

Cambios en la variabilidad temporal de la conectividad funcional electroencefalográfica durante el envejecimiento

Almudena González, Guzmán Alba y Julián J. González
Universidad de La Laguna (España)

Analizamos las alteraciones durante el envejecimiento en la variabilidad temporal de la conectividad funcional (CF) electroencefalográfica (EEG). La variabilidad en la CF se ha relacionado con el rendimiento cognitivo. El estudio se realizó en dos grupos de sujetos sanos: uno de 10 adultos entre 50-65 años y otro de 15 entre 66-85 años. Se realizaron registros EEG monopares de 16 canales EEG en reposo: con ojos cerrados (OC) y bajo hiperventilación (HV). La CF cortical entre pares de canales EEG se estimó a partir de un índice (L) de sincronización no lineal generalizada. Para cada sujeto y condición, se calculó respectivamente, la conectividad global (CG) de cada área/canal con el resto de las mismas y la variabilidad temporal de dicha conectividad (VTC) a partir del promedio y desviación estándar de sucesivas medidas de CF. Los cambios con la edad/condición de CG y VTC de las áreas corticales se estimaron mediante MANOVA. Encontramos que la CG no cambia con la edad durante OC ni HV, pero la VTC del conjunto de áreas corticales es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los sujetos menores de 65 años y fundamentalmente para las áreas centrales, temporales y parietales ($p < 0.01$). Concluimos que la disminución de la VTC con el envejecimiento podría estar relacionada con déficits en el rendimiento cognitivo.

Palabras clave: EEG, conectividad funcional, variabilidad, envejecimiento.

Changes in the temporal variability of the EEG functional connectivity during aging. This work is aimed at investigating changes in the temporal variability of EEG functional connectivity (FC) during aging. The variability in the FC has been linked to cognitive performance. The study was carried out in two groups of healthy subjects: one of 10 adults between 50-65 years old and another of 15 subjects ranging 66-85 years. EEG recordings were made at rest using 16 monopolar channels: under eyes closed (EC) and under hyperventilation (HV). The cortical FC between all EEG channel pairs was estimated from an index (L) of nonlinear generalized synchronization. For each subject and condition, the global connectivity (GC) of each area/channel with the rest of them was calculated, then the GC average and the GC temporal variability (TVC) of such connectivities was computed from the GC mean and standard deviation of successive EEG recordings respectively. The changes with age and condition of GC and TVC of each cortical area were estimated via a MANOVA. We found that the GC does not change with age during OC or HV, but the TVC of all cortical areas is significantly higher ($p < 0.01$) for subjects under 65 and mainly for the central, temporal and parietal areas ($p < 0.01$). It is concluded that TVC decreasing with aging may be related to cognitive performance deficits.

Keywords: EEG, functional connectivity, variability, aging.

La conectividad funcional (CF) electroencefalográfica se refiere a la existencia de una dependencia estadística entre algunas de las características de dos señales EEG de distintas zonas corticales, ya sea sus amplitudes, sus fases o sus espacios de estado reconstruidos (Friston, 2011). La CF decrece durante el envejecimiento (González y González, 2015; Vecchio et al., 2014; Onoda y Yamaguchi, 2013; Zhu et al., 2011), lo que puede estar relacionado con la disminución de ciertas funciones cognitivas como la función ejecutiva, así, las personas mayores suelen tener más dificultades para mantener la atención (Bullmore y Sporns, 2009). Estas alteraciones también pueden observarse a nivel neurofisiológico con las técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI). En efecto se ha demostrado que la CF entre determinadas zonas cerebrales disminuye a lo largo de los años (Rossini, Rossi, Babiloni, y Polich, 2007; Goh, 2011). En varios estudios se ha considerado que la disminución de la conectividad cerebral forma parte de un proceso llamado *desdiferenciación* (Li y Sikstrom, 2002; Park, Polk, Mikels, Taylor, y Marshuetz, 2001). Este proceso consiste en una disminución de la especialización funcional de ciertas regiones cerebrales a medida que envejecemos y esto produce que las respuestas a ciertas demandas en las personas mayores sean más parecidas entre sí, lo que produce una merma en el rendimiento cognitivo (Andrews-Hanna et al., 2007; Buckner et al., 2009; Grady et al., 2010). Estos estudios confirman la existencia de un gradiente posterior-anterior de descensos en la conectividad con el envejecimiento, estando más afectadas las regiones anteriores.

