B. J. J. o. N. (2012). Adverse listening conditions and memory load drive a common alpha oscillatory network. *32*(36), 12376-12383. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621258/pdf/zns12376.pdf

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4

Osipova, D., Rantanen, K., Ahveninen, J., Ylikoski, R., Happola, O., Strandberg, T., & Pekkonen, E. (2006). Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, *405*(1-2), 57-61. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.06.045

Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 46-59. https://doi.org/10.1002/hbm.20131

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 173-196. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International journal of bioelectromagnetism*, *1*(1), 75-86.

Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *24 Suppl D*, 5-12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575463

Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, *18*(1), 49-65.

Passaro, A. D., Elmore, L. C., Ellmore, T. M., Leising, K. J., Papanicolaou, A. C., & Wright, A. A. (2013). Explorations of object and location memory using fMRI. *Front Behav Neurosci*, *7*, 105. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00105

Pavlov, Y. G., Kotchoubey, B. I., & Kotchoubey, B. (2020). Oscillatory brain activity and maintenance of verbal and visual working memory: A systematic review. *Psychophysiology*. https://doi.org/10.1111/psyp.13735

Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., . . . Team, N. S. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol*, *24*(4), 321-341. https://doi.org/10.1093/arclin/acp038

Pereiro Rozas, A. J., Ramos Lema, S., Juncos Rabadán, O., Facal Mayo, D., & Lojo Seoane, C. (2015). Normative scores of the Cambridge Cognitive Examination-Revised in healthy Spanish population. https://doi.org/10.7334/psicothema2014.169

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2 Dementia), 404.

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 214-228. https://doi.org/10.1111/joim.12190

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *58*(12), 1985-1992.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., . . . Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *JAMA Neurology*, *56*(3), 303-308. https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303

Pfurtscheller, G., & Da Silva, F. L. J. C. n. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *110*(11), 1842-1857.

Pfurtscheller, G., Neuper, C., & Krausz, G. (2000). Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clinical Neurophysiology*, *111*(10), 1873-1879.

Pinal, D., Zurrón, M., Díaz, F., & Sauseng, P. (2015). Stuck in default mode: inefficient cross-frequency synchronization may lead to age-related short-term memory decline. *Neurobiology of Aging*, *36*(4), 1611-1618. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.009

Poch, C., Valdivia, M., Capilla, A., Hinojosa, J. A., Pablo, C., & Campo, P. (2018). Suppression of no-longer relevant information in Working Memory: An alpha-power related mechanism? *Biological Psychology*, *135*, 112-116. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.03.009

Poil, S.-S., de Haan, W., van der Flier, W. M., Mansvelder, H. D., Scheltens, P., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00058

Postle, B., Druzgal, T., & Desposito, M. (2003). Seeking the Neural Substrates of Visual Working Memory Storage. *Cortex*, *39*(4-5), 927-946. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70871-2

Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2016). Aging modulates the oscillatory dynamics underlying successful working memory encoding and maintenance. *Human Brain Mapping*, *37*(6), 2348-2361. https://doi.org/10.1002/hbm.23178

Rabbitt, P. (1965). AN AGE-DECREMENT IN THE ABILITY TO IGNORE IRRELEVANT INFORMATION. *J Gerontol*, *20*, 233-238. https://doi.org/10.1093/geronj/20.2.233

Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, *38*, 433-447. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030

Raz, A. (2004). Anatomy of attentional networks. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist*, *281B*(1), 21-36. https://doi.org/10.1002/ar.b.20035

Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(5), 367-379. https://doi.org/10.1038/nrn1903

Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science*, *17*(3), 177-182.

Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355-370. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9

Reynolds, C. R. J. A., TX: Pro-Ed. (2002). Comprehensive trail making test (CTMT). *408*.