En los estudios de CF a partir del EEG se han utilizado varias medidas de interdependencia para estimar la conectividad funcional entre distintas áreas/canales/electrodos del córtex; la más antigua es la de *coherencia espectral* que es una medida lineal de sincronización en amplitud y fase en una determinada banda de frecuencia (Schelter et al., 2006). A partir de esta medida se ha reportado principalmente que existe un decremento importante de la coherencia theta y alfa durante el envejecimiento (Vysata et al., 2014) y también de la coherencia delta entre determinadas zonas corticales (González y González, 2015). Recientemente, se han desarrollado medidas de interdependencia EEG no lineal procedente de la teoría del caos determinista que dan idea de la *sincronización generalizada (SG)* entre dos zonas corticales y medidas de *sincronización de fase (PSI)* -sincronización temporal- en las bandas de frecuencia del EEG. Así, en estudios de *sincronización de fase*, se ha encontrado que en los mayores se produce una reducción de la CF fronto-medial que se ha relacionado con una disminución en el rendimiento de la memoria de trabajo (Tóth et al., 2014). Nuestro grupo ha encontrado decrecimiento de la CF EEG entre los 50 a 85 años a partir del índice L de sincronización generalizada entre zonas fronto-centrales y centro-temporales (González y González, 2015) y que bajo estimulación visual la sincronización EEG

decrece con la edad para la mayoría de los canales a excepción de los frontales (Alba, González y González, 2016).

Los estudios sobre la CF EEG citados exploran los cambios que se producen en la CF durante el envejecimiento en la condición de reposo con ojos cerrados. Otra condición experimental que también ha sido estudiada es la estimulación visual (Kikuchi et al., 2002). En dicho estudio se encontró que las personas mayores tenían una mayor coherencia interhemisférica que los jóvenes cuando se les estimulaba visualmente, pero la muestra de mayores utilizada fue joven (50-67 años) y se trata de edades donde el deterioro por envejecimiento no es tan evidente.

Un enfoque que ha sido poco o nada utilizado en el contexto del análisis cuantitativo del EEG durante el envejecimiento es el estudio de la variabilidad de las medidas de EEG, menos aún en el caso de los índices de CF-EEG. Normalmente, cualquier medida o índice EEG se calcula durante el estado de reposo a través del promedio de sus valores en un determinado número de segmentos de EEG (generalmente 10 a 30 segmentos de 4-6 segundos de duración), registrados y digitalizados en momentos diferentes de la misma condición experimental. Al seguir este procedimiento, se supone implícitamente que en el estado de reposo el EEG permanece estacionario durante todo el período de registro. En sujetos sanos y jóvenes, esta hipótesis de estacionariedad podría ser cierta bajo la hipótesis de que, sólo factores aleatorios afectan a las medidas EEG y, los factores cognitivos / psicológicos y neurofisiológicos permanecen poco alterados durante el período de registro. Sin embargo, incluso en estos casos, la evidencia reciente (Botcharova, Farmer, y Berthouze, 2014; Kitzbichler, Smith, Christensen, y Bullmore, 2009) sugiere claramente que la sincronización cerebral, según la evaluación de las señales neurofisiológicas, no es constante, sino que presenta una variabilidad temporal significativa o no trivial, que puede estar alterada en ciertas condiciones neuropatológicas tales como la epilepsia (Ramón y Holmes, 2013). Por tanto, es razonable pensar que tal variabilidad no trivial puede ser capturada por las medidas de CF de EEG, y que esta variabilidad también puede cambiar durante el estado de reposo de los sujetos mayores. De hecho, uno de los síntomas característicos del envejecimiento como ya se ha citado es la merma en la facultad para realizar ciertas funciones cognitivas de una manera constante. En sujetos con TDAH en los que también se presentan anomalías de este tipo se ha observado un aumento en la desviación estándar (SD) del tiempo de reacción y la atención en diferentes pruebas psicológicas (Johnson et al., 2008; Kofler et al., 2013). En esta línea, Bartfeld et al. (2014) observó que la CF- EEG los adultos con TDAH en reposo con ojos cerrados presentan una variabilidad temporal mayor en comparación con los sujetos controles sanos.

Otra cuestión a tener en cuenta al analizar las mediciones de CF-EEG en reposo es la condición (ojos cerrados, ojos abiertos, hiperventilación, etc.) en la que se ha registrado al sujeto. Diferentes condiciones de reposo presentan diferentes niveles de

excitación y ampliamente diferentes relaciones cognitivas y sensoriales de los sujetos con su entorno. De hecho, el nivel de excitación del SNC - generalmente se obtiene midiendo conductancia de la piel de los sujetos (SCL) - es mayor con los ojos abiertos (EO) que con los ojos cerrados (CE) (Barry, Clarke, Johnstone, Magee, y Rushby, 2007; Hüfner et al., 2009).

No hemos encontrado en la literatura trabajos dedicados al análisis de la variabilidad temporal de la CF-EEG durante el envejecimiento. Por ello, el objetivo del presente trabajo es analizar las alteraciones que se manifiestan durante el envejecimiento en la variabilidad temporal de la conectividad funcional electroencefalográfica (EEG) en dos situaciones de reposo distintas: una sin moverse con ojos cerrados y otra bajo hiperventilación también con ojos cerrados. La variabilidad en la CF-EEG cortical se ha relacionado con el rendimiento cognitivo y pensamos que en las situaciones señaladas esta puede manifestarse de distinta manera y con ello podemos considerar y evaluar nuevos aspectos de la CF durante el envejecimiento.

MÉTODO

Participantes

El trabajo fue realizado en dos grupos de adultos sanos voluntarios: un grupo de 9 sujetos con edades entre 50-67 años (4 hombres y 3 mujeres) y un segundo grupo de 11 sujetos con edades entre 68-89 años (5 hombres y 6 mujeres). Todos los sujetos seleccionados provienen de los servicios de Neurología, Psiquiatría y Geriátrica del Hospital Universitario La Candelaria de Tenerife y presentaban un EEG normal según el informe del Servicio de Neurofisiología Clínica de dicho hospital.

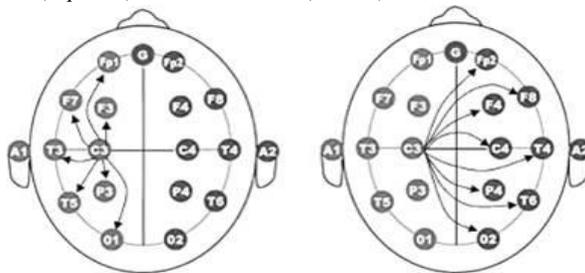
Instrumentos y Procedimiento

Se realizaron registros de EEG monopares de 16 canales (Fp1-2/F3-4/F7-8/C3-4/T3-4/P3-4/T5-6/O1-2) referenciados al promedio del conjunto siguiendo el sistema EEG estándar 10-20. Los registros fueron realizados en reposo con los ojos cerrados (OC) y bajo hiperventilación (HV) también con ojos cerrados. Las señales EEG se muestrearon a 256 Hz con filtros en la banda 0.05-40 Hz y filtro de red alrededor de 50 Hz. Se controló la impedancia de los electrodos en un rango 3-5 kOhm. El electro-oculograma, ECG y los movimientos de respiración abdominal se registraron para detectar artefactos. Para cada sujeto y para cada canal EEG se seleccionaron entre 20-30 segmentos EEG de 5 segundos (1280 muestras). Primero se seleccionaron un conjunto entre 30-50 segmentos EEG libres de artefactos; luego utilizamos un método basado en la estacionariedad de los segmentos EEG para la selección final.