Roh, J. H., Park, M. H., Ko, D., Park, K.-W., Lee, D.-H., Han, C., . . . Jung, K.-Y. (2011). Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *122*(11), 2169-2176. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.023

Rondina, R., Olsen, R. K., Li, L., Meltzer, J. A., & Ryan, J. D. (2019). Age-related changes to oscillatory dynamics during maintenance and retrieval in a relational memory task. *Plos One*, *14*(2), e0211851. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211851

Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, F. A., Hendrie, H., Verma, S., & Goddard, R. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*, *149*, 698-709. https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.698

Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, *60*(1), 830-846.

Sagar, A. D., & Najam, A. (1998). The human development index: a critical review. *Ecological economics*, *25*(3), 249-264.

Sander, M. C., Werkle-Bergner, M., & Lindenberger, U. (2012). Amplitude modulations and inter-trial phase stability of alpha-oscillations differentially reflect working memory constraints across the lifespan. *NeuroImage*, *59*(1), 646-654. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.092 (Neuroergonomics: The human brain in action and at work)

Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *25*(2), 237-248. https://doi.org/10.1037/a0021134

Sauseng, P., Klimesch, W., Heise, K. F., Gruber, W. R., Holz, E., Karim, A. A., . . . Hummel, F. C. (2009). Brain Oscillatory Substrates of Visual Short-Term Memory Capacity. *Current Biology*, *19*(21), 1846-1852. https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.08.062

Scheeringa, R., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Norris, D. G., Hagoort, P., & Bastiaansen, M. C. M. (2009). Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. *NeuroImage*, *44*(3), 1224-1238. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.041

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349-2356.

Serrano, N., López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Rodríguez-Rojo, I. C., Marcos, A., . . . Maestú, F. (2020). Spatiotemporal Oscillatory Patterns During Working Memory Maintenance in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline. *International Journal of Neural Systems*, *30*(1), 1950019. https://doi.org/10.1142/S0129065719500199

Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(8), 334-340.

Snyder, A. C., & Foxe, J. J. (2010). Anticipatory attentional suppression of visual features indexed by oscillatory alpha-band power increases: a high-density electrical mapping study. *Journal of Neuroscience*, *30*(11), 4024-4032.

Spitzer, B., & Blankenburg, F. (2012). Supramodal Parametric Working Memory Processing in Humans. *The Journal of Neuroscience*, *32*(10), 3287-3295. https://doi.org/10.1523/jneurosci.5280-11.2012

Stam, C. J., Jones, B. F., Bethany, F. J., Manshanden, I., Walsum, A. M. v. C. v., Walsum, A. M. v. C. v., . . . Ph, S. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.033

Strotzer, M. (2009). One century of brain mapping using Brodmann areas. *Clinical Neuroradiology*, *19*(3), 179-186.

Tagliabue, C. F., & Mazza, V. (2021). What Can Neural Activity Tell Us About Cognitive Resources in Aging? *Frontiers in Psychology*, *12*, 4773. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.753423

Tata, A. M., Velluto, L., D'Angelo, C., & Reale, M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *13*(7), 1294-1303. https://doi.org/10.2174/18715273136661409171211 32

Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, *428*(6984), 751-754. https://doi.org/10.1038/nature02466

Tran, T. T., Hoffner, N. C., LaHue, S. C., Tseng, L., & Voytek, B. (2016). Alpha phase dynamics predict age-related visual working memory decline. *NeuroImage*, *143*, 196-203. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.052

Tran, Y., Craig, A., Craig, R., Chai, R., & Nguyen, H. (2020). The influence of mental fatigue on brain activity: Evidence from a systematic review with meta‐analyses. *Psychophysiology*, *57*(5), e13554.

Tuladhar, A. M., Huurne, N. t., Jan-Mathijs, S., Jan-Mathijs, S., Schoffelen, J.-M., Maris, E., . . . Jensen, O. B. (2007). Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Human Brain Mapping*, *28*(8), 785-792. https://doi.org/10.1002/hbm.20306

Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, *34*(4), 300.

Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, *4*(2), 157-165. https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90066-3

van der Hiele, K., Reijntjes, R. H., Vein, A. A., Westendorp, R. G., van Buchem, M. A., Bollen, E. L., . . . van Dijk, J. G. (2011). Electromyographic activity in the EEG in Alzheimer's disease: noise or signal? *Int J Alzheimers Dis*, *2011*, 547024. https://doi.org/10.4061/2011/547024

Van der Hiele, K., Vein, A., Reijntjes, R., Westendorp, R., Bollen, E., Van Buchem, M., . . . Middelkoop, H. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clinical Neurophysiology*, *118*(9), 1931-1939.

van der Hiele, K., Vein, A. A., Kramer, C. G. S., Reijntjes, R. H. a. M., van Buchem, M. A., Westendorp, R. G. J., . . . Middelkoop, H. a. M. (2007). Memory activation enhances EEG abnormality in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *28*(1), 85-90. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.11.006

van Ede, F. (2018). Mnemonic and attentional roles for states of attenuated alpha oscillations in perceptual working memory: a review. *The European Journal of Neuroscience*, *48*(7), 2509-2515. https://doi.org/10.1111/ejn.13759

van Ede, F., Jensen, O., & Maris, E. (2017). Supramodal Theta, Gamma, and Sustained Fields Predict Modality-specific Modulations of Alpha and Beta Oscillations during Visual and Tactile Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(8), 1455-1472. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01129

Varela, F. J., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4), 229-239. https://doi.org/10.1038/35067550

Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M. G., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2014). Human Brain Networks in Cognitive Decline: A Graph Theoretical Analysis of Cortical Connectivity from EEG Data. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(1), 113-127. https://doi.org/10.3233/JAD-132087

Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. J. N. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *428*(6984), 748-751. https://www.nature.com/articles/nature02447.pdf

Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions and objects in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *27*(1), 92-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248943

Vogt, B. A. (2019). Cingulate impairments in ADHD: Comorbidities, connections, and treatment. *Handb Clin Neurol*, *166*, 297-314. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00016-9

Wan, L., Huang, H., Schwab, N., Tanner, J., Rajan, A., Lam, N. B., . . . Ding, M. (2019). From eyes-closed to eyes-open: Role of cholinergic projections in EC-to-EO alpha reactivity revealed by combining EEG and MRI. *Human Brain Mapping*, *40*(2), 566-577. https://doi.org/10.1002/hbm.24395

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240-246. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*, *440*(7080), 91-95. https://doi.org/10.1038/nature04262

Zanardi, A., Leo, G., Biagini, G., & Zoli, M. (2002). Nicotine and neurodegeneration in ageing. *Toxicol Lett*, *127*(1-3), 207-215. https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00502-1

Zhang, W., & Luck, S. J. (2008). Discrete fixed-resolution representations in visual working memory. *Nature*, *453*(7192), 233-235. https://doi.org/10.1038/nature06860

Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., & Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnestic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, *12*, 138. https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-138

Zheng, D., Sun, H., Dong, X., Liu, B., Xu, Y., Chen, S., . . . Wang, X. (2014). Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnestic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *35*(3), 548-555. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.007

Zurron, M., Lindin, M., Cespon, J., Cid-Fernandez, S., Galdo-Alvarez, S., Ramos-Goicoa, M., & Diaz, F. (2018). Effects of Mild Cognitive Impairment on the Event-Related Brain Potential Components Elicited in Executive Control Tasks. *Frontiers in Psychology*, *9*, 842. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00842

Nesta tese de doutoramento estudarase a actividade alfa no mantemento de información visoespacial en memoria de traballo ante diferentes niveis de demanda cognitiva, en mozos e en maiores cognitivamente sans e con DCLa.

Os resultados obtidos sinalan que a actividade alfa en mozos inhibe rexións irrelevantes; mentres que en maiores cognitivamente sans ademais actúa como facilitador en rexións relevantes. Pola súa parte, os maiores con DCLa parecen non modular de maneira efectiva a súa actividade alfa, pois inhiben rexións corticais relevantes para a tarefa. Á súa vez, observamos que o esforzo cognitivo previo semella afectar á actividade alfa espontánea en maiores cognitivamente sans pero non en maiores con DCLa.