Análisis de datos

Sincronización no lineal generalizada (SG): Con esta técnica medimos la interdependencia no lineal entre dos señales (índice L) procedente de la teoría de los sistemas dinámicos no lineales. Proporciona una estimación efectiva del grado de SG entre dos (sub) sistemas a partir de las señales que ellos generan. Con el fin de calcular L, se construyen primero los vectores de estado retrasados X_i e Y_i a partir de las señales X e Y muestreadas: es necesario para ello establecer previamente los parámetros del embedding, esto es, del espacio donde se va a reconstruir el sistema/señal (dimensión del espacio de reconstrucción m, retraso tau y espaciado intervectores w). El índice de interdependencia entre dos canales o señales X e Y [$L(X\backslash Y)$] se calcula teniendo en cuenta a) los índices temporales de los k vecinos más próximos de X_i (y respectivamente de Y_i), b) para cada X_i , el rango que la distancia entre X_i y X_j toma en una lista ordenada ascendente de las distancias entre X_i y todos los $X_i \neq j$, y c) el rango medio condicionado o mediado por Y. De forma análoga se calcula $L(Y\backslash X)$ simplemente intercambiando la función X por Y en los cálculos correspondientes. Finalmente, se calcula el índice L de interdependencia efectivo a partir del promedio entre $L(X\backslash Y)$ y $L(Y\backslash X)$. Los valores de L oscilan entre 0 (nula interdependencia) y 1 (fuerte interdependencia). En la gráfica 1 se muestran las parejas que tiene cada canal (en el ejemplo, el canal C3) con los de su mismo hemisferio y con los del hemisferio opuesto. Se calculó para cada sujeto y condición, la conectividad global (CG) de cada área/canal cortical con el resto de las áreas y la variabilidad temporal de dicha conectividad (VTC) respectivamente a partir de la media y la desviación estándar de 20 medidas distintas de conectividad, realizadas a lo largo del periodo de registro.

Gráfica 1. Pares de canales seleccionados para el cálculo de la sincronización global CG intra-hemisférica (izquierda) e inter-hemisférica (derecha) del área cortical C3



Prueba de datos subrogados: A fin de evitar acoplamiento por conducción de volumen (ruido del conjunto de redes neuronales del cerebro que pueden afectar al conjunto de los canales EEG y producir correlaciones ficticias), la fiabilidad de los índices de interdependencia entre dos señales (X e Y) se comprueba mediante la

repetición de su cálculo después de subrogar las señales con el fin de eliminar cualquier posible interdependencia al azar entre ellos. Las señales subrogadas se obtienen de manera diferente según el tipo de interdependencia a chequear entre los pares de señales. (González et al., 2013). Una vez que se obtiene las señales subrogadas (s) de X e Y, se calcula de nuevo el valor del índice correspondiente entre la X e Y bien la CG o la VTC. Luego se compara estadísticamente dichos índices obtenidos a través de las señales originales con los obtenidos a través de las subrogadas. De este modo sabremos si los índices originales son efectivos.

Medidas estadística: Utilizamos para comparar las diferencias con la edad (factor GEDAD) en los distintos canales (EE) un MANOVA de medidas repetidas. Para analizar la dependencia de la sincronización de cada canal con la edad usamos un ANOVA considerando en este caso que la sincronización (intra o inter-hemisférica) de cada canal es una medida independiente.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados del MANOVA de medidas repetidas para la conectividad global CG (intra e inter-hemisféricas). Se presentan los estadísticos grados de libertad GL (a,b), el estadístico F y la probabilidad P para los distintos factores e interacciones. En primer lugar para el conjunto de todos los canales (factor GEDAD) no aparece dependencia significativa con la edad. Tampoco para su interacción con las condiciones OC y HV (COND*GEDAD). También se muestra la interacción de los distintos canales individuales con la edad (EE*GEDAD) y su dependencia con las condiciones (EE*COND*GEDAD); para ninguna de estas interacciones aparecieron dependencias significativas, por tanto la CG no se altera para ninguno de los canales individuales en las condiciones analizadas. Como puede observarse en la parte inferior de la tabla los resultados para el caso de señales subrogadas tampoco ofrecieron dependencias significativas en ninguno de los casos.

Tabla 1. Resultados del MANOVA de medidas repetidas para la conectividad global CG (intra e inter-hemisféricas)

INTERACCIONES	GL (a,b)	F	P
GEDAD	1.40	1.62	0.210
COND*GEDAD	1.40	1.93	0.172
EE*GEDAD	15.600	3.45	0.052
EE*COND*GEDAD	15.600	0.88	0.576
INTERACCIONES (s. subrogadas)	GL (a,b)	F	P
GEDAD	1.40	0.33	0.564
COND*GEDAD	1.40	0.09	0.757
EE*GEDAD	15.600	1.15	0.306
EE*COND*GEDAD	15.600	0.88	0.577

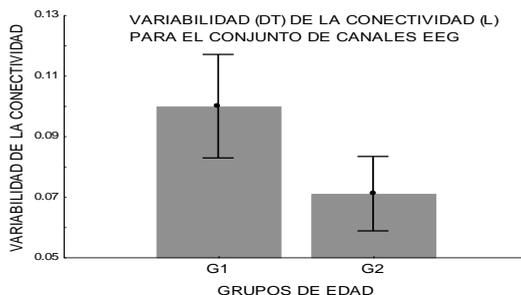
Al contrario que la CG, los resultados del MANOVA de medidas repetidas de la VTC que se muestran en la tabla 2 indican que la VTC del conjunto de canales depende significativamente de la edad (factor GEDAD) pero este resultado no se mantiene en ambas condiciones OC y HV (interacción COND*GEDAD significativa). Además cuando se considera la dependencia con la edad de cada uno de los canales individuales (EE), los resultados muestran que estas alteraciones con la edad no es la misma para todos los canales (interacción EE*GEDAD significativa) y que este resultado no es el mismo en las dos condiciones OC y HV analizadas (interacción EE*COND*DEAD significativa). Observamos además en la parte inferior de la tabla 2 que cuando se repite el MANOVA con las señales subrogadas los resultados anteriores no aparecen. Esto demuestra la efectividad de las interacciones significativas encontradas para la VTC trabajando con las señales originales.

Tabla 2. Resultados del MANOVA de medidas repetida para la variabilidad temporal de la conectividad global (VTC)

INTERACCIONES	GL (a,b)	F	P
GEDAD	1.40	7.73	0.008
COND*GEDAD	1.40	3.97	0.050
EE*GEDAD	15.600	4.26	0.000
EE*COND*GEDAD	15.600	2.13	0.007
INTERACCIONES (s. subrogadas)	GL (a,b)	F	P
GEDAD	1.40	0.52	0.474
COND*GEDAD	1.40	2.80	0.101
EE*GEDAD	15.600	1.18	0.278
EE*COND*GEDAD	15.600	0.99	0.456

Además, para el conjunto de todos los canales, la VTC es significativamente mayor ($p < 0.01$) en los sujetos de menor (G1) edad que en los de edad superior a 65 años (G2). Esto se muestra claramente en la gráfica 2.

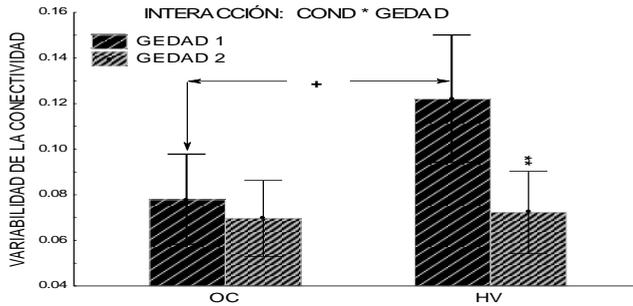
Gráfica 2. Alteraciones con la edad de la variabilidad temporal de la conectividad global VTC



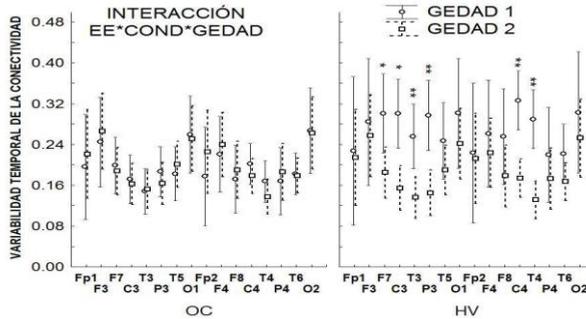
Cuando analizamos la dependencia con la edad de la VTC del conjunto de los canales en las dos condiciones consideradas (OC y HV), encontramos los resultados que

se muestra en la gráfica 3. Observamos que solo durante HV las diferencias con la edad son claramente significativas y que este resultado es consecuencia del incremento que sufre la VTC del grupo de menor edad (GEDAD 1) durante HV en relación con OC, lo que no le sucede al grupo de mayor edad cuya VRT no cambia de OC a HV.

Gráfica 3 .Alteraciones con la edad de la variabilidad temporal de la conectividad global VTC en las condiciones de OC y HV



Gráfica 4 .Alteraciones con la edad de la variabilidad temporal de la conectividad global VTC en las condiciones de OC y HV para cada canal individual



Finalmente, en la gráfica 4 mostramos los resultados del ANOVA aplicado individualmente a cada canal. En ella, observamos que solo durante HV algunos canales (F7, C3, T3, P3, C4 y T4) exhiben diferencias significativas con la edad y siempre siendo mayor la VTC del grupo de menor edad que la del grupo de mayor edad.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En estudios previos se han relatado resultados de medidas EEG de conectividad funcional durante el envejecimiento (González y González, 2015; Tóth et al., 2014). La conectividad se estima por lo general a través de mediciones lineales (p.ej. coherencia) o no lineales (p.ej. sincronización generalizada) de la interdependencia entre

todos los posibles pares de canales de EEG registrados (matriz de conectividad). Los resultados de conectividad funcional dependen de los dos canales individuales seleccionados (por ejemplo, la conectividad entre C3-T3 podría ser diferente a la de C3-F3) o del conjunto de pares de canales seleccionado para el cálculo de la conectividad (promedio) de un área cortical determinada, por ejemplo, la conectividad de área C3 puede obtenerse a partir de la media de C3-FP1, C3 - F3, C3-F7 y probablemente será diferente a la obtenida a partir de la media de C3-T3, C3-T5, C3-P3. Los trabajos realizados hasta el momento demuestran que algunas de estas conectividades decrecen durante el envejecimiento y que ello depende entre otros factores de la distancia entre las áreas corticales consideradas, de la banda de frecuencia EEG seleccionada (para el caso de las mediciones de coherencia) o del conjunto de canales considerados para evaluar la conectividad cortical neta de un área en particular (González y González, 2015).

En este estudio se calcularon medidas de conectividad global para 16 áreas corticales utilizando el índice L de sincronización generalizada. Para ello, se seleccionaron distintos segmentos de EEG registrados en momentos diferentes en el mismo estado (OC o HV) y calculando el promedio de la conectividad de cada área cortical con el resto de áreas (CG) y su variabilidad temporal (VTC). Al analizar las diferencias CG para todos los canales y condiciones, se encontró que la conectividad CG no mostró diferencias entre los grupos para ninguna de las 16 áreas corticales consideradas. Por lo tanto, las mediciones de conectividad EEG resultan eficaces cuando se estiman entre ciertos pares de canales específicos, principalmente, entre los canales inter-hemisféricos (González y González, 2015); pero cuando la conectividad de un área cortical se obtiene a partir de la media de conectividades de todos los pares que están asociados con él, como es el caso en este estudio, las mediciones de conectividad pierden su eficacia en la discriminación entre grupos, es decir, promediando conectividades EEG entre pares de canales disminuye su capacidad de discriminación. En lugar de ello, la VTC para todos los canales en conjunto muestra claramente diferencias entre los grupos de edad siendo la variabilidad de los sujetos de mayor edad inferior que los de menor edad. Cuando se tienen en cuenta la VTC de los distintos canales individuales en las dos condiciones analizadas (OC y HV) encontramos que únicamente en HV, esto es, cuando los sujetos se encuentran en cierto modo fisiológicamente activados es cuando la VTC de los sujetos más jóvenes se ve incrementada lo que podría estar asociado a un incremento del estado de atención. Sin embargo este efecto no aparece en el grupo de mayor edad. Posiblemente ello sea achacable a la merma de conectividades locales en estos que hace que la variabilidad de la conectividad global sea la misma en reposo con OC o cuando se encuentran desarrollando una tarea de activación cardio-respiratoria. En conclusión, la disminución de la variabilidad temporal de la conectividad funcional con el envejecimiento solo es cuantificable en situaciones de cierto estrés cardio-respiratorio. Esta medida podría complementar a aquellas que determinan el decrecimiento de la

conectividad funcional entre determinadas zonas cerebrales durante el envejecimiento en estado de reposo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través de una subvención del Instituto de Salud Carlos III, (FIS) (Ministerio de Sanidad y Consumo, español Subvención No. PS09 / 00856) y el Ministerio de Economía español y Competitividad a través de subvención TEC desde 2.012 hasta 38.453-CO4-03.

REFERENCIAS

- Alba, G., González, A., y González, J.J. (2016). Modificaciones durante el envejecimiento de la sincronización electroencefalográfica (EEG) cortical bajo estimulación visual. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 6(1), 15-26.
- Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle M.E., y Buckner, R.L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5), 924-935.
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., Magee, C.A., y Rushby, J.A. (2007). EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2765-2773.
- Barttfeld, P., Petroni, A., Baéz, S., Urquina, H., Sigman, M., Cetkovich, M., Torralva, T., Torrente, F., Lischinsky, A., Castellanos, X., Manes, F., y Ibañez, A. (2014). Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 69(2), 65-75.
- Botcharova, M., Farmer, S.F., y Berthouze, L. (2014). Markers of criticality in phase synchronization. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 176.
- Buckner, R.L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F.M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J.R., Sperling, R.A., y Johnson, K.A. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860-1873.
- Bullmore, E., y Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186-198.
- Friston, K.J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36.
- Goh, J.O. (2011). Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging Disease*, 2(1), 30-48.
- González, J.J., y González, A. (2015). Valoración del envejecimiento a partir de la conectividad funcional cerebral estimada mediante medidas de sincronización electroencefalográficas. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 5(1), 121-131.
- Grady, C.L., Protzner, A.B., Kovacevic, N., Strother, S.C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., Anderson, J.A.E., Churchill, N., y McIntosh, A.R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1432-1447.
- Hufner, K., Stephan, T., Flanagin, V. L., Deutschlander, A., Stein, A., Kalla, R., Dera, T., Fesl, G., Jahn, K., Strupp, M., y Brandt, T. (2009). Differential effects of eyes open or closed in

- darkness on brain activation patterns in blind subjects. *Neuroscience Letters*, 466(1), 30-34.
- Johnson, K.A., Robertson, I.H., Barry, E., Mulligan, A., Daibhis, A., Daly, M., Watchorn, A., Keavey, M., Lambert, D., McDonnell, C., Hawi, Z., y Bellgrove, MA. (2008). Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(12), 1339-1347.
- Kikuchi, M., Wada, Y., Takeda, T., Oe, H., Hashimoto, T., y Koshino, Y. (2002). EEG harmonic responses to photic stimulation in normal aging and Alzheimer's disease: differences in interhemispheric coherence. *Journal Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1045-1051.
- Kitzbichler, M.G., Smith, M.L., Christensen, S.R., y Bullmore, E. (2009). Broadband criticality of human brain network synchronization. *PLoS Computational Biology*, 5(3). e1000314.
- Kofler, M.J., Rapport, M.D., Sarver, D.E., Raiker, J.S., Orban, S.A., Friedman, L.M., y Kolomeyer, E.G. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, 33(6), 795-811.
- Li, S.C., y Sikstrom, S. (2002). Integrative neurocomputational perspectives on cognitive aging, neuromodulation, and representation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 795-808.
- Onoda, K., y Yamaguchi, S. (2013). Small-worldness and modularity of the resting-state functional brain network decrease with aging. *Neuroscience Letters*, 556, 104-108.
- Park, D.C., Polk, T.A., Mikels, J.A., Taylor, S.F., y Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3(3), 151-165.
- Ramón, C., y Holmes, M.D. (2013). Stochastic Behavior of Phase Synchronization Index and Cross-Frequency Couplings in Epileptogenic Zones during Interictal Periods Measured with Scalp dEEG. *Frontiers in Neurology*, 4, 57.
- Rossini, P.M., Rossi, S., Babiloni, C., y Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 83(6), 375-400.
- Schelter, B., Winterhalder, M., Eichler, M., Peifer, M., Hellwig, B., Guschlbauer B, Lücking, C.H., Dahlhaus, R., y Timmer, J. (2006). Testing for directed influences among neural signals using partial directed coherence. *Journal of Neuroscience Methods*, 152(1-2), 210-219.
- Toth, B., Kardos, Z., File, B., Boha, R., Stam, C.J., y Molnar, M. (2014). Frontal midline theta connectivity is related to efficiency of WM maintenance and is affected by aging. *Neurobiology of Learning and Memory*, 114, 58-69.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M.G., Bramanti, P., y 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.
- Vysata, O., Kukal, J., Prochazka, A., Pazdera, L., Simko, J., y Valis, M. (2014). Age-related changes in EEG coherence. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 48(1), 35-38.
- Zhu, C., Guo, X., Jin, Z., Sun, J., Qiu, Y., Zhu, Y., y Tong, S. (2011). Influences of brain development and ageing on cortical interactive networks. *Clinical Neurophysiology*, 122(2), 278-283.

Recibido: 7 de mayo de 2015

Recepción Modificaciones: 25 de septiembre de 2015

Aceptado: 2 de octubre de 2015